

Strategie antimicrobiche per la prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale: Linea Guida

G. Amici, R. Russo, M. Feriani, R. Corciulo, M. D'Amico, A. De Vecchi, V. La Milia, M. Salomone, G. Virga, G. Cancarini

Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. The present guideline reports evidence of the use of antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis (PD).

Methods. SR of RCT and RCT on treatments aiming at preventing peritoneal dialysis peritonitis were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update). Quality of SR and RCT was assessed according to current methodological standards.

Results. One SR and 19 RCT were found addressing this issue. *Staphylococcus Aureus* nasal carriage treatment with mupirocin reduces exit-site and tunnel infections but not peritonitis. Topical gentamicin treatment on the exit site reduces *Staphylococcus Aureus* infection and peritonitis incidence. Intravenous antibiotics administration prior to catheter placement significantly reduces the risk of early peritonitis but not exit-site and tunnel infections. Oral nistatin associated with antibiotic treatment significantly reduces the incidence of *Candida* peritonitis. No other prophylaxis measure seems to be effective based on available evidence.

Conclusion. In patients on peritoneal dialysis current evidence supports the hypothesis that topical mupirocin reduces the risk of *Staphylococcus Aureus* peritonitis, intravenous antibiotics prior to catheter placement prevent the risk of early peritonitis, and oral nistatin reduces the risk of *Candida* peritonitis. Further studies are necessary to test the effectiveness of other interventions. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S125-35)

KEY WORDS: Peritoneal dialysis, Peritonitis, Antimicrobial agents

PAROLE CHIAVE: Dialisi peritoneale, Peritoniti, Farmaci antimicrobici

LINEA GUIDA

Il trattamento eradicante dei portatori nasali di *Stafilococco aureo*, effettuato con l'applicazione topica di mupirocina, è in grado di ridurre efficacemente le infezioni dell'exit-site e del tunnel ma non le peritoniti (livello di evidenza 1).

L'uso topico giornaliero, sull'emergenza cutanea del catetere peritoneale, della gentamicina riduce il rischio di peritonite (livello 2).

L'utilizzo di antibiotici, nella profilassi perioperatoria del posizionamento dei cateteri per dialisi peritoneale, è in grado di ridurre efficacemente solo gli episodi di peritonite precoce (livello 1).

La nistatina per via orale, in associazione alla terapia antibiotica, è efficace nel prevenire le peritoniti da *Candida* (livello 2).

Premesse

In dialisi peritoneale la complicanza più frequente è la peritonite batterica (1). Tale complicanza è clinicamente rilevante, poiché è in rapporto con la mortalità, l'ospedalizzazione e il fallimento della tecnica (2-4).

L'incidenza di peritoniti nel corso degli anni ha mostrato una riduzione per il progresso nella tecnologia dei cateteri, dei sistemi di connessione e di dialisi (5, 6). Attualmente viene considerato accettabile un tasso di 0.5 episodi/paziente/anno, ma sono ancora comunemente riportati tassi superiori e tale patologia presenta frequenti ricorrenze o ricadute (7-10). L'incidenza di peritoniti varia inoltre con l'età e la razza, la presenza di malattie concomitanti come il diabete e il trattamento immunosoppressivo (11-15).

Sono attualmente in uso differenti strategie antimicrobiche per la prevenzione delle peritoniti: antibiotici per via orale e topica, disinfettanti topici, trattamento profilattico dei portatori nasali di *Stafilococco aureo* con antibiotici topici o sistemici (16-22).

A questi trattamenti si aggiungono una serie di strategie riguardo all'addestramento, l'igiene, la detersione e la disinfezione con protocolli differenti e non sufficientemente studiati con trial clinici (16-18, 20, 21). Solo alcune delle Linee Guida riguardanti la dialisi peritoneale affrontano questo argomento (6, 23).

Allo scopo di uniformare le scelte terapeutiche, l'obiettivo di questa Linea Guida è quello di verificare, sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche e dagli studi randomizzati controllati (RCT), se esistono delle strategie antimicrobiche in grado di ridurre le complicanze infettive della dialisi peritoneale.

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata eseguita con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli studi randomizzati e controllati prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici, la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse Nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida.

Evidenza disponibile

Descrizione degli studi

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare una revisione sistematica *Cochrane* (24) che comprende 19 RCT e un RCT pubblicato successivamente alla suddetta revisione (22). Le principali caratteristiche dei 20 RCT analizzati in questa Linea Guida sono riportati in Tabella I.

Revisione *Cochrane*. La profilassi con antibiotici per via orale confrontata al placebo o a nessun trattamento, è stata analizzata in 6 RCT (26-31). Due RCT comparavano la profilassi nasale con antibiotici verso il placebo (28, 32, 33). L'effetto dello iodio povidone rispetto alle "cure *standard*" è stato valutato in 3 RCT (16, 34, 35). Un RCT ha valutato gli effetti di una camera germicida all'ultravioletto applicata sulla connessione rispetto a nessun trattamento (36) e un RCT ha confrontato il vaccino anti-stafilococcico *Staphypan* Berna con il placebo (37). Gli effetti della terapia antibiotica perioperatoria, nel prevenire le peritoniti e le infezioni di *exit-site* e *tunnel*, sono stati valutati in 4 RCT (25, 38-40). Un RCT ha studiato gli effetti della nistatina, somministrata per via orale, nel prevenire la peritonite fungina in pazienti già in trattamento con antibiotici per una peritonite batterica (41).

Altri RCT. Un RCT ha confrontato l'applicazione topica, a livello dell'*exit-site*, della mupirocina verso la gentamicina (22).

Qualità degli studi. La valutazione della qualità degli studi è stata eseguita in 20 RCT utilizzando la metodologia *Cochrane* (Tab. II). Tale procedura si è rivelata difficoltosa perché molti dettagli quali "*intention-to-treat analysis*" (analisi per intenzione al trattamento) e numero di pazienti persi al *follow-up* non erano forniti. Il metodo di segretezza della randomizzazione ("*allocation concealment*") era adeguato in un solo RCT, chiaramente inadeguato in 2 RCT e non chiaro in tutti gli altri. L'utilizzo del cieco ("*blinding*") nei valutatori degli *outcome* non era specificato in alcun RCT; il cieco dei partecipanti era presente in 6 RCT e quello dei ricercatori in 5. L'utilizzo dell'analisi per intenzione al trattamento era specificato da 5 Autori. La percentuale dei pazienti persi al *follow-up* era compresa tra 0 e 14%.

Analisi statistica. I risultati dell'analisi statistica sono riportati come rischio relativo ["*relative risk*" (RR)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici (Tab. III).

Risultati

Profilassi con antibiotici per via orale. La profilassi con antibiotici per via orale (cotrimossazolo, cefalessina, ofloxacina, rifampicina) non riduce significativamente il rischio di peritonite (4 RCT, 235 pazienti: RR 0.76; IC 95%

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Churchill DN, 1988 (26)	105	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD > 18 anni	Trimethoprim 160 mg/ Sulfometossazolo 800 mg al giorno x 12 mesi	Nessun trattamento	12	Randomizzazione eseguita per Ospedale e precedente peritonite
Low DE, 1980 (27)	50	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD	Cefalossina 500 mg x due volte al giorno	Nessun trattamento	2-3	Nessuno
Swartz R, 1991 (31)	59	RCT	Università	Pazienti in dialisi peritoneale; diabetici il 34%	Trimethoprim/ Sulfometoss azolo (basso dosaggio) o Cefalossina 250 mg o Clindamicina 300 mg	Nessun trattamento	11.4+1.3 trattati 12.3+1.4 non trattati	Nessuno
Blowey DL, 1994 (30)	15	RCT	Ospedale pediatrico	Pazienti in dialisi peritoneale da almeno 3 mesi	Rifampicina 20 mg/kg/die in 2 dosi + Bacitracina (nasale) x due volte al giorno x 7 giorni	Nessun trattamento	1	Pazienti pediatrici con tampone nasale positivo per <i>S. aureus</i>
Sesso R, 1994 (28)	22	RCT	Ospedale clinicizzato	Pazienti in CAPD > 15 anni; diabetici il 23%	Pomata nasale di Fusidato di Sodio (2%) due volte al giorno x 5 giorni, ogni mese	Placebo	7	Trial con tre braccia, includente ofloxacina (per os) 200 mg al giorno x 5 giorni <i>versus</i> placebo e <i>versus</i> pomata nasale di fusidato di sodio
Zimmerman SW, (29) 1991	64	RCT	Università	Pazienti in dialisi peritoneale da 6 mesi; diabetici il 41%	Rifampicina 300 mg due volte al giorno x 5 giorni ogni 3 mesi	Nessun trattamento	18	Nessuno
Bernardini J, 1996 (21)	82	RCT	Università	Pazienti in CAPD portatori nasali di <i>S. aureus</i> ; diabetici il 34%	Mupirocina in pomata (2%) applicata giornalmente sull' <i>exit-site</i>	Rifampicina (per os) 300 mg due volte al giorno x 5 giorni, ogni 3 mesi	25	Nessuno

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Bernardini J, 2005 (22)	136	RCT	Multicentrico	Pazienti in dialisi peritoneale > 18 anni; diabetici 40,5%	Mupirocina in pomata (2%) applicata giornalmente sull' <i>exit-site</i>	Gentamicina in pomata (0,1%) applicata giornalmente sull' <i>exit-site</i>	8	Nessuno
Mupirocin Study Group, 1996 (32)	267	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD portatori nasali <i>S. aureus</i> ; diabetici il 20%	Pomata nasale di Mupirocina (2%) due volte al giorno x 5 giorni, ogni mese	Pomata placebo	18	Nessuno
Perez Fontain M, 1992 (33)	22	RCT	Ospedale clinicizzato	Pazienti in CAPD portatori nasali di <i>S. aureus</i> ; diabetici il 26%	Pomata nasale di Mupirocina tre volte al giorno x 7 giorni	Pomata nasale di Neomicina (0,1%) tre volte al giorno x 7 giorni	3	Nessuno
Bennet-Jones D, 1988 (25)	27	RCT	Ospedale clinicizzato	Pazienti che si sottoponevano ad inserzione di catetere di Tenckhoff, inclusi i nuovi pazienti e quelli che si sottoponevano a sostituzione del catetere; nessun diabetico	Gentamicina (i.v.) al dosaggio di 1,5 mg/kg di peso corporeo al momento dell'inserzione del catetere	Nessun trattamento	1	Nessuno
Gadallah MF, 2000 (38)	221	RCT	Università	Pazienti che si sottoponevano ad inserzione di catetere peritoneale; diabetici il 23%	Vancomicina (i.v.) 1000 mg prima dell'inserzione del catetere o Cefazolina (i.v.) 1000 mg 3 ore prima dell'inserzione del catetere	Nessun trattamento (nessun antibiotico per almeno una settimana prima dell'inserzione del catetere)	0,5	<i>Trial</i> con tre braccia
Lye WC, 1992 (39)	50	RCT	Università	Pazienti con ESRD che si sottoponevano ad inserzione di catetere di Tenckhoff per CAPD; diabetici il 40%	Cefazolina (i.v.) 500 mg e Gentamicina (i.v.) 80 mg 1 ora prima dell'inserzione del catetere	Nessun trattamento	3	Nessuno

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Wikdahl AM, 1997 (40)	38	RCT	Università	Pazienti inseriti in un programma di dialisi peritoneale; diabetici il 34%	Cefuroxime (i.v.) 1.5 g al momento dell'inserzione del catetere + 250 mg i.p. nella prima sacca di dialisi	Nessun trattamento	0.3	Nessuno
Luzar MA, 1990 (16)	127	RCT	Multicentrico	Pazienti inseriti in un programma di dialisi peritoneale; diabetici il 22%	Iodio Povidone (20 g/L) e medicazione non-occlusiva 2-3 volte a settimana	Lavaggio giornaliero dell' <i>exit-site</i> con acqua e sapone	9	Nessuno
Waite N, 1997 (34)	117	RCT	Università	Pazienti in IPD e CAPD; diabetici il 33%	3.5 g di pomata allo Iodio Povidone ad ogni cambio della medicazione	Trattamento <i>standard</i>	14	Nessuno
Wilson AP, 1997 (35)	149	RCT	Università	Pazienti in dialisi peritoneale	Polvere spray allo Iodio Povidone (2.5%) ad ogni cambio della medicazione	Trattamento <i>standard</i>	10	Nessuno
Nolph KD, 1985 (36)	167	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD da almeno 4 mesi; diabetici il 20%	Camera germicida ai raggi ultravioletti	Nessun trattamento	36	Nessuno
Poole-Warren LA, 1991 (37)	124	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD; diabetici il 17%	<i>Staphypan</i> Berna	Nessun trattamento	12	Nessuno
Lo WK, 1996 (41)	397	RCT	Multicentrico	Pazienti in CAPD in trattamento antibiotico per peritonite; diabetici il 17%	Nistatina 500000 unità quattro volte al giorno fino al termine della somministrazione di antibiotici	Non somministrazione di Nistatina	24	<i>Trial</i> impostato sulla prevenzione delle peritoniti da <i>Candida</i>

CAPD = Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; IPD = Intermittent Peritoneal Dialysis; ESRD = End Stage Renal Disease

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INDIVIDUATI

Parametro di qualità	%
Allocation concealment	
Adeguate	10
Non chiaro	74
Inadeguato	16
Blinding-Cieco	
Partecipanti	26
Ricercatori	32
Valutazione <i>outcomes</i>	0
Analisi "intention-to-treat"	
Si	31
No	63
Non chiara	6
Perdite al follow-up (%)	
0 < 10%	68
10 < 20%	11
20 < 40%	21
≥ 40%	0

0.38-1.53). La profilassi con antibiotici per via orale riduce significativamente il rischio di infezione di *exit-site* e *tunnel* (2 RCT, 31 pazienti: RR 0.29; IC 95% 0.09-0.97). Non ci sono effetti significativi sulla rimozione del catetere (4 RCT, 235 pazienti: RR 0.73; IC 95% 0.39-1.38) e sulla mortalità per tutte le cause (4 RCT, 195 pazienti: RR 0.84; IC 95% 0.39-1.79).

Profilassi con antibiotici topici. La profilassi con antibiotici per via nasale non riduce significativamente il rischio di peritonite a confronto con il placebo (2 RCT, 282 pazienti: RR 0.94; IC 95% 0.67-1.33). La profilassi con antibiotici per via nasale non riduce significativamente il tasso di peritoniti (1 RCT, 2626 mesi-paziente: RR 0.84; IC 95% 0.44-1.60) o il rischio di infezione dell'*exit-site* e del *tunnel* (2 RCT, 282 pazienti: RR 0.97; IC 95% 0.64-1.49). Tuttavia la mupirocina per via nasale riduce significativamente il tasso di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel* in confronto al placebo (1 RCT, 2716 mesi-paziente: RR 0.58; IC 95% 0.40-0.85) e il *carriage* nasale di Stafilococco aureo (10-18% in mupirocina verso 48-61% in placebo, $p < 0.001$). La profilassi antibiotica per via nasale non è efficace nel ridurre la rimozione del catetere (2 RCT, 282 pazienti: RR 0.89; IC 95% 0.44-1.79). L'applicazione giornaliera sull'*exit-site* di gentamicina, in confronto alla mupirocina, riduce significativamente il rischio di peritonite (1 RCT, 133 pazienti: RR 0.52; IC 95% 0.29-0.93).

Profilassi antibiotica perioperatoria. L'uso di antibiotici nella fase perioperatoria per via endovenosa riduce significativamente il rischio di peritonite precoce (meno di un

mese dal posizionamento del catetere) rispetto a nessun trattamento (4 RCT, 335 pazienti: RR 0.35; IC 95% 0.15-0.80) ma non il rischio di infezione di *exit-site* e *tunnel* (2 RCT, 114 pazienti: RR 0.32; IC 95% 0.02-4.81). Quando l'osservazione degli eventi supera il mese non c'è differenza significativa nel rischio di peritonite o infezione di *exit-site/tunnel*.

Disinfettanti topici. La disinfezione topica dell'*exit-site* con preparati a base di iodio povidone, confrontata con nessun trattamento o la semplice detersione con acqua e sapone, non riduce significativamente il rischio di peritonite (3 RCT, 382 pazienti: RR 0.72; IC 95% 0.46-1.11), l'infezione di *exit-site* e *tunnel* (3 RCT, 381 pazienti: RR 0.71; IC 95% 0.49-1.03), la rimozione del catetere (2 RCT, 266 pazienti: RR 0.73; IC 95% 0.34-1.55) e la mortalità per tutte le cause (2 RCT, 266 pazienti: RR 1.24; IC 95% 0.54-2.84).

Sistemi di connessione e altri trattamenti. Non c'è significativa riduzione del tasso di peritonite con altri interventi, come l'uso della camera germicida applicata alla connessione (1 RCT, 167 pazienti, 1354 mesi-paziente: RR 1.04; IC 95% 0.71-1.53) e il vaccino antistafilococcico *Staphypan* Berna (1 RCT, 124 pazienti, 1099 mesi-paziente: RR 0.89; IC 95% 0.58-1.37). Il vaccino *Staphypan* Berna, rispetto al placebo, non mostra effetti significativi sul tasso di infezioni di *exit-site* e *tunnel* (1 RCT, 1099 mesi-paziente: RR 1.02; IC 95% 0.70-1.48). Un singolo RCT con nistatina orale per la prevenzione della peritonite fungina, somministrata in pazienti già in trattamento antibiotico per peritonite batterica, dimostra una significativa riduzione del rischio (1 RCT, 397 pazienti, 1168 mesi-paziente: RR 0.10; IC 95% 0.03-0.31). I dati per il confronto di altri antimicrobici per la prevenzione della peritonite sono insufficienti.

Sintesi dell'evidenza

La revisione sistematica della profilassi antimicrobica in dialisi peritoneale mostra alcuni dati fondamentali.

1. Il trattamento eradicante dei portatori nasali di Stafilococco aureo utilizzando mupirocina topica è in grado di ridurre efficacemente le infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel* ma non le peritoniti.

2. La gentamicina applicata sull'*exit-site* riduce il rischio totale di peritonite riducendo significativamente quelle da *Gram*-negativi.

3. L'utilizzo di antibiotici per la profilassi perioperatoria di posizionamento dei cateteri per dialisi peritoneale è in grado di ridurre efficacemente solo gli episodi di peritonite precoce ma non le infezioni di *exit-site* e *tunnel*.

4. La profilassi con nistatina per via orale è efficace per la riduzione del tasso di peritoniti da *Candida* che possono complicare il trattamento antibiotico delle peritoniti batteriche.

5. I dati comparativi diretti per valutare l'efficacia di altri agenti antimicrobici sono insufficienti. Nessuno degli inter-

TABELLA III - RISULTATI DEGLI RCT INDIVIDUATI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Churchill DN, 1988 (26)	Peritoniti	33/56 (59%)	22/49 (45%)	1.31 (0.90-1.92)	14
Low DE, 1980 (27)	Peritoniti	9/25 (36%)	6/25 (24%)	0.33 (0.07-1.50)	12
Swartz R, 1991 (31)	Tasso di peritoniti Infezioni dell'exit-site	0.9° 0.3°	1.2 0.4		33 33
Blowey DL, 1994 (30)	Peritoniti Infezioni dell'exit-site	0/7 0/7	2/8 (25%) 2/8 (25%)	0.23 (0.01-4.02) 0.23 (0.01-4.02)	-25 -25
Sesso R, 1994 (28)	Peritoniti Infezione dell'exit-site Rimozione del catetere	1/9 (11%) 5/9 (55%) 4/9 (44%)	5/13 (38%) 3/13 (23%) 6/13 (46%)	0.29 (0.04-2.07) 2.41 (0.76-7.62) 0.96 (0.38-2.46)	-27 32 -2
Zimmerman SW, 1991 (29)	Peritoniti	8/32 (25%)	17/32 (53%)	0.47 (0.24-0.93)	-28
Bernardini J, 1996 (21)	Tasso di infezione da <i>S. aureus</i>	0.13	0.15		0
Bernardini J, 2005 (22)	Peritoniti	28/66 (42%)	22/67 (33%)	0.52 (0.29-0.93)	9
Mupirocin Study Group, 1996 (32)	Peritoniti Tasso peritoniti* Infezione dell'exit-site Tasso di Infezione dell'exit-site*	43/134 (32%) 18/1390 (1%) 26/134 (19%) 42/1390 (3%)	44/133 (33%) 19/1236 (1%) 25/133 (19%) 64/1236 (5%)	0.97 (0.69-1.37) 0.84 (0.44-1.60) 1.03 (0.63-1.69) 0.58 (0.40-0.85)	-1 0 0 -2
Perez-Fontain M, 1992 (33)	Tasso peritoniti*	5/133 (4%)	4/76 (5%)	0.71 (0.20-2.58)	-1
Bennet-Jones D, 1988 (25)	Peritonite precoce (< 1 mese dall'inserimento del catetere) Infezione precoce dell'exit-site (< 1 mese dall'inserimento del catetere) Rimozione del catetere	1/13 (8%) 0/13 0/13	6/13 (46%) 7/13 (54%) 1/13 (8%)	0.17 (0.02-1.20) 0.07 (0.00-1.06) 0.36 (0.02-8.06)	-38 -54 8

segue

TABELLA III - RISULTATI DEGLI RCT INDIVIDUATI (VARIABILI DICOTOMICHE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Gadallah MF, 2000 (38)	Peritonite precoce (< 1 mese dall'inserimento del catetere)	7/148 (5%)	10/73 (14%)	0.35 (0.14-0.87)	-9
Lye WC, 1992 (39)	Peritonite precoce (< 1 mese dall'inserimento del catetere) Infezione precoce dell' <i>exit-site</i> (< 1 mese dall'inserimento del catetere)	2/25 (8%) 6/25 (24%)	1/25 (4%) 7/25 (28%)	2.00 (0.19-20.67) 0.86 (0.34-2.19)	4 -4
Wikdahl AM, 1997 (40)	Peritonite precoce (< 1 mese dall'inserimento del catetere)	0/18	2/20 (10%)	0.12 (0.01-2.13)	-10
Luzar MA, 1990 (16)	Peritoniti	27/74 (36%)	19/53 (36%)		0
Waite N, 1997 (34)	Peritoniti e infezioni dell' <i>exit-site</i>	10/61 (16%)	14/56 (25%)	0.63 (0.32-1.35)	-9
Wilson AP, 1997 (35)	Peritoniti	13/77 (17%)	15/72 (21%)	0.81 (0.41-1.58)	-4
Nolph KD, 1985 (36)	Tasso peritoniti	44/601 (7%)	53/753 (7%)	1.04 (0.71-1.53)	0
Poole-Warren LA, 1991 (37)	Tasso peritoniti	37/552 (7%)	41/547 (7%)	0.89 (0.58-1.37)	0
Lo WK, 1996 (41)	Tasso peritoniti*	4/894 (0.4%)	12/274 (4.4%)	0.10 (0.03-0.031)	-4

* episodi/mesi totali paziente
° episodi paziente anno

TABELLA IV - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazioni
<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>	USA	2006	Assenza di Linee Guida specifiche
<i>British Renal Association</i>	Gran Bretagna	2002	Utilizzare abitualmente la mupirocina nella medicazione dell' <i>exit-site</i> (giornalmente o a giorni alterni). Applicare la pomata nasale di mupirocina nei portatori di <i>S. aureus</i> (due volte al giorno x cinque giorni ogni quattro settimane)
<i>Canadian Kidney Disease Outcomes Quality Initiative and Society of Nephrology</i>	Canada	1999	Assenza di Linee Guida specifiche
<i>European Best Practice Guidelines - International Society of Peritoneal Dialysis (6)</i>	Europa	2005	La profilassi antibiotica in occasione dell'inserzione del catetere peritoneale riduce il rischio di infezione. La profilassi antibiotica per lo <i>S. aureus</i> riduce le infezioni del catetere. La profilassi anti-fungina durante la terapia antibiotica previene le peritoniti da Candida
<i>Caring for Australians with Renal Impairment Guidelines (23)</i>	Australia	2004	I sistemi a disconnessione per CAPD si associano ad una più bassa incidenza di peritoniti e insieme ai sistemi <i>twin bag</i> sono da preferire. La profilassi antibiotica con una cefalosporina di prima generazione in occasione dell'inserzione del catetere riduce il rischio di peritonite; non si raccomanda l'uso abituale di vancomicina. La profilassi antibiotica con mupirocina, specialmente nei portatori nasali di <i>S. aureus</i> , riduce il rischio di infezioni dell' <i>exit-site</i> e di peritoniti. La somministrazione orale di nistatina in associazione alla terapia antibiotica riduce il rischio di peritonite fungina

venti studiati ha avuto effetti significativi sulla perdita del catetere.

6. Considerando l'importanza delle infezioni in dialisi peritoneale come cause maggiori di fallimento della tecnica, morbilità e mortalità, gli RCT sulla profilassi antimicrobica sono scarsi.

Implicazioni per la pratica clinica

L'eradicazione del *carriage* nasale di Stafilococco aureo con mupirocina topica è indicata per ridurre il rischio di infezioni di *exit-site* e *tunnel* ma non il rischio di peritoniti. L'applicazione topica sull'*exit-site* della gentamicina oltre ad essere efficace quanto la mupirocina nel ridurre le infezioni da Stafilococco aureo, riduce l'incidenza di peritonite. La somministrazione per via endovenosa di antibiotici prima del posizionamento del catetere per dialisi peritoneale previene le peritoniti precoci, ma non le infezioni di *exit-site* e *tunnel*. La somministrazione di nistatina per via orale in associazione con la terapia antibiotica può ridurre l'insorgenza di peritoniti da Candida. Nessun'altra strategia profilattica si è dimostrata efficace (antibiotici per via orale, disinfettanti topici, vaccini antistafilococcici, camere germicide per la connessione).

In mancanza di sufficienti evidenze per l'efficace prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale è opinione dei redattori che siano fondamentali tutti gli sforzi organizzativi per favorire e rinforzare l'istruzione e l'addestramento dei pazienti e degli operatori riguardo le corrette manovre di detersione e disinfezione, l'igiene personale e ambientale e le corrette procedure di connessione e disconnessione dei sistemi per dialisi.

Applicabilità

I dati ottenuti negli RCT sinora effettuati sono applicabili alla realtà italiana. In particolare, per interventi ove non esista evidenza statistica di efficacia a causa della scarsità degli studi o della loro inadeguatezza metodologica, andrà considerato il rapporto benefici/rischi ed il potenziale dell'intervento stesso di causare danno.

Pertanto, per interventi quali il lavaggio dell'*exit-site* con acqua e sapone, pur non esistendo evidenze scientifiche di livello 1 a supporto, in assenza di potenziali rischi e vista la remota possibilità che si conducano ulteriori studi nel settore, si potrà procedere alla relativa adozione.

Implicazioni per la ricerca

La profilassi antimicrobica in dialisi peritoneale non è ancora stata adeguatamente studiata forse per la carenza di interesse nel condurre ricerche in questa area. Poiché gli

eventi infettivi in dialisi peritoneale costituiscono un importante limite nell'uso e diffusione della stessa, esiste la necessità impellente di RCT ben progettati per definire l'efficacia e la sicurezza dei vari interventi preventivi.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze pur-

troppo non sono molte, in quanto vi sono pochi RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella IV si accludono le raccomandazioni di altre Linee Guida (6, 23).

Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianpaolo Amici

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "S. Maria dei Battuti"

Piazza Ospedale

31100 Treviso

e-mail: gamici@ulss.tv.it

Bibliografia

1. Churchill DN, Thorpse KE, Vonesh EF, Keshaviah PR. Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 965-71.
2. Digenis GE, Abraham G, Savin E, et al. Peritonitis-related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 1990; 10: 45-7.
3. Piraino B. Staphylococcus aureus infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J* 2000; 46: 13-7.
4. 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.
5. Yishak A, Bernardini J, Fried L, Piraino B. The outcome of peritonitis in patients on automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 205-8.
6. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. International Society of Peritoneal Dialysis Guidelines/Recommendations - Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-31.
7. Oxtan LL, Zimmerman SW, Roecker EB, Wakeen M. Risk factors for peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 1994; 14: 137-44.
8. Salusky IB, Holloway M. Selection of peritoneal dialysis for pediatric patients. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 3): S35-7.
9. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1009-13.
10. Vas S, Oreopoulos DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 743-74.
11. Holley JL, Bernardini J, Piraino B. A comparison of peritoneal dialysis-related infections in black and white patients. *Perit Dial Int* 1993; 13: 45-9.
12. Fine A, Cox D, Bouw M. Higher incidence of peritonitis in native Canadians on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14: 227-30.
13. Golper TA, Brier ME, Bunke M, et al. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 428-36.
14. Piraino B. ADEMEX: how should it change our practice? Adequacy of peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2002; 22: 552-4.
15. Schaefer F. Management of peritonitis in children receiving chronic peritoneal dialysis. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 315-25.
16. Luzar MA, Brown CB, Balf D, et al. Exit-site care and exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): results of a randomized multicenter trial. *Perit Dial Int* 1990; 10: 25-9.
17. Burkart JM. Recommendations for clinical practice and research needs directed at reducing morbidity and mortality in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 13): S6-8.
18. Piraino B. Infectious complications of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 3): S15-8.
19. Thodis E, Pasadakis P, Panagoutsos S, Bacharaki D, Euthimiadou A, Vargemezis V. The effectiveness of mupirocin in preventing staphylococcus aureus in catheter-related infections in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 257-61.
20. Peacock SJ, Mandal S, Bowler IC. Preventing Staphylococcus aureus infection in the renal unit. *QJM* 2002; 95: 405-10.
21. Bernardini J, Piraino B, Holley J, Johnston JR, Lutes R. A randomized trial of Staphylococcus aureus prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 695-700.
22. Bernardini J, Bender F, Florio T, et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit-site cream for prevention of exit-site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 539-45.
23. Bannister K, Walker A, Lonergan M, et al. Evidence for peritonitis treatment and prophylaxis. *CARI Guidelines*. <http://www.kidney.org.au/cari/drafts/peritonitis.html>. (accessed: November 2003).
24. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 591-603.
25. Bennet-Jones D, Martin J, Barratt AJ, Duffy TJ, Naish PF, Aber GM. Prophylactic gentamicin in the prevention of early exit-site infections and peritonitis in CAPD. *Adv Perit Dial* 1988; 4: 147-50.
26. Churchill DN, Taylor DW, Vas SI, et al. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients: a randomized clinical trial of cotrimoxazole prophylaxis. *Perit Dial Int* 1988; 8: 125-8.
27. Low DE, Vas SI, Oreopoulos DG, et al. Prophylactic cephalixin ineffective in chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1980; 2: 753-4.
28. Sesso R, Parisio K, Dalboni A, et al. Effect of sodium fusidate and ofloxacin on Staphylococcus aureus colonization and infec-

- tion in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 370-6.
29. Zimmerman SW, Ahrens E, Johnson CA, et al. Randomized controlled trial of prophylactic rifampin for peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 225-31.
 30. Blowey DL, Warady BA, McFarland KS. Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in pediatric peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 297-9.
 31. Swartz R, Messana J, Starmann B, Weber M, Reynolds J. Preventing *Staphylococcus aureus* infection during chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1085-91.
 32. Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. Mupirocin Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2403-8.
 33. Perez-Fontain M, Rosales M, Rodriguez Carmonal A, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in CAPD with mupirocin. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 242-5.
 34. Waite N, 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.
 35. Wilson AP, Lewis C, O'Sullivan HO, 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. Nolph KD, Prowant B, Serkes KD, Morgan LM. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the effects of an ultraviolet germicidal system on peritonitis rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 19-24.
 37. Poole-Warren LA, Hallett MD, Hone PW, Burden SH, Farrell PC. Vaccination for prevention of CAPD associated staphylococcal infection: results of a prospective multicentre clinical trial. *Clin Nephrol* 1991; 35: 198-206.
 38. Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J, Patel D, Mitchell L, Tatro S. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1014-9.
 39. Lye WC, Lee EJ, Tan CC. Prophylactic antibiotics in the insertion of Tenckhoff catheters. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 177-80.
 40. Wikdahl AM, Engman U, Stegmayr BJ, Sorenson JG. One-dose cefuroxime i.v. and i.p. reduces microbial growth in PD patients after catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 157-60.
 41. Lo WK, Chan CY, Cheng SW, Poon JF, Chan DT, Cheng IK. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 549-52.