

LA PERITONITE E LE INFEZIONI DEL CATETERE IN DIALISI PERITONEALE

Mariano Feriani

Reparto di Nefrologia e Dialisi Ospedale dell'Angelo, Mestre - Ospedale Santi Giovanni e Paolo, Venezia

Peritonitis and catheter-related infections in peritoneal dialysis

The incidence of peritoneal dialysis-related infections has decreased markedly over the past 20 years. This is commonly believed to be the result of improvements in connection technology and eradication of nasal and exit-site Staphylococcus aureus. However, peritonitis is still the most important cause of technique failure. The good results of single centers with a long experience of peritoneal dialysis and the excellent randomized trial results have proved to be incomparable with those of nonselected populations. The analysis of organism-specific infections joined to the identification of the entry pathway into the peritoneum could allow individual centers to focus on the weaknesses of the used protocols and procedures.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Peritoneal dialysis,
Exit-site infection,
Peritonitis,
Infection
prevention,
Antibiotic
therapy

PAROLE CHIAVE:

Dialisi peritoneale,
Infezione
dell'exit site,
Peritonite,
Prevenzione
dell'infezione,
Terapia
antibiotica

Indirizzo degli Autori:

Dr. Mariano Feriani
Via Paccagnella
30174 Mestre-Venezia
e-mail: mferiani@goldnet.it

INTRODUZIONE

La peritonite è la più comune complicanza in dialisi peritoneale ed è la principale causa di *drop-out* della tecnica. Negli anni, grazie a significativi progressi nella tecnologia delle connessioni e dei materiali, si sono registrati sostanziali decrementi del tasso di infezione in studi randomizzati (1) e anche in esperienze a lungo termine in singoli centri (2). La meta-analisi del gruppo Cochrane (1) (cinque studi randomizzati) sull'uso del sistema *double bag* ha riportato un'incidenza di peritoniti molto variabile, tra 1 episodio ogni 24.8 e ogni 46.4 mesi. Questi dati hanno portato a formulare Linee Guida in cui si raccomanda la messa in campo di tutte le misure atte a prevenire questa complicanza e a considerare il tasso di 1 episodio ogni 18 mesi come una soglia minima di qualità (3).

Tuttavia, l'incidenza e gli *outcome* clinici della peritonite in ampie e non selezionate popolazioni non sono paragonabili a quelli riportati in precedenza nella meta-analisi Cochrane. Nel registro scozzese (4), tra il 1999 e il 2002 la media delle peritoniti è stata di 1 episodio/19.2 mesi paziente e, in quello australiano (5), di 1 episodio ogni 21 mesi pazienti, appena al di sopra della soglia minima fissata dalle Linee Guida

sopra citate. Ulteriormente, un *audit* svolto tra i centri dialisi dell'area londinese (6) ha mostrato dati ancora peggiori (1 ep./14.7 mesi paziente per la CAPD e 1 ep./18.1 mesi paziente in APD).

Anche le conseguenze sull'*outcome* sono state in linea con questo tasso: il *drop-out* della tecnica per peritonite è stato del 42.6% per il registro scozzese, del 29% per quello australiano e del 41.7% per l'*audit* inglese.

Un recente *report* sull'analisi delle peritoniti del registro scozzese degli ultimi anni (2000-2007) ha sorprendentemente registrato un'assenza di miglioramento rispetto ai dati dell'analisi precedente (1999-2002). Il tasso di peritoniti è stato di 1 episodio/19.9 mesi paziente (7).

CAUSE DELLA DIFFERENTE INCIDENZA DELLA PERITONITE

La differente incidenza della peritonite riscontrata tra gli studi randomizzati e l'osservazione in ampie popolazioni non specificamente studiate per questo evento clinico può risiedere nella selezione dei pazienti. Infatti, in uno studio *ad hoc* inevitabilmente i criteri di esclusione comprendono i pazienti più anziani, con

maggiori comorbidità, con problematiche psichiche e sociali e con una peritonite recente o recidivante, meno autosufficienti e meno complianti.

I *bias* di selezione sono meno probabili nei *report* del singolo centro, mentre, in questo caso, è più probabile che vengano pubblicati i risultati solo se sono positivi. In questo caso gioca un ruolo preminente anche l'effetto centro; solitamente, infatti, sono i centri con maggiore esperienza clinica e di ricerca che pubblicano i loro dati e, comunque, è stato dimostrato che i risultati migliori si ottengono dove il numero di pazienti seguiti è maggiore (8).

Esiste quindi la possibilità fondata che, nella pratica clinica, il numero delle peritoniti sia maggiore di quello che viene ritenuto oggi plausibile sulla base dei dati della letteratura.

PRATICA CLINICA E PERITONITI

Si è sempre sostenuto che l'applicazione di una corretta pratica clinica influenzi positivamente i risultati soprattutto per quanto riguarda la prevenzione delle peritoniti. Tuttavia, particolarmente in questo campo, sono molto scarsi gli studi che possano portare a un'evidenza scientifica.

Sicuramente l'utilizzo di sistemi a doppia sacca ha solide evidenze, tuttavia si può notare che in termini assoluti questo non è sufficiente: tutti i centri nello studio inglese adottavano questo sistema di connessione (6).

Nel raffronto tra i due centri con il migliore e il peggiore risultato del registro scozzese (4), emergono alcuni dati interessanti (Tab. I). Nonostante non ci siano differenze per quanto riguarda la durata del *training*,

il numero di personale dedicato/paziente e la visita a domicilio del personale, la percentuale di peritoniti da *Staph. coagulans* negativo è più che doppia nel centro con i peggiori risultati, come pure la percentuale di peritoniti con coltura negativa. Il centro migliore utilizzava la prevenzione dello *Staph. Aureus* nasale, aveva una percentuale di successo terapeutico iniziale inferiore e una drammatica riduzione degli episodi di recidive. Tuttavia, nel centro migliore una percentuale maggiore di peritoniti dava luogo al *drop-out* della tecnica. Sembra quindi che una maggiore attenzione alla tecnica dello scambio e un migliore protocollo terapeutico e diagnostico diano risultati migliori anche se forse un *drop-out* più sistematico e precoce può, in questo caso, spiegare almeno in parte i buoni risultati.

CLASSIFICAZIONE DELLE PERITONITI SU BASE CLINICA E FISIOPATOLOGICA

Da molto tempo è noto nella pratica clinica che il termine "peritonite" racchiude in sé una moltitudine di condizioni cliniche e fisiopatologiche diverse tra loro. Solo recentemente la comunità scientifica sembra aver preso atto di questa situazione. Tradizionalmente si sono sempre distinti i patogeni in gram positivi, gram negativi e funghi, differenziando unicamente la peritonite da *Pseudomonas* come un'entità specifica e di difficile eradicazione e la peritonite polimicrobica come conseguente a un episodio di micro/macro perforazione. Tuttavia, ora è stata proposta una classificazione in 11 punti che assegna un posto ai singoli gruppi di patogeni dal momento che si è riconosciuto che ad essi corrispondono vari gradi di severità intesa come

TABELLA I - CONFRONTO TRA I CENTRI CON I MIGLIORI E I PEGGIORI RISULTATI DEL REGISTRO SCOZZESE

	Migliori risultati	Peggiori risultati	Media Registro
Incidenza peritoniti (ep/paz/mese)	31.7	15.4	19.2
Coagulanti negativi (%)	18	39	29.5
Colture negative (%)	13	22	17
Durata del training (giorni)	4	5	5.6
Rapporto infermiere/paziente	1/16.5	1/19.5	1/17.6
Visita domiciliare	sì	sì	90%
Uso mupirocina nasale	sì	no	50%
Successo terapia iniziale (%)	67	78	75
Peritoniti con drop-out tecnica (%)	29	13	18
Recidiva dopo 4 settimane (%)	2	21	8
Drop-out tecnica per peritonite (%)	50	52	42

Da ref. (4)

possibilità di guarigione, di resistenza agli antibiotici, di recidiva e di *drop-out* (9). La Tabella II fornisce un elenco a oggi delle specie di peritoniti distinte per germe senza, peraltro, che ci sia una gradazione precisa dei parametri sopra riportati e solamente puntualizzando che la peritonite da *Staph. coagulasi negativi* è meno severa di quella da *Staph. Aureus* (soprattutto dei ceppi meticillino resistenti) e che la peritonite da enterococchi è intermedia tra quella da *Staph. coagulasi negativi* e quella da *Staph. Aureus* e da *E. Coli*.

Fondamentalmente, tuttavia, la distinzione principale e più utile per un approccio di tipo preventivo è quella che comprende la causa dell'infezione (Tab. III).

Non c'è dubbio che gli *Staph. coagulasi negativi* facciano la parte del leone nel caso di una *touch contamination* e che, quindi, in caso di isolamento di questi patogeni, la prevenzione vada fatta insistendo sul *training* e sui protocolli di scambio senza, peraltro, dimenticare la possibilità di problematiche tecniche. Anche i difteroidi e gli streptococchi rientrano in generale in questa causa, mentre lo *Staph. Aureus* è più raramente coinvolto nella *touch contamination*.

L'infezione correlata al catetere è tipicamente causata dallo *Staph. Aureus* e questo è facilmente riscontrabile dalla positività dell'*exit site* in corso di peritonite per lo stesso germe. Analogamente, nel 20% dei casi, può essere in causa uno *Pseudomonas*. Molto più difficile è correlare una peritonite con il catetere se non ci sono segni fisici o microbiologici di infezione dell'*exit*. In questo caso si deve comunque rivolgere l'attenzione sul catetere se la peritonite è causata da questi due germi, soprattutto in caso di recidiva o di assenza di guarigione. Queste ultime due condizioni sono un segno quasi patognomonico che il germe è indovato nel catetere o nel *tunnel*.

Purtroppo, in rari casi, anche difteroidi, streptococchi, *Staph. coagulasi negativi* e, persino, gram negativi possono essere responsabili di infezioni correlate al catetere. Anche in questo caso se l'*exit* è infetto con lo stesso germe non ci sono problemi diagnostici, mentre rimane il dubbio soprattutto nel caso di un *E. Coli* che tipicamente recidiva anche se è di derivazione enterica.

La peritonite enterica presenta due quadri clinici totalmente differenti a seconda della causa che l'ha scatenata. Nell'infezione da semplice *bowel leak* (11), spesso causata da una discinesia intestinale (stipsi, diarrea, esecuzione di una procedura diagnostica tipo colonscopia), da lievi episodi di ischemia transitoria, da presenza di calcolosi della colecisti o da ipokaliemia, il germe in causa è quasi sempre un singolo gram negativo, tipicamente un *E. Coli* o una *Klebsiella* oppure un enterococco. In genere, il quadro clinico non è particolarmente severo e la terapia è efficace tranne nei casi in cui il germe responsabile sia multiresistente

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE DELLE PERITONITI IN BASE AL CEPPLO BATTERICO

Gram positivi	<i>Staph. coagulasi neg.</i> Streptococchi Enterococchi <i>Staph. Aureus</i> Difteroidi
Gram negativi	Non <i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>
Funghi	
Micobatteri	
Coltura negativa	
Flora polimicrobica	

TABELLA III - CAUSE DELLA PERITONITE

Contaminazione	
Germi della cute/ambiente	Durante la connessione Dalla connessione Fori nella linea o nel catetere Caduta della linea o del tappo Materiale difettoso
Correlata al catetere	
<i>Staph. Aureus/Pseudomonas</i>	<i>Biofilm</i> all'interno del catetere <i>Exit site</i> o tunnel
Enterica	
Gram negativi/anaerobi/ <i>Candida/enterococchi</i>	Diverticolite Colecistite Ischemia intestinale Colite Perforazione stomaco/intestino Colonscopia Stipsi con migrazione transmurale Ipokaliemia
Batteriemia	
Streptococco/ <i>Staphilococco</i>	Procedure dentistiche Infezioni protesi intravascolari
Ginecologica	
Streptococco/ <i>Candida/gram negativi</i>	<i>Peritoneal vaginal leak</i> Vaginite Isteroscopia

Da ref. (10)

agli antibiotici di uso comune, multiresistenza che è segnalata in aumento sia per i gram negativi che per gli enterococchi (12).

La peritonite da micro/macro perforazione è invece responsabile di una situazione clinica spesso drammatica e spesso sottovalutata, perché il continuo lavaggio peritoneale diminuisce in modo significativo i sintomi e rende evidente la severità clinica solo in fase tardiva. Sono in genere presenti più germi (gram negativi, enterococchi, anaerobi e funghi) che tendono a mimare la composizione batterica presente nel colon.

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CORRELATE CON LA DIALISI PERITONEALE

Le misure utili per la prevenzione delle infezioni in dialisi peritoneale sono note da tempo e sono riassunte nella Tabella IV.

Esistono, tuttavia, numerosi dati in letteratura che mostrano come l'uso di uguali protocolli in centri differenti non dia analoghi risultati. Inoltre la comparazione di coorti storiche di pazienti ha messo sì in evidenza un cambio epidemiologico dei germi coinvolti e quindi della prevenzione attuata a seconda delle vie di contaminazione, ma con aspetti a volte singolari e non perfettamente spiegabili. Per esempio, in un'osservazione retrospettiva su un periodo di 10 anni (1992-2001) Kim et al. (14) hanno osservato che la peritonite da *Staph. coagulans* negativo (tipicamente da *touch contamination*) diminuisce costantemente nel tempo. Mentre per i primi anni ciò è stato attribuito al progressivo utilizzo del sistema *double bag*, dal 1994 fino a fine osservazione lo stesso sistema di connessione ha comunque portato a una costante diminuzione di questo tipo di peritonite.

Nello stesso *report* l'incidenza di infezioni da *Staph. Aureus* rimaneva stabile e questo può essere spiegato

con la mancata prevenzione con mupirocina nasale o sull'*exit site*. Si ritiene che un centro con un buon protocollo di prevenzione per lo *Staph. Aureus* possa raggiungere il risultato di 1 episodio/400 mesi paziente (15). Nel registro scozzese (7) lo *Staph. Aureus* incideva per 1 episodio/109 mesi paziente, mentre in quello australiano (16) 1 episodio/171 mesi paziente, sebbene in Scozia tutti i centri coinvolti attuassero un programma di eradicazione nasale del germe, mentre in Australia fosse applicato solo in alcuni.

Nello studio coreano (14) la peritonite da gram negativi non solo aumentava percentualmente (grazie alla riduzione di quella da *Staph. coagulans* negativo), ma anche in valori assoluti (da 1 episodio/50.8 a 1/33.2 mesi paziente). La spiegazione di questo fenomeno non è ben chiara e lo studio per la sua stessa natura retrospettiva non consente di formulare ipotesi.

Un altro interessante rilievo riguarda la peritonite con coltura negativa. È forse l'infezione più difficile da considerare per la prevenzione perché viene a mancare la sia pur minima indicazione di quale sia la via di ingresso e, quindi, di quali misure possano essere messe in atto. Si è ritenuto tradizionalmente che la maggior parte delle peritoniti con colture negative sia in realtà da gram positivi (17) e solo più recentemente alcuni Autori hanno prospettato una genesi microbiologica diversa e, cioè, una prevalenza dei gram negativi (18). Tuttavia, esiste una spiegazione alternativa che consiste nella considerazione che spesso questo evento è successivo a una recente terapia antibiotica: alcuni Autori (19) hanno sottolineato che nel 50% dei casi di colture negative era dosabile un antibiotico nel liquido peritoneale in esame. Inoltre l'uso liberale di automedicazione con antibiotici nelle sindromi influenzali e nelle infezioni delle vie urinarie potrebbe portare allo stesso risultato (20).

L'uso indiscriminato di terapia antibiotica potrebbe essere anche la causa dell'osservazione del progres-

TABELLA IV - SUGGERIMENTI DI PREVENZIONE DELLE INFEZIONI IN DIALISI PERITONEALE

Touch Contamination	Correlate al catetere	Enteriche	Ricorrenti
Sistemi <i>double bag</i>	Profilassi all'inserzione	Evitare la stipsi	Terapia antibiotica adeguata per 2/3 sett.
Terapia dopo disconnessione accidentale	<i>Exit site</i> rivolto verso il basso	Cavità vuota e profilassi prima di endo/coloscopia	Rimozione catetere per <i>exit</i> infetto, <i>Staph. Aureus</i> , <i>Pseudomonas</i>
Tecnica di disinfezione delle mani	Immobilizzazione del catetere		Nistatina di accompagnamento alla terapia
Protocolli di <i>training</i> e <i>re-training</i>	Profilassi antibiotica dell' <i>exit</i>		
Selezione dei pazienti			

Da ref. (13)

sivo aumento della meticillina resistenza degli *Staph. coagulasi* negativi che raggiunge ormai quote comprese tra il 40% e il 70%. (21). Questo fenomeno mette in dubbio l'opportunità del trattamento empirico con cefalosporine di prima generazione per la peritonite, come consigliato dalle Linee Guida, tanto che alcuni Autori si chiedono se non sia opportuno ritornare ai glicopeptidi (21, 22).

CONCLUSIONI

Rispetto agli inizi della dialisi peritoneale esiste un consenso generale sul fatto che l'incidenza della peritonite è decisamente diminuita e questa considerazione va di pari passo con la consapevolezza che attualmente disponiamo di mezzi validi ed efficaci per la prevenzione. Esistono, tuttavia, ancora aree grigie di conoscenza dove l'intervento non è così efficace o dove non sembra possibile una prevenzione. L'approccio basato sull'analisi della via di ingresso del germe e sulla correlazione tra la via di ingresso e il germe responsabile è un utile strumento che ogni centro dovrebbe utilizzare per verificare dove sono le debolezze del sistema e dei protocolli utilizzati. Emerge sempre di più il concetto che "one size fits all" applicato al *training*, alla cura dell'*exit* e ai protocolli di prevenzione probabilmente non è in grado di rispondere alle vere esigenze che si riscontrano nelle varie realtà.

RIASSUNTO

L'incidenza delle infezioni in dialisi peritoneale è drammaticamente e progressivamente diminuita nel tempo grazie soprattutto alle misure di prevenzione che si avvalgono di sistemi di connessione ad hoc e di protocolli di eradicazione dello Staph. Aureus nasale e dell'exit site.

Tuttavia, la peritonite rappresenta a tutt'oggi la principale causa di drop-out della metodica. Numerose segnalazioni hanno chiarito che gli ottimi risultati raggiunti negli studi randomizzati e nell'esperienza di singoli centri particolarmente esperti nella metodica non sono sovrapponibili a quelli di popolazioni non selezionate. Attualmente, l'analisi non generalista delle infezioni, ma basata sul ceppo batterico coinvolto e sulla via di entrata in peritoneo, consente ai singoli centri di focalizzare l'attenzione sulle debolezze dei protocolli utilizzati e sulle procedure specifiche di ogni centro.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Daly C, Campbell M, MacLeod A, et al. Do the Y-set and double bag systems reduce the incidence of CAPD peritonitis? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 341-7.
2. Whaley-Connell A, Pavey BS, Satalowich R, et al. Rates of continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis at the University of Missouri. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 72-5.
3. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. ISPD guidelines/recommendations. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-31.
4. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier R. Peritoneal dialysis associated peritonitis in Scotland 1999-2002. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2584-91.
5. Johnson D, Chang S, Excell L, Livingston B, Bannister K, McDonald S. ANZDATA 30th Annual Report 2007 - Data to 2006. Chapter 6: Peritoneal dialysis. Available at: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2007.html
6. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London (UK) peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int* 2009; 29: 297-302.
7. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000-2007). *Perit Dial Int* 2011; 31: 639-50.
8. Port FK, Held PJ, Nolph KD, Turenne MN, Wolfe RA. Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connection technique: a national study. *Kidney Int* 1992; 42: 967-74.
9. Blake PG. Peritonitis? Which peritonitis? Editorial Introduction. *Perit Dial Int* 2011; 31: 511.
10. Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risk of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2001; 31: 614-30.
11. Sansonetti PJ, Phalipon A. M cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for the disease process. *Semin Immunol* 1999; 11: 193-203.
12. Wong SSY, Ho PL, Yuen KY. Evolution of antibiotic resistance mechanisms and their relevance to dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S272-80.
13. Mactier R. Peritonitis is still the Achilles'heel of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 262-6.
14. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, et al. Changes in causative organi-

- sms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int* 2004; 24: 424-32.
15. Piraino B. Approaches to preventing peritonitis based on organism-specific rates. *Perit Dial Int* 2011; 31: 636-8.
 16. Ghali JR, Bannister KM, Brown FG, et al. Microbiology and outcomes of peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2011; 31: 651-62.
 17. Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int* 1996; 16: 557-73.
 18. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. The clinical course of culture-negative peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 567-74.
 19. Sewell DL, Golper TA, Hulman PB, et al. Comparison of large volume culture to other methods for isolation of microorganisms from dialysate. *Perit Dial Int* 1990; 10: 49-52.
 20. Szeto CC, Chow KM. The changing face of peritonitis. *Perit Dial Int* 2004; 24: 413-5.
 21. Van Biesen W, Vanholder R, Vogelaers D, et al. The need for a center-tailored treatment protocol for peritonitis. *Perit Dial Int* 1998; 18: 274-81.
 22. Ariano RE, Franczuk C, Fine A, Harding GK, Zelenitsky SA. Challenging the current treatment paradigm for methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 335-8.