

Terapia iniziale della peritonite in dialisi peritoneale: Linea Guida

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

Treating 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 interventions to treat peritonitis in peritoneal dialysis (PD).

Methods. SR of RCT and RCT on treatments for 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. Thirty-six RCT were found addressing the intervention issue. Vancomycin or first generation cephalosporins may be used for treating peritoneal dialysis peritonitis due to Gram-positive agents. Third-generation cephalosporins or aminoglycosides may be used for Gram-negative agents peritonitis. Association of first-generation cephalosporins and agents against Gram-negative bacteria via the intraperitoneal route represents the most frequently used approach. Intraperitoneal administration of antibiotic agents is the most effective treatment of peritoneal dialysis peritonitis. Intermittent administration may be preferred to continuous administration of antibiotic agents in peritoneal dialysis peritonitis.

Conclusion. In peritoneal dialysis peritonitis current evidence supports the hypothesis that intraperitoneal administration of antibiotics agents and intermittent administration may be preferred to other routes of administration and continuous administration. Further studies are necessary to test this hypothesis in selected patient populations. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S149-64)

KEYWORDS: Peritonitis, Peritoneal dialysis, Antibiotic therapy

PAROLE CHIAVE: Peritoniti, Dialisi peritoneale, Terapia antibiotica

LINEA GUIDA

Via di somministrazione dei farmaci antimicrobici

La somministrazione intraperitoneale (IP) di Vancomicina è superiore alla somministrazione endovenosa (EV) dello stesso farmaco ed è gravata da una minore incidenza di recidive di peritonite; non vi sono differenze, quando la dose di carico della Vancomicina è somministrata IP o EV se seguita dalla somministrazione IP di una stessa dose di mantenimento (livello di evidenza 2).

La somministrazione IP di un singolo farmaco antimicrobico (Ciprofloxacina, Ofloxacina e Cefradina) tende ad essere superiore alla somministrazione per os (PO) dello stesso farmaco; con entrambe le vie, un elevato numero di pazienti non risponde alla terapia (livello 2).

La somministrazione IP di due farmaci antimicrobici (Vancomicina/Aminoglicoside o Cefalosporina/Aminoglicoside) non è superiore alla somministrazione PO di un farmaco chinolonico (Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Pefloxacina) da solo o associato alla somministrazione IP o PO di un altro farmaco; la somministrazione PO dei farmaci antimicrobici è più spesso associata a nausea e vomito (livello 2).

Dose di somministrazione per via intraperitoneale dei farmaci antimicrobici

Alte dosi di Imipenem somministrate IP hanno una maggiore efficacia rispetto a basse dosi dello stesso farmaco somministrate IP (livello 2); non vi è una differenza significativa nell'incidenza di convulsioni tra somministrazione di alte e basse dosi (livello 2).

Modalità di somministrazione dei farmaci antimicrobici per via intraperitoneale

Non vi è differenza nella risposta clinica fra la somministrazione IP dei farmaci antimicrobici (Gentamicina, Vancomicina, Vancomicina/Ceftazidima, Teicoplanina/Ceftazidima) in modo continuo o in modo intermittente negli adulti in CAPD e nei bambini in APD (livello 2); la percentuale di recidive di peritoniti è inoltre simile fra le due modalità di somministrazione (livello 2).

Somministrazione intraperitoneale di differenti schemi di farmaci antimicrobici

La somministrazione IP dell'associazione glicopeptide (Vancomicina o Teicoplanina) + aminoglicoside non offre vantaggi terapeutici rispetto alla somministrazione IP di altri farmaci antimicrobici (Imipenem, Ciprofloxacina, Cefalotina/Tobramicina, Imipenem/Cilastina, Cefuroxima, Cefepime) (livello 2).

La somministrazione IP di Vancomicina non offre vantaggi rispetto alla somministrazione IP di Teicoplanina (livello 2).

La Vancomicina somministrata IP sembra offrire dei vantaggi rispetto alla somministrazione IP di Cefazolina (livello 2).

La somministrazione IP dell'associazione Netilmicina + Cefazolina non offre vantaggi rispetto alla somministrazione IP dell'associazione Ceftazidima + Cefazolina (livello 2).

Gli altri schemi terapeutici paragonati (Vancomicina/Ceftazidima IP vs Cefazolina/Netilmicina IP; Vancomicina/Cefoxatima IP vs Vancomicina/Tobramicina IP; Ciprofloxacina/Rifampicina IP vs Cefradina IP; Cefazolina/Ceftazidima IP vs Imipenem/Cilastina IP) non hanno mostrato fra loro alcun vantaggio terapeutico (livello 2).

Funzione renale residua e terapia antimicrobica

La funzione renale residua non viene influenzata in modo differente dalla somministrazione intraperitoneale di un aminoglicoside (Netilmicina + Cefazolina) rispetto ad una cefalosporina (Ceftazidima + Cefazolina) (livello 2).

Altre misure terapeutiche

Il lavaggio peritoneale continuo con volumi elevati di soluzione per dialisi peritoneale, contenente farmaci antimicrobici (Vancomicina + Netilmicina), non offre vantaggi rispetto a due rapidi lavaggi con 2 litri di soluzione per dialisi peritoneale, contenente gli stessi antibiotici (livello 2).

La somministrazione intraperitoneale o intracatetere dell'urokinasi non offre vantaggi clinici rispetto alla rimozione/reinserimento del catetere o al placebo, nei pazienti con peritonite persistente o recidivante (livello 2).

Premesse

La peritonite infettiva, a causa delle manifestazioni cliniche acute e degli effetti a lungo termine sul peritoneo, è considerata la più importante complicanza della dialisi peritoneale (DP) (1). La peritonite è una delle cause principali di *drop-out* dalla DP (2) e contribuisce alla morbidità (3) e alla mortalità dei pazienti in DP (4). Inoltre la peritonite può provocare alterazioni infiammatorie croniche a carico del peritoneo con conseguente aumento della permeabilità ai piccoli soluti e riduzione della capacità di ultrafiltrazione che è una delle cause principali di fallimento della metodica dialitica (5).

L'incidenza di peritonite, abitualmente espressa come la media degli intervalli (in mesi-paziente) tra i vari episodi,

rimane elevata, ma grazie ai progressi nei sistemi di connessione/deconnessione, è inferiore rispetto al passato (6, 7). Tassi di peritonite di circa 1/40 mesi-paziente sono stati riportati dopo l'introduzione del sistema di connessione a Y (2) e della doppia sacca (8). L'obiettivo, in termini di tasso di peritonite, è aumentato da 1/20 mesi-paziente a circa 1/50 mesi (9). In Italia non esistono stime precise ed aggiornate sul tasso di peritonite.

Diagnosi

La diagnosi di peritonite infettiva in DP proposta da Vas (10) è quella unanimemente accettata e richiede la presenza di almeno 2 delle 3 seguenti condizioni:

a) dialisato torbido con > 100 leucociti/mmc, il 50% o più dei quali neutrofili. La conta leucocitaria è positiva se > 100 /mmc in un paziente con DP in corso, indipendentemente dalla durata della stasi del dialisato raccolto. Un valore di leucociti < 100 /mmc non è da considerarsi negativo se la stasi è stata inferiore a 4 ore come in dialisi peritoneale automatizzata (APD) dove una contemporanea percentuale di polimorfonucleati (PMN $> 50\%$) è fortemente indicativa di peritonite. Nei pazienti in APD con addome vuoto di giorno o in pazienti che, per qualunque motivo, non eseguono DP da alcune ore o giorni la conta dei globuli bianchi può risultare falsamente positiva per la scarsa quantità di liquido presente in addome; in questo caso non vi è generalmente sintomatologia addominale ed i leucociti sono principalmente mononucleati. Nel dubbio, può essere utile eseguire un rapido scambio peritoneale (lavaggio) seguito da una stasi di almeno 4 ore sul cui drenaggio si eseguirà la conta dei leucociti. La presenza di dialisato torbido, quasi sempre, indica la presenza di una peritonite infettiva, anche se possono essere presenti altre cause quali la peritonite chimica, la peritonite eosinofila (generalmente asintomatica), l'emoperitoneo (drenaggio rosso o rosato), il dialisato da addome "quasi vuoto", il chiloperitoneo (aspetto opalino, prevalenza linfocitaria), le neoplasie (9, 11). Gli studi randomizzati esistenti hanno messo in evidenza un rischio di peritonite simile fra soluzioni con icodestrina e con glucosio (12, 13). Tuttavia, in Europa si sono avute diverse segnalazioni di peritoniti sterili associate all'uso di icodestrina (14) dovute alla contaminazione delle soluzioni dializzanti da parte di un peptoglicano capace di indurre una reazione infiammatoria nel peritoneo (15, 16). La rimozione di tale contaminante ha portato ad una marcata riduzione dell'incidenza di peritonite sterile da icodestrina (comunicazione ufficiosa ditta produttrice);

b) sintomi e segni compatibili con flogosi peritoneale quali manovra di Blumberg positiva, dolore addominale, spontaneo o indotto dalla palpazione, nausea, vomito, diarrea, febbre;

c) presenza di microrganismi alla ricerca microbiologica diretta (colorazione di *Gram* o per bacilli acido-alcool resistenti) e/o coltura positiva del dialisato.

Nella pratica clinica corrente è la presenza dei primi due segni a far porre diagnosi di peritonite ed a determinare l'inizio della terapia antibiotica empirica; questa verrà poi eventualmente modificata in base al risultato della colorazione di *Gram* e dell'antibiogramma.

Indagini di laboratorio

a) Conta leucocitaria. La conta leucocitaria del dialisato è un indicatore dell'andamento clinico e dell'efficacia del trattamento (17, 18); è eseguita al microscopio (con la camera di Burkner o di Kova o altri metodi) o con i sistemi automatizza-

ti per l'emocromo (es. Coulter), ma alcuni di questi contano come monociti i mesoteli presenti nell'effluente e possono alterare la conta totale e quella differenziale.

Se oltre il 10% dei leucociti è costituito da eosinofili si pone diagnosi di peritonite eosinofila. Essa è generalmente associata ad effluente torbido in assenza di qualunque sintomatologia e spesso segue ad interventi chirurgici d'inserimento, rilocazione o sostituzione del catetere peritoneale o all'entrata d'aria in cavità peritoneale. È probabilmente il risultato di una reazione allergica locale a materiali del catetere o rilasciati dai guanti chirurgici o alla soluzione dialitica. Si risolve, in genere, spontaneamente (19, 20).

b) Colorazione di *Gram*. La colorazione di *Gram* eseguita immediatamente all'esordio della peritonite può essere utile, ma è positiva in meno della metà (dal 9 al 40%) dei casi di peritonite con conferma culturale. Nell'85% dei casi in cui è positiva, è predittiva del risultato della coltura (18, 21). Inoltre, la colorazione di *Gram* può essere particolarmente utile nei casi di peritoniti fungine; la presenza di funghi alla colorazione di *Gram* permette un tempestivo inizio della terapia antifungina e un'appropriata programmazione della rimozione del catetere in assenza di risposta alla terapia medica.

c) Esame colturale. Le colture devono essere eseguite al più presto possibile: il liquido del primo scarico torbido è la fonte migliore. Il campione deve essere abbondante (almeno 50 mL); successivamente deve essere concentrato, mediante centrifugazione a $3000\text{ g} \times 15\text{ min}$ ed il sedimento risospeso in 3-5 mL di fisiologica sterile. Questa sospensione deve essere inoculata in un terreno di coltura *standard* per il sangue e successivamente in un terreno in aerobiosi ed uno in anaerobiosi (22). La concentrazione del dialisato, poiché facilita la corretta identificazione del germe e riduce il tempo di risposta, è considerato il "*gold standard*" (9), ma può non essere alla portata di tutti i laboratori; inoltre è una metodica laboriosa, lunga ed espone alla possibilità di contaminazione dei campioni (23). Un'alternativa, altrettanto valida, è l'inoculazione di 10 mL di dialisato direttamente nei flaconi per emocoltura (per aerobi e anaerobi). Questo metodo è di facile e rapida esecuzione e in laboratorio permette il monitoraggio automatico continuo della eventuale crescita batterica; inoltre è possibile utilizzare i flaconi per emocoltura contenenti resine (ad es. BacT/Alert FAN) che adsorbono gli antibiotici nel caso fosse già stata iniziata la terapia. Con quest'ultima metodologia è stata riportata una sensibilità di 81.1% ed una specificità di 98.8% (24). La mancata crescita culturale, pur in presenza di peritonite batterica, varia dallo 0 al 30% tra i diversi centri (9) e spesso dipende dalla bassa sensibilità dei metodi di coltura utilizzati, dallo scarso volume dei campioni o da microrganismi patogeni che richiedono specifici terreni di coltura.

Terapia empirica delle peritoniti

La terapia antimicrobica iniziale è fondamentale nel trattamento delle peritoniti e, in genere, viene iniziata con uno o due farmaci ad ampio spettro nel tentativo di eradicare gli agenti eziologici più frequenti; in seguito tale terapia subisce un aggiustamento in base ai risultati degli esami colturali e di sensibilità *in vitro*. La scelta del farmaco antimicrobico più idoneo per la terapia empirica è stata oggetto di innumerevoli studi e Linee Guida (9).

L'oggetto di questa Linea Guida è il trattamento empirico della peritonite nei pazienti in dialisi peritoneale sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e dagli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)], che valutano l'efficacia clinica (risoluzione dei sintomi e dei segni di peritonite a breve e medio termine) della terapia (farmaco o associazione farmacologica, via e modalità continua o intermittente di somministrazione) e utilità di terapie aggiuntive (lavaggio peritoneale, agenti fibrinolitici, eparina), la recidiva di peritoniti dovute allo stesso germe, la necessità di rimuovere il catetere peritoneale e abbandonare la metodica dialitica, l'ospedalizzazione dei pazienti e la tossicità dei farmaci antimicrobici.

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 RCT 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 36 RCT. Le principali caratteristiche dei 36 RCT analizzati in questa Linea Guida sono riportati in Tabella I.

Farmaci antimicrobici e via di somministrazione. In 3 RCT si analizza la via di somministrazione endovenosa (EV) rispetto alla somministrazione intraperitoneale (IP) dello stesso farmaco antimicrobico. In 2 studi si paragona l'efficacia della somministrazione dello stesso

farmaco EV o IP (25, 26), mentre in un terzo studio la dose di carico è somministrata EV o IP e seguita da una stessa dose di mantenimento IP (27). La somministrazione orale (PO) e la somministrazione IP sono paragonate in 10 RCT. In 3 studi si analizza la somministrazione PO o IP dello stesso farmaco (28-30). In altri 7 RCT si paragona la somministrazione PO o IP di farmaci antimicrobici differenti (31-37); in 3 RCT si paragona la somministrazione IP di vancomicina (associata ad un altro farmaco) con un chinolonico PO, mentre negli altri studi si paragonano altri farmaci IP nei confronti di un chinolonico PO. In uno studio si paragona la somministrazione IP di alte dosi di imipenem nei confronti di basse dosi dello stesso farmaco (38). In 4 RCT si paragona l'efficacia della somministrazione IP intermittente rispetto alla somministrazione continua dello stesso agente terapeutico (39-42); in uno di questi studi si paragona la somministrazione continua o intermittente di due farmaci (42). In 15 RCT si paragona l'efficacia della somministrazione IP di differenti schemi terapeutici; in 6 studi si paragona l'associazione glicopeptide/aminoglicoside (o altro) con altri farmaci come imipenem o imipenem/cilastina (38, 43), chinolonici (44), cefalosporine (45-48); in 2 studi si paragonano la vancomicina con la teicoplanina (42, 49), in 2 studi la vancomicina con la cefazolina (50, 51), in uno l'associazione vancomicina/ceftazidima con cefazolina/netilmicina (52), in uno l'associazione cefazolina/netilmicina con cefazolina/ceftazidima (53), in un altro l'associazione ciprofloxacina/rifampicina con la cefradina (54) ed infine in uno l'associazione cefazolina/ceftazidima con l'imipenem/cilastina (55). Un RCT valuta l'efficacia di un lavaggio peritoneale, con elevati volumi di liquido per dialisi peritoneale, all'esordio della peritonite (56). Infine, in 4 RCT è valutata l'efficacia clinica della somministrazione IP o intracatetere di agenti fibrinolitici (57-60).

Qualità degli studi. La qualità degli studi è stata definita in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane*, che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione ("*allocation concealment*"), dell'utilizzo del cieco ("*blinding*"), dell'analisi per intenzione al trattamento ("*intention-to-treat analysis*") e delle perdite al *follow-up* ("*lost to follow-up*"). Negli RCT analizzati (Tab. II), i metodi di randomizzazione e di allocazione dei pazienti sono raramente riportati, lo studio in cieco viene utilizzato molto raramente e non sempre è possibile stabilire se è stata applicata l'analisi "*intention-to-treat*". Infine non sempre è chiara la definizione di fallimento della terapia, l'intervallo di tempo per la definizione di recidiva e la differenziazione fra fallimento della terapia e recidiva.

Analisi statistica. L'analisi statistica ha valutato il rischio relativo [*relative risk*] (RR) con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici.

Risultati

I risultati principali degli studi analizzati in questa Linea Guida sono riportati nella Tabella III.

Via di somministrazione dei farmaci antimicrobici

1. Somministrazione IP versus somministrazione EV dello stesso farmaco:

a) la combinazione di vancomicina/tobramicina somministrata IP determina una maggiore probabilità di guarigione rispetto alla somministrazione EV della stessa associazione di antibiotici (1 RCT, RR 3.52; IC 95% 1.26-9.81); 1 RCT dimostra una maggiore incidenza di recidive nel gruppo trattato IV (20% vs 0%). La somministrazione EV di vancomicina ha una maggiore incidenza di effetti collaterali (*rash*, *red-man syndrome*), anche se non significativa;

b) non vi sono differenze, quando la dose di carico di vancomicina è somministrata EV o IP se seguita dalla somministrazione IP di una stessa dose di mantenimento.

2. Somministrazione IP versus somministrazione PO dello stesso farmaco:

a) la somministrazione IP di ciprofloxacina, ofloxacina e cefradina vs somministrazione PO degli stessi farmaci tende ad una maggiore, sebbene non significativa, probabilità di guarigione (3 RCT RR 1.4; IC 95% 0.5-2.3);

b) con entrambe le vie di somministrazione vi è un elevato numero di pazienti che non rispondono alla terapia (51.6% PO e 31.7% IP).

3. Somministrazione IP versus somministrazione PO di farmaci diversi:

a) la somministrazione degli antibiotici IP non è superiore alla somministrazione PO (7 RCT, RR 1.17; IC 95% 0.86-1.59);

b) la somministrazione PO degli antibiotici è maggiormente associata a nausea e vomito (RR 9.14; IC 95% 1.73-48.32). Ciò è valido per vancomicina + gentamicina IP vs ciprofloxacina PO, vancomicina + aztreonam IP vs ofloxacina PO, vancomicina + netilmicina IP vs levofloxacina PO + vancomicina IP, vancomicina + gentamicina IP vs pefloxacina PO + vancomicina IP, vancomicina + netilmicina IP vs ciprofloxacina PO, cefalotina + tobramicina IP vs ofloxacina PO + rifampicina PO, cefazolina IP vs ofloxacina PO.

Dose di somministrazione per via intraperitoneale dei farmaci antimicrobici

La somministrazione IP di alte dosi di imipenem ha una maggiore efficacia rispetto alle basse dosi dello stesso antibiotico (1 RCT, RR 4.0; IC 95% 1.17-13.66). Non vi è una differenza significativa nell'incidenza di convulsioni (tuttavia il RCT è stato trasformato da dosi elevate a dosi basse di imipenem proprio a causa dell'elevata incidenza di convulsioni).

Modalità di somministrazione dei farmaci antimicrobici per via intraperitoneale

a) Non vi è differenza nella risposta clinica fra la somministrazione dei farmaci antimicrobici IP in modo intermittente o in modo continuo (5 RCT, RR 0.69; IC 95% 0.37-1.30).

b) La percentuale di recidive di peritoniti è inoltre simile

fra le due modalità di somministrazione (4 RCT, RR 0.93; IC 95% 0.63-1.39). Ciò è valido per gentamicina, vancomicina (2 RCT), vancomicina + ceftazidime, teicoplanina + ceftazidime. Occorre rilevare che 2 RCT sono stati effettuati su pazienti pediatrici.

Somministrazione intraperitoneale di differenti schemi di farmaci antimicrobici

a) La somministrazione IP dell'associazione glicopeptide (vancomicina o teicoplanina)/aminoglicoside non offre vantaggi terapeutici rispetto alla somministrazione IP di altri antibiotici (7 RCT, RR 1.46; IC 95% 0.84-2.53). Ciò è valido per vancomicina + netilmicina vs imipenem, vancomicina + gentamicina vs ciprofloxacina, teicoplanina + tobramicina vs cefalotina + tobramicina, vancomicina + netilmicina vs imipenem/cilastatin, teicoplanina + aztreonam vs cefuroxime, vancomicina + netilmicina vs cefuroxime, vancomicina + netilmicina vs cefepime.

b) La somministrazione IP di vancomicina non offre vantaggi rispetto alla somministrazione IP di teicoplanina (2 RCT, RR 0.99; IC 95% 0.90-1.10). Ciò è valido per vancomicina + netilmicina vs teicoplanina + netilmicina, vancomicina + ceftazidime vs teicoplanina + ceftazidime.

c) La vancomicina somministrata IP sembra offrire dei vantaggi rispetto alla somministrazione IP di cefazolina (2 RCT, RR 1.67; IC 95% 1.10-2.55). Tuttavia nello studio più numeroso (50) in cui è significativa la differenza fra i due trattamenti, viene utilizzata una dose di cefazolina nettamente inferiore a quella usualmente indicata.

d) La somministrazione IP di netilmicina + cefazolina non offre vantaggi rispetto alla somministrazione IP di ceftazidime + cefazolina (1 RCT, RR 1.00).

e) Altre combinazioni farmacologiche: e1) la somministrazione IP vancomicina associata alla somministrazione IP di ceftazidime non offre vantaggi clinici rispetto alla somministrazione IP di cefazolina associata alla somministrazione IP di netilmicina; e2) la somministrazione IP di ciprofloxacina associata alla somministrazione IP di rifampicina sembra essere superiore alla somministrazione IP di cefradina; e3) la somministrazione IP di vancomicina e cefotaxime non offre vantaggi rispetto alla somministrazione IP di vancomicina e tobramicina; e4) la somministrazione IP di cefazolina + ceftazidime non offre vantaggi rispetto alla mono-somministrazione IP di imipenem/cilastatina.

Funzione renale residua e terapia antimicrobica

La riduzione della funzione renale residua, in corso di peritonite, non differisce durante la somministrazione IP di netilmicina + cefazolina rispetto alla somministrazione IP di ceftazidime + cefazolina (1 RCT).

Altre modalità terapeutiche

a) *Lavaggio peritoneale*. Il lavaggio peritoneale, continuo per 24 ore, con volumi elevati (60 litri) di soluzione per dialisi peritoneale, contenente vancomicina + netilmicina, non offre vantaggi rispetto a due rapidi lavaggi con 2 litri di soluzione per dialisi peritoneale, contenente gli stessi antibiotici (1 RCT, RR 2.50; IC 95% 0.56-11.25).

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI

Autore ed anno	N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Durata del trattamento (giorni)	Commenti
Baillie RG, 1987 (27)	20	Vancomicina 1 g IV in bolo + 25 mg/L IP in ogni scambio	Vancomicina 1 g IP in bolo + 25 mg/L IP in ogni scambio	14	
Vargemezis V, 1989 (25)	35 (40 peritoniti)	Vancomicina 1 g IP in bolo + 30 mg/L IP in ogni scambio	Vancomicina 1 g IV ai giorni 1 e 7	10 int. sperimentale 7 int. di controllo	
Bennett-Jones D, 1987 (26)	80	Vancomicina 0.5-1 g IV (dose di carico) quindi vancomicina IV 0.5 g il giorno 6 + tobramicina IV 1 mg/kg (dose di carico) quindi tobramicina IV 20-60 mg nei giorni 2, 4, 6 o appropriati antibiotici PO	Vancomicina 20 mg/L IP in ogni scambio + tobramicina IP 4 mg/L in ogni scambio		Cointervento: tre scambi rapidi in entrambi i gruppi
Cheng IKP, 1993 (28)	46 (54 peritoniti)	Ciprofloxacina 750 mg bid PO	Ciprofloxacina IP 200 mg/2L (dose di carico) quindi 25 mg/L in ogni scambio	10	
Cheng IKP, 1997 (29)	35	Ofloxacina 400 mg PO (dose di carico) quindi 300 mg/die	Ofloxacina 100 mg/L IP (dose di carico) quindi 25 mg/L in ogni scambio	10	
Boeschoten EW, 1985 (30)	39 (84 peritoniti)	Cefradina 500 mg PO (dose di carico) quindi 250 mg qid	Cefradina 500 mg IP (dose di carico) quindi 250 mg in ogni scambio		Cointervento: Eparina (500 U/L) nelle sacche fino a quando il dialisato si presentava torbido
Bennet-Jones D, 1990 (31)	51	Vancomicina 25 mg/L IP + gentamicina 8 mg/L per 48 ore quindi 4 mg/L	Ciprofloxacina 750 PO tds per 24 ore quindi 750 mg bid		Dose di carico IV dell'antibiotico studiato in presenza di sintomatologia sistemica Flucloxacillina 500 mg PO qid se isolato lo <i>Staphylococcus aureus</i>
Cheng IKP, 1991 (32)	46 (48 peritoniti)	Ofloxacina 400 mg PO (dose di carico) quindi 300 mg/die	Vancomicina 500 mg/L IP (dose di carico) quindi 30 mg/L in ogni scambio + aztreonam 500 mg/L IP (dose di carico) quindi 250 mg/L in ogni scambio	10	Cointervento: 3 scambi da 1 L prima di cominciare la terapia se il dialisato è molto torbido
Cheng IKP, 1998 (33)	101	PO Levofloxacina 300 mg/die PO per 10 giorni + vancomicina IP 1 o 2 g nei giorni 1 e 7	Netromicina 20 mg/L Ipnel primo scambio a giorni alterni + vancomicina IP 1 o 2 g nei giorni 1 e 7	10	

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Durata del trattamento (giorni)	Commenti
Lye WC, 1993 (34)	60	Pefloxacin 400 mg PO bid	Gentamicina 80 mg IP (dose di carico) quindi 15 mg/2 L in ogni scambio	14	Cointervento: IP vancomicina 1 g IP in entrambi i gruppi
Tapson JS, 1990 (35)	35 (50 peritoniti)	Ciprofloxacina 250-500 mg PO qid	Vancomicina 30 mg/2 L IP in ogni scambio + netilmicina 30 mg/2 L a scambi alterni	10	Cointervento: 3 scambi da 2 L prima di cominciare la terapia
Chan MK, 1990 (36)	85 (117 peritoniti)	Cefalotina 250 mg/L IP + tobramicina 8 mg/L in ogni scambio	Ofloxacin 400 mg PO (carico) il giorno 1 quindi 300 mg/die PO + rifampicin 300 mg/die PO		Cointervento: 2 scambi rapidi da 1 L prima di cominciare la terapia un ulteriore scambio in 25 pazienti
Gucek A, 1994 (37)	23 (38 peritoniti)	Ofloxacin 300 mg PO (dose di carico) quindi 200 mg/die	Cefazolina 1000 mg IP (dose di carico) quindi 250 mg in ogni scambio	10	
Anwar N, 1995 (38)	60	Imipenem 1 g IP a scambi alterni per 5 giorni dopo il primo giorno di dializzato limpido (dopo i primi 23 pazienti la dose fu aumentata a 500 mg a scambi alterni)	Vancomicina 250 mg IP (dose di carico) quindi 25 mg a scambi alterni + netilmicina 30-50 mg IP (dose di carico) quindi 20-25 mg a scambi alterni per 5 giorni dopo il primo giorno di dializzato limpido		
Lye WC, 1995 (39)	73 (100 peritoniti)	Gentamicina IP 40 mg/2 L nello scambio notturno	Gentamicina IP 10 mg/2 L in ogni scambio		Cointervento: Vancomicina 1 g IP ogni settimana in entrambi i gruppi
Boyce NW, 1988 (40)	51 peritoniti	Vancomicina 30 mg/kg/2 L per una sosta di 6 h, ripetuta dopo 1 settimana (terapia intermittente)	Vancomicina IP 1 g/2 L (dose di carico) quindi 30 mg/L in ogni scambio per 5 giorni dopo la comparsa di dializzato limpido (terapia continua)		Cointervento: 2 o 3 scambi rapidi da 2 L con soluzione eparinizzata
Velasquez-Jones L, 1995 (41)	21	Vancomicina 30 mg/kg per 6 ore nei giorni 1 e 7 (terapia intermittente)	Vancomicina 500 mg/L IP (dose di carico) quindi 15 mg/L in ogni scambio (terapia continua)	10	Cointervento: Amikacina IP 7.5 mg/kg (dose di carico) quindi 20 mg/L in ogni scambio per 10 giorni in entrambi i gruppi

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Durata del trattamento (giorni)	Commenti
Schaefer F, 1999 (42)	93 (168 peritoniti)	1. Teicoplanina 7.5 mg/kg IP (dose di carico) quindi 20 mg/L in ogni scambio + ceftazidime 250 mg/L IP (dose di carico) quindi 125 mg/L in ogni scambio (T+C continua) 2. Vancomicina IP 15 mg/kg (dose di carico) quindi 30 mg/L in ogni scambio + ceftazidime 250 mg/L IP (dose di carico) quindi 125 mg/L in ogni scambio (V+C continua)	1. Teicoplanina 15 mg/kg nei giorni 1 and 7 + ceftazidime 500 mg IP (dose di carico quindi 250 mg/L nella sosta lunga) (T+C intermittente) 2. Vancomicina 30 mg/kg IP nei giorni 1 e 7 + ceftazidime 500 mg/L IP (dose di carico) quindi 250 mg/L nella sosta lunga (V+C intermittente)	10 int. sperimentale 7 int. di controllo 10 int. sperimentale 7 int. di controllo	Cointervento: Eparina 200 IU/L IP in entrambi i gruppi fino alla comparsa di dialisato limpido
Friedland JS, 1990 (44)	40	Ciprofloxacina 20 mg/L IP	Vancomicina 12.5 mg/L IP in ogni scambio + gentamicina 4 mg/L a scambi alterni	10	
Lupo A, 1997 (45)	68	Cefalotina 2 g IV (dose di carico) quindi cefalotina 500 mg IP in ogni scambio per almeno 15 giorni	Teicoplanina 400 mg IV (dose di carico) quindi teicoplanina IP 40 mg in ogni scambio per almeno 15 giorni	15	Cointervento: Tobramicina 120 mg IM (dose di carico) quindi 10 mg in ogni scambio in entrambi i gruppi
Merchant MR, 1992 (43)	41	Imipenem/cilastatina 2 g/die IP per 5 giorni dopo la comparsa di dialisato limpido	Vancomicina 500 mg/die IP (dose di carico) quindi 100 mg/die + netilmicina IP 60-100 mg (dose di carico) quindi 40-50 mg/die per 5 giorni dopo la comparsa di dialisato limpido		
Wale MCJ, 1992 (46)	60	Cefuroxime 125 mg/L IP in ogni scambio	Teicoplanina 20 mg/L IP in ogni scambio + IP aztreonam 250 mg/L IP in ogni scambio	10	Cointervento: Cefuroxime 750 mg dose di carico (gruppo di intervento) o IV teicoplanina 400 mg + IV aztreonam 2 g (gruppo di controllo in presenza di segni di batteriemia)

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Durata del trattamento (giorni)	Commenti
Were AJ, 1992 (47)	19 (20 peritoniti)	Cefuroxime 40 mg/L IP in ogni scambio per 5 giorni dopo la comparsa di dialisato limpido	Vancomicina 50 mg IP a sacche alterne + netilmicina 30-50 mg IP (dose di carico) quindi 20-25 mg a sacche alterne per 5 giorni dopo la comparsa di dialisato limpido		Cointervento: Eparina 500 U/L quando indicato
Wong KM, 2001 (48)	73	Cefepime 2 g IP (dose di carico) quindi 1 g nella sosta lunga	Vancomicina 1 g IV nei giorni 1 e 7 + netilmicina 80 mg IP (dose di carico) quindi 40 mg/die	10	
Bowley JA, 1988 (49)	12 peritoniti	Teicoplanina 50 mg/2 L in ogni scambio per 48 ore quindi 25 mg/2 L in ogni scambio per altri 5 giorni	Vancomicina 50 mg/2 L IP in ogni scambio per 48 ore quindi 25 mg/2 L in ogni scambio per altri 5 giorni	7	Cointervento: Netilmicina 25 mg IP a sacche alterne per 48 ore in entrambi i gruppi. Due pazienti con <i>S. Aureus</i> furono trattati, anche con clindamicina PO per 7 giorni
Flanigan MJ, 1991 (50)	95 (263 peritoniti)	Cefazolin 50 mg/L IP	Vancomicina 25 mg/L IP	14	Cointervento: 2 scambi rapidi all'inizio del trattamento. Eparina 250 U/L IP in tutte le sacche
Khairullah Q, 2002 (51)	30 (51 peritoniti)	Cefazolina 1 g/2 L IP (dose di carico) quindi 125 mg/L in ogni scambio	Vancomicina 1 g/L IP (dose di carico) ripetuta nei giorni 5 o 8 per 2 settimane	14-21	Cointervento: Gentamicina 40 mg/die IP in una sacca giornaliera in entrambi i gruppi
Lui SL, 2005 (53)	104	Netilmicina 0.6 mg/kg IP nella sosta lunga + Cefazolina 1 g nella sosta lunga	Ceftazidime 1 g IP nella sosta lunga + cefazolina 1 g IP nella sosta lunga	14	
de Fijter CWH, 2001 (54)	98	Ciprofloxacina 50 mg/L IP + rifampicina 50 mg/L in tutti gli scambi	Cefradina 250 mg/L IP in tutti gli scambi	14	
Gucek A, 1997 (52)	34 (52 peritoniti)	Cefazolina 500 mg IP (dose di carico) quindi 250 mg/2 L in ogni scambio + netilmicina IP 80-120 mg (dose di carico) quindi 40 mg/2 L in una sacca al giorno	Vancomicina 2 g/2 L IP in una sacca quindi ogni 5-7 giorni + ceftazidime 1 g/2 L IP (dose di carico) quindi 250 mg/2 L in ogni scambio	14-28	

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Durata del trattamento (giorni)	Commenti
Leung CB, 2004 (55)	102 peritoniti	Imipenem/cilastina 500 mg IP (dose di carico) quindi 100 mg/2 L in ogni scambio	Cefazolina 1 g IP (dose di carico) quindi 250 mg in ogni scambio + cefazidime 1 g IP (dose di carico) quindi 250 mg/2 L in ogni scambio		Cointervento: 3 scambi rapidi, Eparina 1000 UI/2 L IP in ogni scambio fino alla comparsa di dialisato limpido, nistatina PO fino al termine della terapia antibiotica in entrambi i gruppi
Ejlersen E, 1991 (56)	39	Lavaggio peritoneale iniziale continuo con 60 L di dialisato contenente Vancomicina 20 mg/L + netilmicina 10 mg/L seguito da schema di dialisi abituale e 9 giorni di terapia antibiotica IP agli stessi dosaggi	2 scambi rapidi iniziali con vancomicina 40 mg/L + netilmicina 10 mg/L seguiti dallo schema abituale di dialisi con vancomicina 20 mg/L + netilmicina 10 mg	10	
Innes A, 1994 (57)	24	Urokinasi IP 5000 UI in 5 mL di soluzione salina	Placebo IP (5 mL di soluzione salina)		Cointervento: terapia antibiotica IP secondo antibiogramma
Tong MK, 2005 (58)	88	Urokinasi IP 6000 UI in 20 mL di soluzione salina ripetuta dopo 2 giorni	Placebo IP (20 mL di soluzione salina) ripetuto dopo 2 giorni		Cointervento: terapia antibiotica IP secondo antibiogramma
Williams AJ, 1989 (59)	31	Urokinasi IP 5000 UI in 2 mL di soluzione salina ripetuta il 2° e 4° giorno	Rimozione del catetere e riposizionamento entro 5 giorni		Cointervento: terapia antibiotica IP per 10 giorni
Gadallah MF, 2000 (60)	80	Urokinasi IP 5000 UI in 2.5 mL di soluzione salina	No urokinasi		

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INDIVIDUATI

Parametro di qualità	%
Allocation concealment	
Adeguato	21
Non chiaro	66
Inadeguato	13
Blinding-Cieco	
Partecipanti	3
Ricercatori	3
Valutazione <i>outcomes</i>	3
Analisi "intention-to-treat"	
Sì	53
No	21
Non chiara	26
Perdite al follow-up (%)	
0 < 10%	77
10 < 20%	13
20 < 40%	5
≥ 40%	3

b) Terapia fibrinolitica. La somministrazione IP o intracatetere dell'urokinasi non è vantaggiosa, rispetto alla rimozione/reinserimento del catetere o al placebo, nei pazienti con peritonite persistente o recidivante (4 RCT, RR 0.90; IC 95% 0.37- 2.22).

Sintesi dell'evidenza

Le principali conclusioni che si possono trarre dall'analisi degli RCT riguardano la scelta del farmaco o dell'associazione di farmaci più efficaci per il trattamento empirico delle peritoniti, la via di somministrazione di tali farmaci, la modalità di somministrazione dei farmaci e l'utilità di misure aggiuntive alla terapia antimicrobica.

Scelta del farmaco o dell'associazione di farmaci. L'analisi degli RCT non evidenzia vantaggi di una particolare associazione farmacologica rispetto ad un'altra. La maggiore efficacia terapeutica della vancomicina rispetto alla cefazolina, evidenziata in uno studio (50), risente del fatto che è stata utilizzata una dose di cefazolina nettamente inferiore rispetto a quella consigliata (25 mg/L vs 125 mg/L). Inoltre l'utilizzo degli aminoglicosidi, per un breve ciclo terapeutico, non sembra influenzare negativamente la funzione renale residua (54). Infine alcuni schemi terapeutici che prevedono la somministrazione IP di un singolo farmaco sono equivalenti alla somministrazione IP di un'associazione di farmaci.

Via di somministrazione. L'analisi degli RCT evidenzia

una maggiore efficacia della somministrazione IP della vancomicina, mentre non riesce ad evidenziare una chiara superiorità della somministrazione IP rispetto alla somministrazione PO di alcuni farmaci. Tuttavia nel caso della somministrazione dello stesso farmaco (monoterapia) PO o IP si ha un'elevata percentuale di fallimento della terapia stessa. Inoltre in corso di terapia PO sono più frequenti complicanze gastro-enteriche (nausea e vomito) rispetto alla somministrazione IP.

Modalità di somministrazione. L'analisi degli RCT ha evidenziato che la somministrazione intermittente sembra essere ugualmente efficace della somministrazione continua in CAPD. I dati esistenti sono tuttavia insufficienti per consigliare una somministrazione intermittente delle cefalosporine in APD nell'adulto, mentre nei bambini in APD la somministrazione intermittente, di vancomicina o teicoplanina associata alla ceftazidime, sembra essere ugualmente efficace rispetto alla somministrazione continua.

Misure terapeutiche aggiuntive. L'analisi degli RCT ha evidenziato che un lavaggio peritoneale con elevati volumi (60 litri in 24 ore) non offre vantaggi rispetto a due rapidi lavaggi con 2 litri di soluzione. Infine la somministrazione intracatetere o intraperitoneale di agenti fibrinolitici, come l'urokinasi, non offre vantaggi nel trattamento delle peritoniti resistenti o recidivanti.

Implicazioni per la pratica clinica

La scelta della terapia empirica per il trattamento delle peritoniti rappresenta il principale provvedimento per l'eradicazione nel più breve tempo possibile e completa dei germi comunemente in causa. Il trattamento antibiotico empirico deve essere ad ampio spettro, potenzialmente efficace sia sui germi *Gram*-positivi che *Gram*-negativi. La copertura antibiotica contro i *Gram*-positivi può essere effettuata con la vancomicina o con una cefalosporina di prima generazione e, contro i *Gram*-negativi, con una cefalosporina di terza generazione o con un aminoglicoside. L'associazione di una cefalosporina di I generazione, cefalotina o cefazolina e di un farmaco attivo sui *Gram*-negativi, in somministrazione intraperitoneale, è la terapia empirica più frequentemente utilizzata. Tale associazione farmacologica ottiene gli stessi risultati clinici dell'associazione vancomicina più un farmaco attivo sui *Gram*-negativi ed è stata largamente utilizzata per evitare l'esposizione alla vancomicina, il che è auspicabile in relazione alla crescente emergenza di ceppi di cocchi resistenti alla vancomicina. Tuttavia in molti centri si sta registrando un'elevata percentuale di batteri meticillino-resistenti, rendendo necessario l'utilizzo della vancomicina per la copertura contro i *Gram*-positivi, mentre l'azione avversa degli aminoglicosidi sulla funzione renale residua non è stata confermata. Per tale motivo le raccomandazioni ISPD del 2000 (cefazolina e ceftazidima) sono state modificate nel 2005 ed attualmente

TABELLA III - RISULTATI DEGLI RCT INDIVIDUATI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di peritoniti guarite/ numero totale di peritoniti trattate)	Gruppo di controllo (numero di peritoniti guarite/numero totale di peritoniti trattate)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Baillie RG, 1987 (27)	Guarigione peritonite	10/10 (100%)	10/10 (100%)	Non stimabile	0
Vargemezis V, 1989 (25)	Guarigione peritonite	20/20 (100%)	20/20 (100%)	Non stimabile	0
Bennett-Jones D, 1987 (26)	Guarigione peritonite	23/36 (64%)	35/39 (90%)	0.71 (0.54-0.93)	-2.6
Cheng IKP, 1993 (28)	Guarigione peritonite	10/24 (42%)	16/24 (67%)	0.63 (0.36-1.08)	-2.5
Cheng IKP, 1997 (29)	Guarigione peritonite	10/18 (55%)	12/17 (71%)	0.79 (0.47-1.32)	-1.6
Boeschoten EW, 1985 (30)	Guarigione peritonite	14/20 (70%)	28/41 (68%)	1.03 (0.72-1.46)	2
Bennet-Jones D, 1990 (31)	Guarigione peritonite	17/26 (65%)	10/22 (45%)	1.44 (0.84-2.46)	20
Cheng IKP 1991 (32)	Guarigione peritonite	18/23 (77%)	22/25 (87%)	0.89 (0.69-1.15)	-10
Cheng IKP, 1998 (33)	Guarigione peritonite	35/47 (74%)	39/54 (74%)	1.03 (0.81-1.30)	0
Lye WC, 1993 (34)	Guarigione peritonite	22/30 (73%)	24/30 (80%)	0.92 (0.69-1.21)	-7
Tapson JS, 1990 (35)	Guarigione peritonite	19/25 (76%)	18/25 (72%)	1.06 (0.76-1.47)	4
Chan MK, 1990 (36)	Guarigione peritonite	59/74 (80%)	29/36 (80%)	0.99 (0.81-1.21)	0
Gucek A, 1994 (37)	Guarigione peritonite	12/18 (67%)	13/20 (65%)	1.03 (0.65-1.62)	2
Anwar N, 1995 (38)	Non guarigione della peritonite	1/30 (25%)	2/30 (18%)	0.50 (0.05-5.22)	-7
Lye WC, 1995 (39)	Guarigione peritonite	44/50 (88%)	41/50 (82%)	1.07 (0.91-1.27)	6
Boyce NW, 1988 (40)	Guarigione peritonite	30/30 (100%)	21/21 (100%)	Non stimabile	0
Velasquez-Jones L, 1995 (41)	Non guarigione della peritonite	1/10 (9%)	1/11 (10%)	1.10 (0.08-15.36)	-1
Schaefer F, 1999 (42)	Guarigione peritonite	75/81 (93%)	78/95 (82%)	1.13 (1.01-1.26)	11

segue

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

Autore ed anno	Outcome	Gruppo di intervento (numero di peritoniti guarite/ numero totale di peritoniti trattate)	Gruppo di controllo (numero di peritoniti guarite/numero totale di peritoniti trattate)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Friedland JS, 1990 (44)	Guarigione peritonite	19/20 (95%)	16/20 (80%)	1.19 (0.93-1.51)	15
Lupo A, 1997 (45)	Guarigione peritonite	35/37 (75%)	21/28 (95%)	1.26 (1.00-1.58)	-20
Merchant MR, 1992 (43)	Guarigione peritonite	16/17 (94%)	15/20 (83%)	1.25 (0.95-1.66)	11
Wale MCJ, 1992 (46)	Non guarigione della peritonite	7/30 (23%)	5/30 (16%)	1.40 (0.50-3.92)	7
Were AJ, 1992 (47)	Non guarigione della peritonite	5/10 (50%)	1/10 (10%)	5.00 (0.70-35.50)	40
Wong AJ, 2001 (48)	Guarigione peritonite	28/39 (18%)	26/34 (15%)	0.94 (0.72-1.23)	-3
Bowley JA, 1988 (49)	Guarigione peritonite	4/6 (67%)	4/6 (67%)	1.00 (0.45-2.23)	0
Flanigan MJ, 1991 (50)	Guarigione peritonite	57/82 (69%)	127/181 (70%)	0.99 (0.83-1.18)	-1
Khairullah Q, 2002 (51)	Guarigione peritonite	18/20 (90%)	17/22 (77%)	1.00 (0.20-5.12)	13
Lui SL, 2005 (53)	Guarigione peritonite	44/51 (82%)	44/51 (82%)	1.00 (0.86-1.17)	0
De Fijter CWH, 2001 (54)	Guarigione peritonite	16/54 (30%)	26/44 (59%)	0.50 (0.31-0.81)	-29
Gucek A, 1997 (52)	Guarigione peritonite	22/26 (85%)	21/26 (81%)	1.05 (0.82-1.34)	4
Leung CB, 2004 (55)	Guarigione peritonite	42/51 (82%)	46/51 (90%)	0.91 (0.78-1.07)	-8
Ejlersen E, 1991 (56)	Riduzione funzione renale residua	13/18 (72%)	16/18 (89%)	0.81 (0.58-1.13)	-17
Innes A, 1994 (57)	Guarigione peritonite	8/12 (67%)	1/12 (8%)	8.00 (1.17-54.50)	59
Tong MK, 2005 (58)	Guarigione peritonite	27/44 (61%)	22/44 (50%)	1.23 (0.84-1.79)	11
Williams AJ, 1989 (59)	Guarigione peritonite	5/17 (29%)	14/20 (70%)	0.42 (0.19-0.93)	-41
Gadallah MF, 2000 (60)	Non guarigione della peritonite	7/40 (17%)	9/40 (22%)	0.78 (0.32-1.88)	-5

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>International Society of Peritoneal Dialysis: Consensus Guidelines for the Treatment of Peritonitis in Pediatric Patients Receiving Peritoneal Dialysis</i>	Società Scientifica Internazionale	2000	<p>Terapia empirica in base alla gravità del quadro clinico:</p> <p>a) Assenza di febbre, dolore addominale lieve o assente, assenza di fattori di rischio per infezione severa: Cefalosporina di I generazione e Ceftazidima</p> <p>b) In presenza di uno dei seguenti fattori, storia di infezione (o portatori) da <i>Gram</i> positivi meticillino-resistenti o infezione recente/in atto dell'emergenza/tunnel o presenza di febbre, dolore addominale grave o età < 2 anni: Glicopeptide (Vancomicina o Teicoplanina) e Ceftazidima</p>
<i>International Society of Peritoneal Dialysis: Peritoneal dialysis related infections recommendations</i>	Società Scientifica Internazionale	2005	<p>a) Scelta della terapia antibiotica empirica: Cefalosporina di I generazione (cefazolina o cefalotina) o Vancomicina in associazione con Cefalosporina di III generazione (ceftazidima, cefepime, carbapenem) o Aminoglicoside (gentamicina o netilmicina) Possibile monoterapia: imipenem/cilastina, cefepime Possibile uso dei chinolonici per la copertura dei <i>Gram</i> negativi</p> <p>b) Via di somministrazione consigliata: intraperitoneale</p> <p>c) Modalità di somministrazione: possibile la somministrazione intermittente in CAPD, meno evidenze in APD per gli adulti</p>
<i>European Best Practice Guidelines</i>	Europa	2005	Assenza di Linee Guida specifiche

viene consigliata l'associazione cefazolina o vancomicina e ceftazidima o aminoglicoside (9).

La via di somministrazione dei farmaci antimicrobici è in genere quella intraperitoneale per permettere una maggiore concentrazione del farmaco a livello locale; tuttavia la modalità di somministrazione viene dettata anche dall'esperienza e dall'organizzazione del singolo Centro e dal grado di istruzione dei pazienti nell'autosomministrazione dei farmaci per via intraperitoneale.

Per alcuni farmaci antimicrobici è stata proposta sia la somministrazione intermittente, in una sola sacca al dì, quella dell'intervallo più lungo (in ogni caso la sosta deve durare almeno 6 ore), sia la somministrazione continua, cioè in tutte le sacche.

Applicabilità

L'evidenza sulla terapia empirica delle peritoniti avvalorata le indicazioni delle principali Linee Guida e sembra essere in linea con la comune pratica clinica dei Centri Italiani.

Implicazioni per la ricerca

Ulteriori RCT sono necessari per valutare l'utilità della somministrazione di eparina intraperitoneale durante i

primi giorni del trattamento della peritonite, la somministrazione intermittente dei farmaci antimicrobici nei pazienti adulti in APD e le dosi da somministrare e la rimozione precoce del catetere *versus* la rimozione ritardata.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni, di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali, mentre sono poche le Linee Guida basate sulle evidenze. Si accludono 4 Linee Guida basate sulle evidenze (Tab. IV). Le principali Linee Guida consigliano come terapia empirica l'associazione di un farmaco attivo sui *Gram*-positivi con un farmaco attivo sui *Gram*-negativi. La scelta della terapia deve tenere conto sia della epidemiologia del singolo paziente che del Centro in cui si opera.

Indirizzo degli Autori:
 Dr. Vincenzo La Milia
 Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
 Ospedale "A. Manzoni"
 Via Dell'Eremo, 9/11
 23900 Lecco
 e-mail: v.lamilia@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. Port FK, Held PJ, Nolph KD et al. Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connection technique: a normal study. *Kidney Int* 1992; 42: 967-74.
2. Woodrow G, Turney JH, Bownjohn AM. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Perit Dial Int* 1997; 17: 360-4.
3. Fried L, Abidi S, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Hospitalization in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 927-33.
4. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 184-91.
5. Davies SJ, Byran J, Phillips L, Russell GL. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506.
6. Churchill DN, Taylor DW, Vas SL, et al. Peritonitis in CAPD: a multicentre randomised clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 1989; 9: 159-63.
7. Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, et al. Prospective controlled trial of a Y connector and disinfectant to prevent peritonitis in CAPD. *Lancet* 1983; 2: 642-4.
8. Li PK, Szeto CC, Law MC, et al. Comparison of double-bag and Y-set disconnect systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized prospective multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 535-40.
9. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Peritoneal Dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-31.
10. Vas SI. Peritonitis during CAPD: A mixed bag. *Perit Dial Bull* 1981; 1: 47-9.
11. Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Sem Dial* 2001; 14: 37-40.
12. Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR, Icodextrin Study Group. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1055-65.
13. Gokal R, Mistry CD, Peers EM. Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter investigation of icodextrin in ambulatory dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15: 226-30.
14. Toure F, Lavaud S, Mohajer M, et al. Icodextrin-induced peritonitis: study of five cases and comparison with bacterial peritonitis. *Kidney Int* 2004; 65: 654-60.
15. Tsuchiya M, Asahi N, Susuoki F, et al. Detection of peptidoglycan and beta-glucan with silkworm larvae plasma test. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 15: 129-34.
16. Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacteria modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiol Rev* 1996; 60: 316-41.
17. Keane WF, Everett ED, Golper TA, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1993 Update. *Perit Dial Int* 1993; 13: 14-28.
18. Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 420-4.
19. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000; 20: 396-411. (Vedasi anche: Published erratum in *Perit Dial Int* 2000; 20: 828-9).
20. Fried L, Piraino B. Peritonitis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, eds. *Textbook of Peritoneal Dialysis* (2nd ed.) Boston, Kluwer Academic Publishers, 2000: 545-64.
21. von Graevenitz A, Amsterdam D. Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 36-48.
22. 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.
23. Khare S, Yurack J, Toye B. Culture of dialysate in suspected CAPD associated peritonitis using the BacT/Alert System. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 101-6.
24. Alfa MJ, Degagne P, Olson N, et al. Improved detection of bacterial growth in continuous ambulatory peritoneal dialysis effluent by use of BacT/Alert FAN bottles. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 862-6.
25. Vargemezis V, Pasadakis P, Thodis H, et al. Vancomycin therapy for gram-positive peritonitis in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 128-9.
26. Bennett-Jones D, Wass V, Mawson P, et al. A comparison of intraperitoneal and intravenous/oral antibiotics in CAPD peritonitis. *Perit Dial Bulletin* 1987; 7: 31-3.
27. Bailie RG, Morton R, Gangli L, et al. Intravenous or intraperitoneal Vancomycin for the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis associated gram-positive peritonitis? *Nephron* 1987; 46: 316-8.
28. Cheng IKP, Chan CY, Wong WT, et al. A randomized prospective comparison of oral versus intraperitoneal ciprofloxacin as the primary treatment of peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S351-4.
29. Cheng IKP, Lui SF, Fang GX, et al. A randomized prospective comparison of oral versus intraperitoneal ofloxacin as the primary treatment of CAPD peritonitis. *Nephrology* 1997; 3: 431-7.
30. Boeschoten EW, Rietra PJ, Krediet RT, et al. CAPD peritonitis: a prospective randomized trial of oral versus intraperitoneal treatment with cephadrine. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 789-97.
31. Bennet-Jones D, Russel GI, Barret A. A comparison between oral ciprofloxacin and intra-peritoneal vancomycin and gentamicin in the treatment of CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl. F): S73-6.
32. Cheng IKP, Chan CY, Wong WT. A randomised prospective comparison of oral ofloxacin and intraperitoneal vancomycin plus aztreonam in the treatment of bacterial peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 27-30.
33. Cheng IKP, Fang GX, Chau PY, et al. A randomized prospective comparison of oral levofloxacin plus intraperitoneal (IP) vancomycin and IP netromycin plus IP vancomycin as primary treatment of peritonitis complicating CAPD. *Perit Dial Int* 1998; 18: 371-5.
34. Lye WC, Lee EJ, van der Straaten J. Intraperitoneal vancomycin/oral pefloxacin versus intraperitoneal vancomycin/gentamicin in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S348-50.
35. Tapsos JS, Orr KE, George JC, et al. A comparison between oral ciprofloxacin and intraperitoneal vancomycin and netilmicin in CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl. F): S63-71.
36. Chan MK, Cheng IK, Ng WS. A randomized prospective trial of three different regimens of treatment of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 155-9.
37. Gucek A, Bren AF, Lindic J, et al. Is monotherapy with cefazolin of ofloxacin an adequate treatment for peritonitis in CAPD patients? *Adv Perit Dial* 1994; 10: 144-6.
38. Anwar N, Merchant M, Were T, et al. A prospective, randomized study of the comparative safety and efficacy of intraperitoneal imipenem versus vancomycin and netilmicin in the treatment of peritonitis on CAPD. *Perit Dial Int* 1995; 15: 167-71.
39. Lye WC, Wong PL, van der Straaten JC, et al. A prospective randomized comparison of single versus multidose gentamicin in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 179-81.
40. Boyce NW, Wood C, Thomson NM, et al. Intraperitoneal (IP) vancomycin therapy for CAPD peritonitis: A prospective, randomized comparison of intermittent vs continuous therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 304-6.

41. Velasquez-Jones L, Sanchez-Aguilar JR, Castelares G, et al. Efficacy of intraperitoneal vancomycin in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis: comparison of intermittent and continuous therapy. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 154-9.
42. Schaefer F, Klaus G, Muller-wiefel DE, et al. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritonealdialysis-associated peritonitis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 136-45.
43. Merchant MR, Anwar N, Were A, et al. Imipenem versus netilmicin and vancomycin in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 234-7.
44. Friedland JS, Iveson TJ, Fraise AP, et al. A comparison between intraperitoneal ciprofloxacin and intraperitoneal vancomycin and gentamicin in the treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl. F): 77-81.
45. Lupo A, Rugiu C, Bernich P, et al. A prospective, randomized trial of two antibiotic regimens in the treatment of peritonitis in CAPD patients: teicoplanin plus tobramycin versus cephalothin plus tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 729-32.
46. Wale MCJ, Finch RG, Morgan AG, et al. A prospective randomized trial of teicoplanin plus aztreonam versus cefuroxime in CAPD peritonitis. *Int J Antimicrob Agents* 1992; 1 (Suppl. 1): S7-13.
47. Were AJ, Marsden A, Tooth A, et al. Netilmicin and vancomycin in the treatment of peritonitis in CAPD patients. *Clin Nephrol* 1992; 37: 209-13.
48. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 127-31.
49. Bowley JA, Pickering SJ, Scantlebury AJ, et al. Intraperitoneal teicoplanin in the treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl. A): S133-9.
50. Flanigan MJ, Lim VS. Initial treatment of dialysis associated peritonitis: A controlled trial of vancomycin versus cefazolin. *Perit Dial Int* 1991; 11: 31-7.
51. Khairullah Q, Provenzano R, Tayeb J, et al. Comparison of vancomycin versus cefazolin as initial therapy for peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 339-44.
52. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, et al. Cefazolin and netilmicin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 218-20.
53. Lui SL, Cheng SW, Ng F, et al. Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2005; 68: 2375-80.
54. de Fijter CWH, ter Wee PM, Oe LP, et al. Intraperitoneal ciprofloxacin and rifampicin versus cephradine as initial treatment of CAPD-related peritonitis: A prospective randomised multicenter comparison (Cipper Trial). *Perit Dial Int* 2001; 21: 480-6.
55. Leung CB, Szeto L, Chow KM, et al. Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis: a randomised controlled trial. *Perit Dial Int* 2004; 5: 440-6.
56. Ejlersen E, Brandt L, Lokkegaard H, et al. Is initial (24 hours) lavage necessary in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 38-42.
57. Innes A, Burden RP, Finch RG, et al. Treatment of resistant peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis with intraperitoneal urokinase: a double-blind clinical trial. *Nephrol Dial Transpl* 1994; 9: 797-9.
58. Tong MK, Leung KT, YP S, et al. Use of intraperitoneal urokinase for resistant bacterial peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Nephrol* 2005; 18: 204-8.
59. Williams AJ, Boletis I, Johnson BF, et al. Tenckhoff catheter replacement or intraperitoneal urokinase: a randomised trial in the management of recurrent continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis. *Perit Dial Int* 1989; 9: 65-7.
60. Gadallah MF, Tamayo A, Sandborn M, et al. Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 233-6.