

Linee Guida per la dialisi peritoneale (DP)

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Revisione 2003 Coordinatore: G.C. Cancarini

Estensori: G. Amici, A. De Vecchi, G. Enia, M. Giannattasio,
V. La Milia, G. Virga

Revisori: P. Altieri, G.F. Cabiddu, L. Catizone, R. Corciulo,
A. De Vecchi, M. Feriani, A. Giangrande, G.C. Ruggeri

Peritoneal dialysis Guidelines

The adequate dosage of peritoneal dialysis (PD) has been defined (using unrandomized and uncontrolled studies) as $Kt/V = 2$, with a total (peritoneal + renal) creatinine clearance = 60 mL/min. The recent prospective, randomized ADE-MEX study, suggests targets of 1.8 and 54 mL/min respectively.

Dialysis must also be adequate to control fluid removal, phosphate levels, nutritional status, and hypertension. The targets for automated PD (APD) should be either 10% more than CAPD or similar, depending on the time of blood sample collection either immediately at the end of the automated exchanges or 6 to 8 hours after.

A peritoneal equilibration test should be done 1 to 2 months after the start of PD, yearly, and when peritoneal permeability or ultrafiltration changes occur. Residual renal function must be protected as long as possible by avoiding nephrotoxic drugs and excessive dehydration.

Every effort must be taken in the attempt to maintain a good nutritional status and to diagnose as soon as possible any changes toward malnutrition.

Hypertension has a high prevalence in PD patients and has negative effects on both cardiovascular status and patient survival. However, anti-hypertensive therapy should avoid hypotension, mainly in older patients, who are more at risk for cerebrovascular accident.

Hyperparathyroidism must be controlled by diet, phosphate binders, and calcitriol supplement, but attention must be paid to avoid cardiac and vascular calcifications.

Peritonitis and exit-site infection should be prevented by all means available. In the case of infection, empiric antibiotic therapy should be started as soon as possible and then adapted according to the antibiogram. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S109-28)

Sezioni:

1. Adeguatezza della DP
 2. Valutazione dello stato nutrizionale
 3. Controllo dell'ipertensione e dell'iperparatiroidismo in DP
 4. Prevenzione e trattamento delle infezioni dell'ES e del tunnel
 5. Peritonite
- Bibliografia

Legenda:

- CrCl = Clearance della creatinina
DP = Dialisi peritoneale
ES = Exit-site
FRR = Funzione renale residua
HD = Emodialisi
IRC = Insufficienza renale cronica
D/P = Rapporto tra concentrazione nel dialisato e nel plasma

Standard e raccomandazioni:

- A indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basa su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva

Sezione 1. Adeguatezza del trattamento dialitico peritoneale

1.1 CAPD

Diversi studi clinici hanno evidenziato correlazione tra dose di DP, misurata con la cinetica dell'urea e della creatinina, ed indicatori d'esito (mortalità, morbilità, necessità di cambiare metodo dialitico). Gli studi sulla dose dialitica tendono alla definizione di quella "ottimale", vale a dire quella oltre la quale non sono attesi ulteriori benefici per il paziente.

Kt/V

Il valore di Kt/V settimanale da raggiungere in CAPD è stato suggerito da modelli teorici e da studi clinici. I primi hanno suggerito come valido il *range* 1.0–2.25 (1-5). Per quanto riguarda i secondi, tre studi sono prospettici (6-9). Il CANUSA study, studio osservazionale condotto su nuovi pazienti con discreta FRR, ha evidenziato l'impatto della dose dialitica totale (renale + dialitica) sulla sopravvivenza ed ha suggerito un valore di Kt/V superiore a 2.1 per settimana (6), anche se il modello lineare dell'analisi di Cox, dimostrava che al crescere del Kt/V da 2.1 a 2.3 si aveva un ulteriore aumento di sopravvivenza dal 78% all'81% a 2 anni. Lo studio conferma quindi l'importanza della dose dialitica, ma non definisce quella ottimale, anzi i suoi risultati sostengono il principio del "more is better". Le sue raccomandazioni si basano sull'assunto, non provato, dell'equivalenza tra *clearance* dialitica e *clearance* renale (10). La re-analisi dello studio CANUSA (8) ha evidenziato che i risultati pubblicati inizialmente non avevano considerato l'impatto decisivo della funzione renale residua sui risultati di sopravvivenza. Solo la funzione renale residua era associata ad una migliore sopravvivenza e di questa, l'eliminazione di acqua risultava statisticamente più importante della depurazione. Resta da dimostrare, con studi d'intervento, che nei pazienti nei quali il Kt/V si riduce a valori <2.1 per perdita di FRR, l'incremento della dose dialitica possa mantenere i risultati positivi. Maiorca et al. hanno studiato sia nuovi pazienti sia pazienti da tempo in CAPD (e quindi senza FRR) in uno studio prospettico di 3 anni; la dose depurativa complessiva subì scarse variazioni grazie all'incremento della dose dialitica al ridursi della FRR (7). In questo studio si assisteva ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti fino a valori di Kt/V di 1.96; oltre tali valori non vi era ulteriore beneficio. Il limitato numero di pazienti con Kt/V superiore a 1.96 suggerisce che questo valore possa essere la dose ottimale, pur non dimostrandola in modo inoppugnabile.

Lo studio olandese NECOSAD 1 (8) ha messo in evidenza in 118 pazienti incidenti una sopravvivenza a tre anni del 64% e nessun effetto sulla mortalità delle *clearance* delle piccole molecole valutato come Kt/V. La

massa totale d'urea rimossa era invece un predittore indipendente di mortalità suggerendo un ruolo importante anche dell'assunzione delle proteine con la dieta. Il NECOSAD 2 (9) su 413 pazienti incidenti ha dimostrato che la funzione renale residua è un importante ed indipendente predittore di mortalità (sopravvivenza a due anni 83.9%). Non fu osservato nessun effetto del livello di adeguatezza sulla mortalità. Le conclusioni di questi studi furono che il Kt/V non è il miglior parametro per definire l'adeguatezza dialitica e che il Kt/V renale e dialitico non possono essere considerate misure omogenee dello stesso fenomeno.

Altre analisi (10, 11) hanno confermato che le *clearances* peritoneali non influenzano la sopravvivenza dei pazienti, mentre studi clinici in pazienti aurici trattati con dialisi peritoneale hanno mostrato risultati contraddittori sulla relazione tra *clearances* delle piccole molecole e sopravvivenza dei pazienti: in uno studio questa correlazione è stata confermata (12), mentre nell'altro è stata smentita (13).

Clearance settimanale della creatinina

Inizialmente valori di 40 litri/settimana erano ritenuti un indicatore di dialisi adeguata. Il CANUSA study (6) ha dimostrato che non esiste un valore di *clearance* totale, dell'urea o della creatinina, oltre al quale non è previsto un miglioramento in termini di sopravvivenza del paziente ("more is better"), e gli autori avevano suggerito una CrCL settimanale di almeno 50 litri/1.73 m² di superficie corporea.

L'opinione prevalente è che sia soddisfacente raggiungere una CrCL settimanale di almeno 50 litri/1.73 m² di superficie corporea soprattutto nei pazienti anurici.

Nel 2002 sono stati pubblicati i dati di uno studio prospettico randomizzato, eseguito in Messico (ADEMEX) su 965 pazienti non cardiopatici (14). Lo studio ha confrontato la sopravvivenza di pazienti mantenuti nel loro regime standard di DP (gruppo di controllo; *clearance* settimanale della creatinina 45 L/settimana) con quella di pazienti ai quali era prescritta una dose dialitica di almeno 60 L/settimana/1.73 m² SC (gruppo di intervento) aumentando il numero degli scambi od il volume per scambio. Al termine dello studio il pKt/V medio del gruppo di controllo era di 1.62 contro 2.13 del gruppo di intervento; il Kt/V totale era rispettivamente di 1.80 e 2.27. Per la *clearance* della creatinina i valori dialitici erano rispettivamente di 46.1 vs 56.9, mentre la depurazione totale era di 54.1 vs 62.9 litri/settimana. L'analisi della sopravvivenza del paziente, del paziente anurico, della tecnica e quella combinata del paziente e della tecnica, condotta sia con il metodo "intention to treat" che con quello "as treated" non dimostrava una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Solo la *clearance* renale della creatinina risultò statisticamente associata ad una miglior sopravvivenza. Una critica rivolta a questo studio è che nel gruppo

di controllo la mortalità dovuta ad uremia o a sovraccarico idrosalino era superiore (statisticamente significativa) rispetto al gruppo di intervento e che vi era stato un dropout dalla DP nel 5% del gruppo di controllo contro nessuno del gruppo d'intervento (15).

Vi è un diffuso consenso ad utilizzare sia il Kt/V sia la CrCl nella pratica clinica. Benché entrambi misurino la dose dialitica della CAPD, essi non sono intercambiabili poiché, anche se statisticamente correlati nell'analisi di popolazioni, il valore di uno non è ricavabile dall'altro nel singolo paziente. Tre sono i motivi fondamentali del disaccordo: uso di normalizzatori diversi (volume dell'acqua totale corporea per il Kt/V e superficie corporea per la CrCl), diversa permeabilità peritoneale alle due molecole (maggiore per l'urea), utilizzo, per la determinazione della componente renale, della *clearance* dell'urea per il Kt/V e della media delle *clearance* renali d'urea e creatinina per la determinazione della CrCl.

Ultrafiltrazione peritoneale

La perdita di ultrafiltrazione è una complicanza importante in DP che spesso determina iperidratazione ed aumento della mortalità (16). Probabilmente sarebbe opportuno fissare degli standard minimi di ultrafiltrazione, tuttavia non ci sono studi longitudinali di comparazione tra ultrafiltrazione ad outcome. Soprattutto, la variabile "compliance del paziente" riguardo all'introito di fluidi e di sale è talmente individuale che appare semplicistico indicare una misura di volume adeguata. Non resta che raccomandare una attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente con particolare riguardo ai segni clinici di iperidratazione. Un tentativo di fissare un parametro numerico è stato recentemente messo a punto dal comitato dell'EBPG (European Best Practice Guidelines) per conto dell'EDTA-ERA e di prossima pubblicazione. Il comitato ha deciso di fissare arbitrariamente un target minimo di 1 litro/die di ultrafiltrazione.

Formule per il calcolo degli indicatori di adeguatezza dialitica

Volume

Il volume di distribuzione dell'urea è calcolato con formule antropometriche. Il peso reale del paziente (P) è espresso in kg, l'altezza in cm (A) e l'età in anni (E). Il volume è calcolato, dalle formule, in litri.

Adulti [(formula di Watson (17)):

Maschi $V = 2.447 + 0.3362 * P + 0.1074 * A - 0.09516 * E$

Femmine $V = -2.097 + 0.2466 * P + 0.1069 * A$.

Bambini [(formula di Mellitis-Cheek (18))

Maschi: altezza < 132.7 cm $V = -1.927 + 0.465 * P + 0.045 * A$

> 132.7 cm $V = -21.993 + 0.406 * P + 0.209 * A$

Femmine: altezza < 110.8 cm $V = 0.076 + 0.507 * P + 0.013 * A$
> 110.8 cm $V = -10.313 + 0.252 * P + 0.154 * A$

Per i soggetti amputati si ricorre a correzioni riportate per esteso nelle linee guida DOQI (19).

Kt/V

Il Kt è valutato mediante la raccolta totale dell'urina e del dializzato delle 24 ore sui quali si dosa l'urea. La concentrazione ematica è considerata costante e pertanto è sufficiente un singolo prelievo ematico.

Il Kt dialitico è calcolato dal rapporto della concentrazione dell'urea nel liquido di dialisi e nel sangue, moltiplicato per il volume del dializzato drenato in litri, includendo quindi il trasporto convettivo dell'urea legato all'ultrafiltrazione. Il valore è moltiplicato per il numero di giorni settimanali di dialisi (7 nel caso di trattamento giornaliero).

$Kt \text{ settimanale (dialitico)} = (D_{\text{urea}} / P_{\text{urea}}) \times V_{\text{dializzato}} (24 \text{ h}) \times 7$

Il Kt settimanale dovuto alla FRR è calcolato con la classica formula della *clearance* dell'urea in mL/min; è poi moltiplicata per 10.08 (1440 minuti al giorno moltiplicati per 7 giorni, diviso 1.000 per trasformare i mL in litri)

$Kt \text{ settimanale (renale)} = C_{\text{urea}} (\text{mL/min}) \times 10.08$

Il Kt totale, eguale alla somma del Kt renale più quello dialitico, è infine diviso per il volume di distribuzione dell'urea, calcolato come indicato sopra.

Clearance settimanale della creatinina

La CrCl dialitica settimanale, in litri, si ottiene con la classica formula, moltiplicando il risultato per il numero di giorni settimanali di dialisi (7 nel caso di trattamento giornaliero).

$CrCl \text{ settimanale (dialitica)} = (D_{\text{cr}} / P_{\text{cr}}) \times V_{\text{dializzato}} (24 \text{ h}) \times 7$

Per la componente renale, si usa la funzione renale residua (FRR), media aritmetica delle *clearance* dell'urea e della creatinina. Il filtrato in mL/min è poi moltiplicato per 10.08 (1440 minuti del giorno moltiplicati per 7 giorni, diviso 1.000 per trasformare i mL in litri). La *clearance* totale settimanale della creatinina si ottiene sommando la *clearance* dialitica al filtrato settimanale ed è espressa in litri normalizzati per la superficie corporea (1.73 m²). Per il calcolo della superficie corporea si usa la classica formula di Du Bois.

Qualora il paziente, a causa del permanere di una discreta FRR, esegua la CAPD per meno di 7 giorni alla settimana, la componente renale andrà sempre calcolata come indicato sopra, mentre per quella dialitica bisognerà considerare il numero di giorni settimanali di dialisi.

Raccomandazioni (A, B, C)

In base alle evidenze attuali, la dose minima di KT/V totale, in pazienti non cardiopatici, dovrebbe essere di almeno 1.80 e quella della CICr totale di almeno 54 litri/settimana/1.73 mq SC, con la componente peritoneale rispettivamente non inferiore a 1.62 di KT/V e 46 litri/settimana/1.73 mq SC (A).

In popolazioni non selezionate, studi, non controllati e non randomizzati, consigliano un KT/V totale di 2.0/setti-

mana e di ClCr di 60 litri/settimana/1.73 m² di superficie corporea (B).

L'adeguatezza della dose dialitica è solo un aspetto del concetto più ampio d'adeguatezza clinica. L'assistenza clinica (tempi e modi del contatto medico-paziente), lo stato nutrizionale, il controllo dell'omeostasi idro-salina e calcio-fosforica e dell'ipertensione, sono tutti elementi importanti. Pertanto una "dose dialitica adeguata" non è sinonimo di "cura adeguata" se gli altri fattori non sono ottimizzati (C).

1.2 APD (Automated Peritoneal Dialysis)

L'APD comprende vari regimi:

NIPD (Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis). È una dialisi notturna di 7 o più scambi, con addome vuoto di giorno; è la metodica APD meno continua. Da calcoli cinetici la NIPD richiede un Kt/V maggiorato dell'8% rispetto alla CAPD.

CCPD (Continuous Cycler-assisted Peritoneal Dialysis) si eseguono 4-9 scambi notturni mediante *cycler* seguiti, al mattino, da un carico fresco che è drenato all'inizio del ciclo notturno successivo. La tecnica per definizione è continua, ma il ciclo diurno della durata di 14-15 ore esaurisce la capacità dializzante per l'urea dopo 5-6 ore e non può garantire lo *steady-state* delle molecole. Viene anche definita CCPD1 per distinguerla da altre varianti (vedi oltre). Sulla base di considerazioni teoriche, per la CCPD1 sono stati suggeriti livelli di Kt/V intermedi tra quelli della CAPD e della NIPD.

Varianti dell'APD per ottimizzare il trattamento dialitico. La variante fondamentale è la CCPD2 che affianca ai 4-5 scambi notturni, due cicli diurni con un cambio-sacca a metà giornata; questa metodica si può considerare continua e quindi per essa valgono gli stessi *target* della CAPD.

La CCPD può anche essere praticata con una sola stasi diurna, della durata di 3-5 ore, seguita da drenaggio e da parte del giorno ad addome vuoto (CCPD3); in questo caso la continuità è inferiore rispetto alla CCPD2 e valgono i *target* di adeguatezza consigliati per la CCPD1.

Tidal (da tide=marea). È un'APD, nella quale è ricambiato, ad ogni ciclo, solo il 30-70% del volume d'infusione iniziale, per ridurre i tempi morti ed incrementare l'efficienza dialitica. Dall'analisi attenta della letteratura un aumento dell'efficienza dialitica prodotto dalla Tidal sembra che si verifichi solo in condizioni di funzionamento non ottimali del catetere, infatti la costante presenza di un volume di riserva riduce notevolmente la frequenza degli allarmi di flusso insufficiente durante il drenaggio. Le abbreviazioni internazionali delle tecniche tidal prevedono analogamente a quanto sopra esposto NTPD, CTPD1 e CTPD2 per le varianti di prescrizione. In realtà l'efficienza dialitica con la Tidal è ottenibile solo aumentando i volumi. Comunque, indipendentemente dai volumi utilizzati, la costante presenza di un volume di riserva riduce sia la frequenza degli allarmi di flusso insufficiente durante il drenaggio, sia i problemi dovuti all'acidità ed all'osmolarità della soluzione.

IPD (Intermittent Peritoneal Dialysis) con 3 o 4 sedute settimanali di 10-12 ore, avendo gli stessi ritmi della HD, richiederebbe dei *target* difficilmente raggiungibili. Pertanto, l'IPD classica è stata pressoché abbandonata e andrebbe riservata a casi eccezionali e solo se coadiuvata da un'importante FRR.

L'adeguatezza dialitica in dialisi automatizzata (APD) è ancora da definire poiché non esistono studi prospettici che abbiano dimostrato quali *target* dialitici garantiscano i migliori risultati. Generalmente sono consigliati gli stessi *target* della CAPD, ma incrementandone il valore, sulla base del modello cinetico dell'urea (3), per compensare la natura intermittente dell'APD quando il prelievo sia eseguito appena finita la seduta (19-21). Simili incrementi percentuali sono stati proposti per la CrCl.

Accorgimenti nella valutazione delle clearance in APD

La valutazione delle *clearance* in APD non è agevole e presenta una serie di problematiche che, se non opportunamente considerate, sono un'importante fonte d'errore. In particolare, la valutazione dei volumi e delle concentrazioni dei soluti nel siero e nei liquidi può presentare degli inconvenienti.

Per quanto riguarda la concentrazione ematica dei soluti, in CAPD e CCPD2-CTPD2, in considerazione della continuità del trattamento e del quasi *steady-state* delle piccole molecole, il prelievo ematico eseguito al mattino è sicuramente valido. In corso di NIPD-NTPD e CCPD1-CTPD1, in considerazione del carattere non *steady-state* di queste metodiche, col prelievo mattutino si sovrastimano le *clearance* reali. Il valore ematico più attendibile dovrebbe essere la media dei valori all'inizio e alla fine del trattamento. Questo approccio si scontra con esigenze di praticità ed è pertanto consigliabile praticare un singolo prelievo ematico a 6-7 ore dalla fine della dialisi, le concentrazioni che si ottengono in questo modo rispecchiano il valore medio sicuramente meglio del prelievo mattutino.

Per valutare la concentrazione del soluto nel dialisato (urea o creatinina o altro) è necessario raccogliere tutto il dialisato in un unico contenitore e miscelarlo opportunamente prima del prelievo. In caso di 1 o più cicli diurni è opportuna una valutazione a parte, mediante raccolta separata.

Raccomandazione (C)

La prescrizione della dose di APD è ancora basata solo su modelli teorici; provvisoriamente e a scopo indicativo si può consigliare:

Per NIPD e NTPD:	Kt/V totale di 2.2/settimana e/o CrCl di 66 L/settimana/1.73m ² (C)
Per CCPD1 e CTPD1:	Kt/V totale di 2.1/settimana e/o CrCl di 63 L/settimana/1.73m ² (C)

Per CCPD2 e CTPD2: Come CAPD (C)

In tutte le modalità di APD si possono usare gli stessi target di CAPD qualora la *clearance* sia calcolata utilizzando il prelievo ematico a distanza dalla fine della seduta (ex: alle 14 per chi esegue APD nottetempo) (C).

1.3 Dose dialitica pediatrica

Non vi sono studi che permettono di dare raccomandazioni sulla dose dialitica ottimale nei bambini. È opinione diffusa che gli obiettivi di adeguatezza debbano essere simili o più elevati di quelli degli adulti.

1.4 Prescrizione della dose dialitica e correzione della dose dialitica insufficiente

Nelle fasi iniziali del trattamento la dose dialitica è prescritta assumendo una funzione peritoneale normale. In pazienti con FRR significativa possono essere sufficienti 3 scambi da 2 litri al giorno per 7 giorni, oppure 4 scambi da 2 litri al giorno per 6 giorni alla settimana. È stata anche suggerita la possibilità di iniziare con una sola sacca al dì aumentandone poi il numero, parallelamente al ridursi della FRR (dialisi incrementale). Alternativamente si può iniziare immediatamente con 4 scambi al giorno anche se la dose depurativa complessiva supera gli obiettivi indicati dagli studi prima descritti. In DP la FRR contribuisce significativamente alla depurazione settimanale; è importante conservarla il più a lungo possibile, evitando farmaci nefrotossici e la disidratazione eccessiva o troppo rapida del paziente.

Solo dopo 4-8 settimane di DP la funzione peritoneale si stabilizza ed è opportuno sia misurare la dose dialitica (Kt/V e CrCl), sia caratterizzare la permeabilità peritoneale con un PET (Peritoneal Equilibration Test) (22). I pazienti con permeabilità molto elevata sono candidati ideali alle tecniche intermittenti con brevi tempi di sosta, come la NIPD. Con queste metodiche è possibile raggiungere un buon livello di depurazione, riducendo il rischio di riassorbimento del liquido peritoneale. La possibilità di utilizzare l'icodestrina permette di aggiungere un ciclo lungo diurno anche in questo gruppo di pazienti. I pazienti con permeabilità medio-alta o medio-bassa sono candidati per la CAPD o per metodiche APD continue (come la CCPD1). Nei pazienti con permeabilità bassa sono consigliabili tecniche continue con lunghi tempi di sosta (CAPD), ma va rammentato che questi pazienti, specie se con elevata superficie corporea, sono a rischio di sottodialisi in caso di riduzione della FRR. La FRR e la dose dialitica dovranno, pertanto, essere monitorate con maggiore attenzione.

Clearance e PET non dovrebbero essere eseguite nel mese successivo ad episodi di peritonite o interventi addominali (sostituzione del catetere peritoneale compresa), per l'aumento di permeabilità che ne consegue e causa sovra-

stima della dose dialitica e del *pattern* di permeabilità.

Se la dose dialitica non raggiunge gli obiettivi richiesti, si deve aumentare il volume giornaliero di soluzione. Vi sono due possibilità:

1) aumentare il volume (2.5 o anche, in una piccola percentuale di pazienti, 3 litri) di tutti o alcuni dei 4 scambi. Vanno però considerati la tollerabilità del paziente a questi volumi ed il rischio di complicanze da aumentata pressione intra-addominale (ernie, *leakage*, riduzione dell'ultrafiltrazione per aumento della pressione idrostatica intra-addominale); se attuabile e tollerato, questo metodo non disturba ulteriormente la qualità di vita del paziente.

2) aumentare il numero degli scambi. Le considerazioni che devono prevalenti non sono quelle mediche in senso stretto, bensì quelle sociali. Attività lavorativa, scolastica, di svago e i rapporti sociali possono essere drammaticamente influenzati da uno schema che preveda 5 scambi al dì. L'opportunità di utilizzare l'APD o di cambiare metodica dovrebbe essere sempre considerata quando si debbano usare 5 scambi al dì.

Se il paziente è già in APD, il necessario incremento della dose dialitica può essere raggiunto incrementando il volume degli scambi notturni e/o passando a tecniche che contemplino scambi diurni (CCPD1 e 2, CTPD1 e 2).

In APD aumentare il numero dei cicli notturni mantenendo invariato il volume e la durata del trattamento incrementa le *clearance* solo nei pazienti con permeabilità peritoneale superiore alla media, mentre nei pazienti con bassa permeabilità è poco efficace o addirittura peggiorativo (24). Un aumento del volume d'infusione per scambio induce, invece, un miglioramento delle *clearance* in tutti i soggetti.

Sono disponibili dei programmi computerizzati per orientare la prescrizione in base alle caratteristiche individuali del paziente che offrono la possibilità di simulare in base a modelli cinetici i risultati dei vari schemi dialitici. L'utilizzo oculato di tali programmi può essere un efficace ausilio alle indispensabili valutazioni cliniche.

È ritenuto accettabile che il paziente raggiunga uno solo dei due *target* d'adeguatezza, a patto che non abbia segni clinici di sottodialisi (sintomi uremici) o uno stato nutrizionale in deterioramento senza altre cause evidenti. Spesso i pazienti con funzione residua minima o assente e di piccole dimensioni corporee possono avere livelli adeguati di Kt/V, ma non di CrCl.

Se, nonostante le misure indicate, il paziente non raggiunge almeno uno dei *target* d'adeguatezza o non riesce a tollerare il nuovo schema dialitico, va considerato il trasferimento all'emodialisi (HD). In casi selezionati, può essere accettabile mantenere nella metodica un paziente che, nonostante le variazioni di prescrizione, non raggiunga i *target*, a condizione che le sue condizioni cliniche e nutrizionali siano buone e che il controllo clinico sia frequente. Un certo ruolo deve essere anche riconosciuto a considerazioni cliniche, sociali e psicologiche, che sono prevalenti in età pediatrica.

1.5 Valutazione della funzione peritoneale nel tempo

È importante monitorare nel tempo le variazioni funzionali della membrana peritoneale. Grossolanamente si può controllare il volume di ultrafiltrato e il D/P urea e creatinina della raccolta per la valutazione dell'adeguatezza dialitica. Questo metodo ha l'inconveniente che le durate delle varie stasi non sono simili e le misure dei volumi compiute a domicilio sono approssimative. Più corretta è l'esecuzione del PET (Peritoneal Equilibration Test). Il consiglio è di eseguirlo dopo 1-2 mesi di trattamento e ripeterlo in caso di sospette variazioni e, se possibile, almeno annualmente. Il test è stato proposto da Twardowski con l'infusione di una sacca da 2 litri alla concentrazione di glucosio di 2.27 g/dL (22). Più recentemente il "Ad hoc Committee on ultrafiltration management in Peritoneal Dialysis" ha suggerito l'uso di una sacca con 3.86 g/dL che meglio differenzia i pazienti specie per quanto riguarda l'ultrafiltrazione (23).

Raccomandazioni (C)

Un PET, eseguito dopo 4-8 settimane di DP, aiuta a prescrivere la modalità dialitica.

È auspicabile un controllo del PET con cadenza almeno annuale od in caso di sospetta variazione funzionale del peritoneo.

In DP la FRR gioca un ruolo fondamentale nel raggiungimento di una depurazione globale adeguata e nel mantenimento dell'omeostasi idro-salina. Va preservata più a lungo possibile, limitando ai casi necessari ed utilizzando alle dosi appropriate i farmaci nefrotossici, evitando la disidratazione eccessiva o troppo rapida soprattutto in caso di somministrazione di mezzi di contrasto radiologici.

È consigliabile determinare il Kt/V e la CrCl da 2 a 4 volte l'anno nel paziente stabile. Ulteriori controlli andrebbero eseguiti su indicazione clinica o in caso di riduzione della FRR per evitare una depurazione inadeguata.

Bibliografia

1. Popovich RP, Moncrief JW. Kinetic modeling of peritoneal transport. *Contr Nephrol* 1979; 17: 59-72.
2. Moncrieff JW, Nolph KD, Rubin J, Popovich RP. Additional experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24: 476-83.
3. Gotch FA, Keen M. Kinetic modeling in peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE eds, *Clinical dialysis*, Chapter 16, 3rd edition. Norwalk CT, Appleton and Lange 1995; 343-75.
4. Keshaviah PR, Nolph KD, Prowant B, et al. Defining adequacy of CAPD with urea kinetics. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 173-7.
5. Teehan BP, Schleifer CR, Sigler MH, Gilgore GS. A quantitative approach to the CAPD prescription. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 152-6.
6. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
7. Maiorca R, Brunori G, Zubani G, et al. Predictive value of dialysis and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2295-305.
8. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Haan de RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 720-8.
9. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (Necosad)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-302.
10. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-62.
11. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Shu X, Lazarus M. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 523-34.
12. Azeto CC, Wong TYH, Chow KM, et al. Impact of dialysis adequacy on the mortality and morbidity of anuric Chinese patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 355-60.
13. Bhaskaran S, Schaubel DE, Jassal SV, et al. The effect of small solute clearances on survival of anuric peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 181-7.
14. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307-20.
15. Churchill DN. The ADEMEX Study: Make Haste Slowly. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1415-8.
16. Wang T, Heimburger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1242-9.
17. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
18. Mellitis ED, Cheek DB. The assessment of body water and fatness from infancy to adulthood. *Monographs Soc Res Child Dev*, Serial 140, 1970; 35: 12-26.
19. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative: clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S69-136.
20. Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak concentration hypothesis: urea kinetics approach comparing the adequacy of CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1989; 9: 257-60.
21. Depner TA. Quantifying hemodialysis and peritoneal dialysis: examination of the peak concentration hypothesis. *Semin Dial* 1994; 7: 315-7.
22. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-47.
23. Mujais S, Nolph K, Gokal R, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (S4): S5-21.
24. Durand PY, Balteau P, Chanliau J, Kessler M. Optimization of fill volumes in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (suppl 2): S83-8.

Sezione 2. Valutazione dello stato nutrizionale

La valutazione dello stato nutrizionale è parte integrante dell'adeguatezza dialitica. Un buono stato nutrizionale è espressione di dialisi adeguata; la malnutrizione, che può riconoscere varie cause, è un indice prognostico negativo (1, 2).

Ai fattori della malnutrizione già operanti nell'uremia avanzata, se ne associano altri peculiari del trattamento dialitico, come la perdita d'aminoacidi e proteine attraverso la membrana peritoneale o per eventuali processi infettivi (accessi vascolari temporanei, infezioni peritoneali).

2.1 Stima dell'apporto proteico

La formula, elaborata da Bergstrom (3, 4), per stimare l'apporto proteico si basa sulla misura dell'urea nel dialisato e nelle urine, ma fornisce risultati meno accurati se le perdite proteiche sono elevate (3). Questa formula calcola i grammi di proteine che hanno dato origine all'azoto ureico escreto nelle 24 ore. Il termine PNA sostituisce quello di PCR (= protein catabolic rate).

$$\text{PNA (g/24 ore)} = 20.1 + 7.50 * \text{UNA (g/24 ore)}$$

(dove PNA indica *Protein Nitrogen Appearance* e UNA *Urea Nitrogen Appearance*)

L'UNA della formula precedente non è altro che la somma dell'azoto ureico escreto nelle 24 ore nel dialisato e urine. Se il laboratorio fornisce il dosaggio dell'urea invece dell'azoto ureico, il dato va trasformato in azoto ureico moltiplicandolo per 0.46.

Una misura più accurata del PNA, che va applicata in ogni caso in cui le perdite proteiche possono essere significative, si ottiene sommando il PNA al cosiddetto PNPNA (*protein equivalent of non protein nitrogen appearance*) calcolato con la seguente equazione di Bergstrom (3).

$$\text{PNPNA (g/24 ore)} = 15.1 + 6.95 \text{ UNA (g/24 ore)}$$

Il PNA è generalmente normalizzato per il peso corporeo (nPNA), esprimendo l'apporto proteico in grammi/kg peso. Il nPNA ideale è di circa 1.2 g/kg peso, ma questo valore non è raggiungibile da molti pazienti; si tende quindi a considerare accettabile un valore di almeno 0.8 e 0.9. La normalizzazione viene effettuata normalmente utilizzando il peso attuale del paziente (nel caso del paziente in peritoneale: peso ad addome vuoto e il più possibilmente vicino al peso cosiddetto "secco"). Quest'approccio però è fuorviante nei pazienti severamente malnutriti perché porta ad una sovrastima dell'apporto proteico a causa del basso peso. Vi è invece una sottostima nei pazienti in sovrappeso (BMI > 25) che hanno un fabbisogno proteico, per kg di peso corporeo,

inferiore ai normali. È stato pertanto suggerito di normalizzare il PNA per il peso standard o per il peso desiderabile (5). Un altro metodo consiste nel normalizzare per un peso ipotetico eguale a $V/0.58$, dove V è il volume di distribuzione dell'urea, misurato con le equazioni di Watson. Quest'ultimo approccio corrisponde a quello più usato in HD ed è consigliato dalle linee guida DOQI (5). Non v'è consenso sul miglior metodo di normalizzazione.

2.2 Subjective Global Assessment (SGA)

Quest'indicatore permette d'identificare gli stati di malnutrizione moderato-severi ed è consigliato dalle linee guida DOQI (6) perché la sua attendibilità, già dimostrata nei pazienti chirurgici (7, 8) è stata confermata anche in quelli in HD e DP (9). Inoltre, il SGA si è dimostrato un indice prognostico molto valido nello studio CANUSA (10).

Il SGA si basa sulla storia e l'esame obiettivo ed è molto semplice da calcolare (6-9). Sulla base di una valutazione globale dei dati dell'anamnesi e dell'esame obiettivo i pazienti sono classificati in 3 gruppi: 1 = stato nutrizionale buono, 2 = malnutrizione moderata, 3 = malnutrizione severa. Per applicare il metodo si usano delle schede ed è necessario un periodo breve di *training*.

2.3 Dosaggio dell'albuminemia

L'albuminemia è un indice prognostico importante nei dializzati, ma va rammentato che non è solo espressione dello stato nutrizionale, ma dipende anche dall'idratazione e dalla presenza d'infiammazioni e/o infezioni che la riducono (11). Per interpretare il dato di laboratorio è quindi razionale associare al dosaggio dell'albuminemia quello della proteina C reattiva, classico reattante di fase acuta. Nella valutazione dell'albuminemia bisogna fare riferimento al *range* di normalità del metodo impiegato, che può variare tra le varie metodiche.

È utile l'associare, se possibile, il dosaggio della prealbuminemia che reagisce più rapidamente a variazioni dello stato nutrizionale.

2.4 Nutrizione ed adeguatezza

In uno studio prospettico l'incremento della dose dialitica da 1.82 a 2.02 ha determinato un incremento della nPNA, che non si è tradotto tuttavia in un aumento dell'albuminemia (12). Altri Autori (13, 14) hanno dimostrato che l'incremento della dose dialitica oltre 2 di Kt/V non determina aumento dell'assunzione proteica valutata mediante l'escrezione azotata.

Raccomandazioni (C)

- Non esiste un metodo di riferimento unico ed accettato per definire lo stato nutrizionale. È per-

tanto opportuno che i Centri continuino ad impiegare le metodiche sulle quali hanno già esperienza (misure biochimiche, plicometria, SGA, BIA, ecc).

- Il *Subjective Global Assessment* e la stima dell'apporto proteico sono indicatori semplici e attendibili e, se applicati in maniera estesa, possono

fornire una base per confrontare popolazioni e programmi di dialisi diversi.

- È consigliabile un monitoraggio periodico dell'albuminemia da praticare possibilmente insieme al dosaggio della proteina C reattiva e, auspicabilmente della prealbumina.

Bibliografia

1. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329-41.
2. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475-86.
3. Bergstrom J, Heimburger O, Lindholm B. Calculation of the protein equivalent of total nitrogen appearance. Which formulas should be used? *Peri Dial Int* 1998; 5: 467-73.
4. Mandolfo S, Zucchi A, D'Oro C, Corradi B, Imbasciati E. Protein nitrogen appearance in CAPD patients: what is the best formula? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1592-6.
5. Harty JC, Boulton H, Curwell J, et al. The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45:103-9.
6. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative: clinical practise guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S69-136.
7. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment. A comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306: 969-72.
8. Detsky AS, Mc Laughlin, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parent Enter Nutr* 1987; 11: 8-13.
9. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094-8.
10. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
11. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-41.
12. Mak SK, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Fung LH, Wong AK. Randomized prospective study of the effect of increased dialytic dose on nutritional and clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 105-14.
13. Ronco C, Conz P, Bosch JP, Lew SQ, La Greca G. Assessment of adequacy in peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 1994; 1: 15-23.
14. Nolph KD, Keshaviah P, Emerson P, et al. A new nutritional approach to optimizing Kt/V in hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1995; 15 (suppl 1): S31.

Sezione 3. Anemia, ipertensione ed iperparatiroidismo

3.1 Anemia

I pazienti in DP sono meno anemici dei pazienti in HD poiché non hanno perdite ematiche nel dializzatore e traumi eritrocitari da pompe peristaltiche. Per il trattamento dell'anemia ed i relativi *target* valgono, in DP, le raccomandazioni della linea guida sull'anemia.

Aspetti peculiari della DP:

Eritropoietina. La via di somministrazione preferenziale è quella sottocutanea; in questo caso il Ministero esclude l'utilizzo dell'eritropoietina-alfa. È spesso possibile, vista la minor richiesta di rhEPO, ricorrere alla somministrazione settimanale.

La via intraperitoneale richiede una maggiore quantità del farmaco (tempo d'assorbimento prolungato; quantità assorbita inversamente proporzionale alla quantità di fluido peritoneale; parte della dose persa con il drenaggio) e la sua introduzione nella sacca aumenta il rischio infettivo. Questa via è riservata ai bambini per evitare il dolore da puntura, ma non ne è provata la sicurezza sulla funzione peritoneale a lungo termine.

Ferro. In DP vi è una minor perdita di ferro che in HD, ma vi è comunque il rischio di carenza.

La via di somministrazione preferenziale è quella orale perché più fisiologica e in grado di ridurre i rischi legati ai picchi ematici di sideremia e sovrassaturazione di transferrina che si verificano nell'infusione EV associati a potenziale danno endoteliale e deficit dell'attività fagocitaria dei neutrofili, oltre al rischio di accumulo parenchimale epatico. La via orale, è però spesso poco efficace per un ridotto assorbimento (in causa anche antisecretivi gastrici e chelanti del fosforo) e può causare disturbi gastro-intestinali che riducono la *compliance*.

In caso di intolleranza o di inefficacia della somministrazione orale si può ricorrere a quella EV ricordando di effettuare somministrazioni lente (60') e distanziate nel tempo (7 giorni).

3.2 Ipertensione

Oltre l'80% dei pazienti in DP è iperteso o ha un incompleto controllo farmacologico dell'ipertensione arteriosa (1) per cui la DP, non sembra presentare vantaggi, rispetto

alla HD nei confronti di quest'importante causa di morbidità e mortalità. Nell'unico studio prospettico finora effettuato una pressione arteriosa media inferiore a 106 mmHg (corrispondente ad una pressione arteriosa di circa 140/90 mmHg) si è associata ad una bassa incidenza e progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (un fattore predittivo indipendente di mortalità) (2).

Nei pazienti in DP, soprattutto quando la FRR si riduce, l'ipertensione diviene spesso resistente al trattamento farmacologico. In questi casi per raggiungere un adeguato controllo pressorio è essenziale limitare l'apporto di sale e ottimizzare l'ultrafiltrazione.

Farmaci: utili i diuretici, finché permane diuresi residua. Per i β -bloccanti vi è una serie di segnalazioni aneddotiche che imputa loro la possibile comparsa di sclerosi peritoneale o di peritonite incapsulante. La clonidina può far aumentare l'introduzione idrica se il paziente non è avvertito di non confondere la secchezza delle fauci con la sete.

Raccomandazione (B)

- È consigliabile mantenere la pressione arteriosa media diurna inferiore a 106 mmHg (140/90).
- Nei soggetti anziani il controllo della pressione deve associarsi ad uno stretto monitoraggio clinico per evitare ipotensioni che possano ridurre il flusso cerebrale specie nei pazienti con vasculopatia cerebrale.

3.3 Iperparatiroidismo

Valgono, in DP gli stessi principi validi per l'IRC e per

Sezione 4. Prevenzione e trattamento delle infezioni dell'emergenza del catetere (ES, exit site) e del tunnel

Uno dei punti critici per il successo di un programma di DP è la cura del catetere peritoneale e dell'ES, infatti circa il 20% dei pazienti in DP sono trasferiti permanentemente alla HD per problemi connessi al catetere e/o all'ES.

4.1 Configurazione del catetere

Il catetere peritoneale descritto da Tenckhoff nel 1968 rappresenta ancora il presidio di riferimento. Sono state apportate, negli anni, delle variazioni, al classico catetere di silicone retto con le due cuffie di dacron, che interessano sia la porzione intraperitoneale sia la sottocutanea. Su questo problema vi sono solo pochi studi controllati (prospettici, a disegno randomizzato) (1-4) e i dati di un registro nord-americano (5). Dall'analisi di questi studi si può concludere che:

la HD (vede le linee guida sull'osteodistrofia). In DP la frequenza d'osteopatia a basso turnover sembra più elevata; anche per la sua prevenzione valgono le raccomandazioni della specifica linea guida.

Poiché nei pazienti in DP i valori d'albuminemia, specie negli anziani, sono spesso inferiori ai limiti di riferimento, in mancanza della determinazione del calcio ionizzato, è necessario correggere sempre la calcemia totale per il valore d'albuminemia.

Si può usare la formula approssimata:

Calcemia reale = Calcemia dosata + (4-albuminemia in grammi/dL)

per evitare ipercalcemie mascherate dall'ipoalbuminemia.

Raccomandazioni (B, C)

- I valori di PTH intatto (controllo almeno ogni 6 mesi) andrebbero mantenuti tra 130 e 260 pg/mL (C).
- La fosforemia va mantenuta tra 4 e 5 mg/dL e il prodotto Ca-Fosforo tra >30 e < 55 (B).
- La calcemia totale va mantenuta nel range di normalità del laboratorio locale (in genere 9.4-10.4 mg/dL), dopo aver corretto il dato per i livelli d'albuminemia, sempre che non si misuri la calcemia ionizzata (B).

Bibliografia

1. Cocchi R, Degli Espositi E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1536-40.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.

1) un'accettabile sopravvivenza del catetere dovrebbe essere almeno dell'80% ad un anno;

2) non vi è evidenza che un particolare disegno della porzione intraperitoneale (ad esempio spiraliforme) offra vantaggi rispetto al catetere lineare;

3) i catetere posizionati con l'emergenza rivolta verso il basso sembra comportino un minor rischio d'infezione dell'ES;

4) sono necessari ulteriori studi ben condotti e con campioni numerosi.

4.2 Preparazione pre-inserimento

Prima del posizionamento chirurgico è fondamentale un accurato esame dell'addome per identificare cicatrici pregresse, eventuali infezioni della parete, ernie inguinali o addominali. In questa fase è opportuno che sia segnata, con inchiostro resistente, l'area di fuoriuscita del catetere ricordandosi di tenere il paziente sia seduto che in piedi e di evitare zone soggette a pressione o traumi nelle attività

della vita quotidiana (ad esempio la linea della cintura).

Un altro aspetto importante è la preparazione della cute e l'eventuale profilassi antibiotica. Si consiglia un'accurata pulizia della cute nelle ore precedenti l'intervento, possibilmente mediante doccia con un sapone disinfettante (contenente ad esempio clorexidina). Per quanto riguarda la profilassi antibiotica prima dell'intervento, sulla base d'osservazioni di registri (5) e degli studi eseguiti in chirurgia generale (6), è indicata la somministrazione preoperatoria di una cefalosporina di prima generazione. L'indicazione all'uso di Vancomicina o Teicoplanina è stata abbandonata per il rischio di selezionare ceppi resistenti. Un aspetto particolarmente importante è il tempo della somministrazione della dose d'antibiotico. È stato dimostrato che la prevenzione delle infezioni delle ferite chirurgiche è massima se l'antibiotico è somministrato entro le 2 ore che precedono l'intervento (6). Vedasi anche l'ultimo paragrafo della Linea-guida sulla peritonite.

4.3 Inserimento

La tecnica d'inserimento influenza notevolmente la sopravvivenza e le complicanze infettive del catetere. È raccomandato l'uso di un tunnellizzatore metallico affilato (quello impiegato in chirurgia generale per posizionare i drenaggi addominali), in modo da preparare il punto di uscita dall'interno verso l'esterno, per ridurre il rischio di entrata di germi dalla cute. L'ES dovrebbe avere un diametro il più possibile uguale a quello del catetere. Come già detto, l'ES dovrebbe essere rivolto verso il basso e l'anello o cuffia di dacron sottocutaneo dovrebbe essere posto a circa 2 cm dall'ES, ricordando che se il tunnel non è dritto si può avere una migrazione elastica della cuffia verso l'esterno, con rischio di decubito.

Alcuni autori consigliano l'ingresso in cavità peritoneale laterale o paramediano (7), ma può anche essere impiegato l'ingresso mediano (lungo la linea alba) che sembra più indicato in caso d'inserimento percutaneo, anche se studi retrospettivi non dimostrano reali vantaggi dell'una o dell'altra tecnica (8, 9). La tecnica semichirurgica con trocar, sulla linea mediana, è una manovra alla cieca, riduce i tempi ed i fastidi per il paziente, ma può esporre ad un maggiore rischio di inadeguato fissaggio della cuffia con leakage o ernie. Inoltre può aumentare il rischio d'accidentali perforazioni intestinali. La tecnica chirurgica paramediana è più complessa e lunga, ma permette un più corretto fissaggio della cuffia alla fascia e al muscolo. Non vi sono dati sul danno muscolare e sulle eventuali ernie comparse dopo la rimozione del catetere.

4.4 Gestione post-operatoria

I dati disponibili derivano dall'esperienza dei più grandi Centri (7, 10). La gestione del catetere va affidata pre-

feribilmente ad uno staff che abbia esperienza nel settore della DP e delle procedure sterili. Il catetere va immobilizzato per evitare trazioni, e l'ES protetto con garze sterili. Da evitare le medicazioni trasparenti occlusive. Nelle prime giornate le medicazioni vanno cambiate ogni 3-4 giorni (alcuni consigliano anche 7 giorni), incrementando la frequenza in caso di sanguinamento. Il cambio della medicazione va fatto seguendo scrupolose regole d'asepsi (ferri e garze sterili, lavaggio accurato delle mani, mascherina e guanti).

Se possibile, il catetere non va utilizzato per la dialisi nei primi giorni per non interferire coi processi di guarigione della ferita e ridurre il rischio di leakage e infezioni precoci. Non vi sono studi che abbiano affrontato il problema della necessità di praticare lavaggi periodici del catetere nel periodo precedente l'inizio della dialisi. In genere si praticano dei lavaggi con piccoli volumi (500 mL) subito dopo l'inserzione fino a quando il liquido è limpido. Successivamente, sulla base dell'esperienza di molti gruppi, sembra che i lavaggi non siano necessari e comunque, se si preferisce praticarli, è sufficiente farlo una volta alla settimana. È preferibile usare soluzioni isotoniche per evitare stimoli osmotici sul peritoneo. L'utilizzo locale di sali d'argento non ha per ora confermato i primi risultati incoraggianti, anche per la mancanza di un mezzo idoneo alla loro liberazione graduale a livello dell'ES (11).

Se è necessario iniziare la DP precocemente è opportuno, nella prima settimana, usare volumi ridotti (1000 mL o meno, in base alle dimensioni del paziente e alla situazione addominale) mantenendo il paziente supino e ricorrere, se necessario, ad una tecnica intermittente.

Successivamente si effettuerà un incremento graduale del volume, verificando attentamente l'eventuale comparsa di *leakage* anche di minima entità. È opportuno aspettare circa 2-3 settimane prima di iniziare la dialisi col paziente ambulante. L'attesa andrebbe prolungata fino a 3-4 settimane nel paziente anziano e/o iponutrito specialmente se, contemporaneamente all'inserzione del catetere, sono state corrette ernie.

4.5 Gestione continua

Anche in questo caso non sono disponibili studi controllati ma solo la descrizione d'esperienze cliniche (7, 10). È raccomandata la pulizia a giorni alterni dell'ES. I preparati a base di iodio, l'acqua ossigenata, l'amuchina al 5-10% o saponi liquidi con o senza disinfettante (ad es. clorexidina gluconato allo 0.05%) sono largamente usati. Per alcuni di questi agenti (l'acqua ossigenata ed i preparati a base di iodio) c'è una certa evidenza che possano essere, oltre che antibatterici, citotossici e pertanto possano interferire negativamente con i processi di rigenerazione del tessuto epiteliale circostante l'ES. Pertanto, bisogna evitare che entrino in grandi quantità

nel *sinus* dell'ES. La scelta dell'agente è legata anche ad eventuali allergie del paziente. La pulizia attorno al catetere deve rimuovere lo sporco, la cute desquamata, eventuali secrezioni di qualunque tipo incluse le croste sierose o ematiche. Per queste ultime è utile procedere alla rimozione dopo impacco con acqua ossigenata, per ridurre l'inevitabile trauma ai tessuti. Considerata la possibilità di contaminazione da parte di portatori nasali di Stafilococco o l'emissione di gocce di saliva, è ritenuto necessario l'uso della mascherina (usa e getta) che deve coprire naso e bocca.

Il paziente va addestrato ad un'accurata pulizia delle mani prima della cura dell'ES ed a riconoscere i segni d'infezione dell'ES. Per l'igiene personale è da preferire la doccia rispetto al bagno. È consentito praticare i bagni a mare (alcuni consigliano l'ausilio di un sacchetto da colonstomia) ma è necessaria la doccia e la medicazione dopo il bagno o la permanenza in spiaggia.

Un punto chiave nella gestione cronica dell'ES è rappresentato dall'immobilizzazione del catetere, con un cerotto di fissaggio, per evitare i traumi da trazione. Non c'è alcuna evidenza a favore o contro la copertura dell'ES, che comunque è consigliata in caso d'infezione o emergenza non perfetta. Infatti Luzar et al (12) hanno dimostrato una maggiore incidenza di infezione nei pazienti senza medicazione, in uno studio randomizzato che includeva sia pazienti con ES perfetta che con disepitelizzazioni o altri fattori favorevoli l'infezione.

4.6 Diagnosi e trattamento delle infezioni dell'ES e del tunnel

Per una corretta gestione dell'ES è importante la valutazione periodica. Per la peritonite esistono criteri diagnostici chiari e semplici; altrettanto non si può dire per l'infezione dell'ES. Questo fatto e la tendenza alla cronicizzazione rendono difficile una valutazione epidemiologica e il confronto dei diversi approcci preventivi.

Il lavoro più esaustivo per definire i criteri diagnostici ha proposto una classificazione basata sull'attenta valutazione dell'aspetto dell'ES integrata dall'uso di lente d'ingrandimento e della macrofotografia (13); è però complicato e non confermato da esperienze significative d'altri gruppi. È consigliabile, per monitorare le infezioni dell'ES, una scheda di valutazione infermieristica che esamini i segni d'infiammazione: arrossamento, secrezione, tessuto di granulazione e dolore. Con questi segni è possibile classificare le alterazioni dell'ES adottando il sistema più agile e pragmatico proposto dal Gruppo Cooperativo per lo Studio della DP in Italia (10):

- *Emergenza sana*: colore dell'emergenza naturale, senza crosta o arrossamento né secrezione purulenta o sierosa.

- *Emergenza da trattare*: secrezione purulenta e/o sierosa associata ad arrossamento della cute circostante e a

coltura positiva.

- *Emergenza da osservare*: presenza di crosta, o arrossamento senza secrezione purulenta, presenza di cheloidi senza secrezione sierosa o purulenta, presenza di secrezione sierosa durante la maturazione dell'emergenza (primi 2-3 mesi).

Infezioni superficiali dell'ES possono essere efficacemente trattate con disinfettanti non istolesivi e con l'uso topico di rifamicina soluzione.

Le infezioni croniche possono essere il risultato d'infezioni acute non curate o trattate in modo non adeguato o ricorrenti dopo la guarigione: possono coesistere segni d'infezione acuta e tessuto di granulazione. Le infezioni del tunnel si caratterizzano per tumefazione palpabile e/o dolore nel tragitto sottocutaneo e il drenaggio ad intermittenza di secrezione. A volte sono occulte e possono essere evidenziate dall'ecografia del tragitto sottocutaneo.

Nella definizione d'emergenza da trattare è contemplata la positività della coltura, ma questa può essere negativa se sono stati usati antibiotici e/o disinfettanti. D'altra parte, una coltura positiva in assenza dei segni di flogosi indica solo colonizzazione e non infezione e non richiede terapia ma una prudente sorveglianza. Pertanto è consigliabile praticare la coltura soltanto nelle emergenze con segni chiari o sospetti di flogosi e farlo prima di iniziare il trattamento topico e/o generale.

È consigliabile, in caso di infezione accertata o sospetta, intensificare le medicazioni degli ES infetti (almeno ogni giorno).

In attesa del risultato della coltura, nelle infezioni dubbie o lievi con attento monitoraggio dei risultati, può essere utile una terapia topica isolata (mupirocina, gentamicina, ecc). Negli altri casi va associata un'antibiotico terapia orale: per i Gram positivi (penicillina resistente alle penicillinasi, trimetoprim/sulfametossazolo, o cefalexina), per lo *Stafilococco Aureus* può essere utile aggiungere la rifampicina (600 mg/die); nelle infezioni da Gram negativi si ricorre in genere ai chinolonici. È consigliabile prolungare la terapia per almeno 2 settimane. Se dopo 4-6 settimane l'infezione non è risolta bisogna considerare la sostituzione del catetere. Può essere utile anche l'esteriorizzazione con rimozione dell'anello di dacron sottocutaneo, eseguibile con diverse tecniche (14-16).

La rimozione del catetere è necessaria in caso di peritonite, soprattutto se resistente o recidivante, causata dallo stesso tipo di germe che ha causato l'infezione dell'ES. Non è definita l'utilità della rimozione del catetere in presenza d'infezione cronica o resistente dell'ES.

Utile cauterizzare l'eventuale tessuto di granulazione esuberante, purchè non secernente, con matita di nitrato d'argento, avendo cura che l'applicazione sia localizzata e breve, per evitare il rischio di piaghe o di danno dei tessuti sani circostanti.

4.7 Portatori nasali di *Stafilococco Aureo*

Nei pazienti con un tampone nasale positivo per *Stafilococco Aureo* è consigliata la profilassi (7). Vi sono vari protocolli tutti efficaci (dalla rifampicina per via generale alla mupirocina nasale); un regime semplice per prevenire le infezioni dell'ES nei portatori nasali di *Stafilococco Aureo* è l'applicazione locale di mupirocina sull'ES dopo la medicazione, tre volte la settimana a fine medicazione, cominciando dalla prima medicazione dell'ES dopo l'impianto del catetere peritoneale (17). Va ricordato peraltro che gli antibiotici locali o sistemici andrebbero ripetuti ciclicamente per ridurre il rischio di ricomparsa dei tamponi positivi che raggiunge dopo un anno il 62% (18). Poco o nulla è citato sull'eventuale comparsa di ceppi batterici resistenti (19). Uno studio di farmaco-economia (20) ipotizza che il trattamento con mupirocina non produca dei risparmi significativi per quanto riguarda i costi del trattamento delle infezioni dell'ES, tuttavia studi più recenti hanno dimostrato l'efficacia della mupirocina nella prevenzione delle peritoniti e delle infezioni dell'exit-site (21-26).

L'uso della mascherina è generalmente indicato in tutti i pazienti ed a maggior ragione nei portatori nasali di *Stafilococco aureo*.

Raccomandazioni (A, B, C)

- I cateteri hanno una sopravvivenza media dell'80% ad

un anno (B).

- È consigliabile usare cateteri a 2 cuffie con l'emergenza rivolta verso il basso (B).
- Prima dell'inserzione è utile una pulizia con sapone disinfettante e la somministrazione di una cefalosporina di I generazione (C).
- È raccomandato l'uso di un tunnellizzatore metallico, agendo dall'interno verso l'esterno, per il posizionamento del tratto sottocutaneo del catetere (C).
- Dopo l'inserimento è opportuno attendere almeno 2-3 settimane prima dell'inizio della CAPD (C).
- Se l'ES è asciutto e non sanguinante, si raccomanda di effettuare la prima medicazione, a distanza di 3-5 giorni dall'impianto del catetere peritoneale.
- Nel corso del trattamento dialitico è raccomandata la pulizia almeno a giorni alterni dell'ES con un sapone disinfettante, o amuchina o un composto iodato o acqua ossigenata. Non c'è evidenza che un preparato sia superiore all'altro (C).
- Il catetere va immobilizzato (C).
- Le infezioni dell'ES e del tunnel vanno trattate con terapia sistemica (C).
- Il catetere va rimosso nelle infezioni che non rispondono al trattamento, in particolare se si associano a peritonite ricorrente (C).
- I portatori nasali di *Stafilococco aureo* dovrebbero essere bonificati con terapia locale o sistemica (A).

Bibliografia

1. Lye WC, Kour NW, van der Straaten JC, Leong SO, Lee EJ. A prospective randomized comparison of the Swan neck, coiled, and straight Tenckhoff catheters in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1996; 16 (suppl 1): S333-5.
2. Eklund BH, Honkanen EO, Kala AR, Kyllonen LE. Peritoneal dialysis access: prospective randomized comparison of the Swan neck and Tenckhoff catheters. *Perit Dial Int* 1995; 15: 353-6.
3. Nielsen PK, Hemmingsen C, Friis SU, Ladefoged J, Olgaard K. Comparison of straight and curled Tenckhoff peritoneal dialysis catheters implanted by percutaneous technique: a prospective randomized study. *Perit Dial Int* 1995; 15: 18-21.
4. Scott PD, Bakran A, Pearson R, et al. Peritoneal dialysis access. Prospective randomized trial of 3 different peritoneal catheters-preliminary report. *Perit Dial Int* 1994; 14: 289-90.
5. 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. Academic subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 428-36.
6. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 281-6.
7. Official report from the International Society for peritoneal dialysis. Peritoneal catheters and ES practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. *Perit Dial Int* 1998; 18: 11-33.
8. Ozener C, Bihorac A, Akoglu E. Technical survival of CAPD catheters: comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1893-9.
9. Gabella P, Brunori G, De Vecchi A, Giannattasio M, Rugu C. Studio sulla sopravvivenza del catetere peritoneale. (Poster al 37° Congresso della Società Italiana di Nefrologia, Taormina, giugno 2000) *G Ital Nefrol* 2000; 17 (suppl 3): S90.
10. Cancarini G, De Vecchi A. Diagnosi e cura dell'infezione dell'emergenza del catetere nei Centri del Gruppo Cooperativo: impressioni ed esperienze. In *Manuale di DP*. Milano: Wichtig Editore 1993: 156-69.
11. Pommer W, Brauner M, Westphale HJ, et al. Effect of a silver device in preventing catheter related infections in peritoneal dialysis patients: silver ring prophylaxis at the catheter exit site. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 752-60.
12. Luzar MA, Brown CB, Balf D, et al. Exit site care and exit site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis: results of a randomized multicenter trial. *Perit Dial Int* 1990; 10: 25-9.
13. Prowart BF, Khanna R, Twar Dowski ZJ. Peritoneal catheter exit-site morphology and pathology: prevention, diagnosis and treatment of exit-site infections. Case reports for independent study. *Perit Dial Int* 1996; 16 (suppl 3): S105-14.
14. Scalapogna A, De Vecchi A, Maccario M, Castelnovo C, Ponticelli C. Cuff shaving procedure: a rescue treatment for ES infection unresponsive to medical treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2325-7.
15. Wu YM, Tsai MK, Chao SK, Tsai TJ, Chnag KJ, Lee PH. Surgical management of refractory exit site/tunnel infection of Tenckhoff catheter: technical innovations of partial replantation. *Perit Dial Int* 1999; 19: 451-4.
16. St Laurent M, Surendranath C, Saad T, Halfff G, Esterl Rjr. A new salvage procedure for peritoneal dialysis catheter with exit site infections. *Am J Surg* 1998; 4: 1215-7.

17. Thodis E, Bhaskaran S, Pasadakis P, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Decrease in Staphylococcus Aureus ES site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter ES site. *Perit Dial Int* 1998; 18: 261-70.
18. Crabtree JH, Hadnott LL, Burchette RJ, Siddiqi RA. Outcome and clinical implications of a surveillance and treatment program for Staphylococcus aureus nasal carriage in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 271-5.
19. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates treating S. aureus nasal carriage. *Ann Pharmacother* 1998; 32: S7-16.
20. Davey P. Eradication of nasal carriage of Staphylococcus aureus - is it cost-effective? *J Hosp Infect* 1998; 40 (suppl B): S31-7.
21. Luzar MA, Brown CB, Balf D, et al. Exit-site care and exit-site infection in continuous peritoneal dialysis: results of a randomised multicenter trial. *Perit Dial Int* 1990; 10: 25-9.
22. Vychytil A, Lorenz M, Schneider B et al. New Strategies to prevent Staphylococcus aureus infections in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 669-76.
23. Thodis E, Bhaskaran S Pasadakis et al. Decrease in Staphylococcus aureus exit-site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter exit-site *Perit Dial Int* 1998; 18: 261-70.
24. Sesso R, Barbosa D, Leme IL, et al. Staphylococcus aureus prophylaxis in hemodialysis patients central venous catheter: effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1085-92.
25. Mupirocine Study Group: Nasal mupirocine prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2403-8.
26. Bernardini J, Piraino B, Holey J, et al. A randomised 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.

Sezione 5. Peritonite

La peritonite infettiva, a causa delle manifestazioni cliniche acute e degli effetti al lungo termine sul peritoneo, è considerata la più importante complicanza della DP (1). La sua incidenza è abitualmente espressa come la media degli intervalli (in mesi-paziente) tra i vari episodi, ma è metodologicamente più corretto calcolare la curva attuariale del tempo libero da peritonite (2, 3). L'incidenza di peritonite rimane elevata, ma, grazie ai progressi nei sistemi di connessione/deconnessione, è inferiore rispetto al passato (2, 4). Con la tecnologia attuale, l'incidenza di peritonite dovrebbe essere inferiore a 1 episodio/20 mesi-paziente e tendere a 1 episodio/30 mesi-paziente o meno, purché la selezione dei pazienti per la DP non sia effettuata con criteri negativi.

5.1 Diagnosi

La **diagnosi** di peritonite infettiva proposta da Vas (5) è quella unanimemente accettata e richiede la presenza di almeno 2 delle 3 seguenti condizioni:

- *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. 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 GB 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. Dialisato torbido è presente anche in caso d'emoperitoneo (dre-

naggio rosso o rosato), peritonite eosinofila (generalmente asintomatica) e chiloperitoneo (aspetto opalino, prevalenza linfocitaria).

- *Sintomi e segni* di flogosi peritoneale quali manovra di Blumberg positiva, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, febbre.
- 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

Conta leucocitaria

La conta leucocitaria del dialisato è un indicatore dell'andamento clinico e dell'efficacia del trattamento (6, 7); è eseguita al microscopio (con la camera di Burkner o di Kova o altri metodi) o con i sistemi automatizzati 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, rilocalizzazione 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 (8, 9).

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 coltura-

le. Nell'85% dei casi in cui è positiva, è predittiva del risultato della coltura (7, 10).

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 è concentrato, mediante centrifugazione a 3000 g x 15 min. e risospensione del sedimento in 3-5 mL di fisiologica sterile. Questa sospensione è inoculata in un terreno di coltura standard per il sangue e successivamente in un terreno in aerobiosi ed uno in anaerobiosi (11). La concentrazione del dialisato, poiché facilita la corretta identificazione del germe e riduce il tempo di risposta è considerato lo standard aureo, ma può non essere alla portata di tutti i laboratori. Un'alternativa, altrettanto valida, è l'inoculazione di 10-20 mL di dialisato direttamente nei flaconi per emocoltura (per aerobi e anaerobi). Questo metodo è di facile e rapida esecuzione e permette di conservare i campioni a temperatura ambiente o, meglio, in termostato, per diverse ore prima di inviarli al laboratorio. Vi è tuttavia un lieve aumento di colture falsamente positive. Nel caso che il paziente abbia già intrapreso, anche per altri motivi, una terapia antibiotica, sono consigliati i flaconi per emocoltura contenenti resine che adsorbono i farmaci.

La mancata crescita colturale, pur in presenza di peritonite batterica, varia dallo 0 al 30% tra i diversi Centri (11) 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.

5.2 Trattamento

5.2.a Fase iniziale

Durante la fase iniziale è importante valutare se è una peritonite primitiva, una recidiva, se è secondaria ad infezione del catetere o conseguente a focolai intraperitoneali o microperforazioni (6). La colorazione di Gram, identificando la tipologia batterica permette di iniziare un trattamento antibiotico mirato.

Per il trattamento empirico (quello che si inizia in attesa dei risultati della coltura) sono stati proposti diversi antimicrobici da somministrare per via intraperitoneale o sistemica utilizzando vari regimi terapeutici e differenti schemi di dosaggio (6, 8, 12-15).

Il trattamento di prima linea con Vancomicina, suggerito nelle Linee-guida ISPD del 1996 (11) è stato abbandonato nella versione del 2000 (8) a causa della crescente attenzione alla Vancomicina-resistenza (16-20). Questa resistenza, sebbene riscontrata prevalentemente negli Enterococchi, può essere trasmessa da questi ad altri germi Gram positivi. Per approfondimenti si vedano i riferimenti bibliografici 21 e 22 e rispettivi siti web.

Per evitare un'esposizione non necessaria alla vancomicina è preferibile l'associazione di una cefalosporina di I generazione, cefalotina o cefazolina, in somministrazione

continua intraperitoneale (dose di carico 500 mg/L, di mantenimento 125 o 250 mg/L), e di ceftazidime (23, 24) in sostituzione dell'aminoglicoside (consigliato in passato), specie nei pazienti con diuresi residua. Per tutti questi antibiotici è stata proposta sia la somministrazione in una sola sacca al dì, quella dell'intervallo più lungo, sia la somministrazione continua, cioè in tutte le sacche; per il ceftazidime sembra più efficace la somministrazione in singola dose (25).

TABELLA I - TRATTAMENTO EMPIRICO INIZIALE DELLA PERITONITE IN DP (RIF. BIBL. 8) SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI SEMPRE PER VIA PERITONEALE

Antibiotico	Cefazolina	Cefalotina	Ceftazidime	
Dose singola giornaliera (mg/Kg di peso)*				
Anurici	15	15	20	
Diuresi>100 mL/die	20	ND	20	
Somministrazione continua (mg/litro di soluzione dializzante)				
Anurici	Dose di carico	500	500	250
	Dose di mantenimento	125	125	125
Diuresi>100 mL/die	Dose di carico	500	500	250
	Dose di mantenimento	250	ND	ND

ND = non disponibile

*= nella sacca con tempo di stasi più lungo

Alternativamente al ceftazidime, specie se il paziente è anurico, si possono associare gli aminoglicosidi; la loro indicazione è minore rispetto al passato per il possibile effetto negativo sulla FRR. Per gli aminoglicosidi è consigliato il regime intermittente con la somministrazione, in un unico scambio della durata di almeno 6 ore, di 0.6 mg/kg di netilmicina o tobramicina oppure di 2.0 mg/kg di amikacina (15). Questa modalità è meno ototossica di quella continua (26) ma è altrettanto efficace per l'effetto post-carico (27). La cefalosporina e l'aminoglicoside possono essere mescolati nella stessa sacca. È preferibile comunque usare un aminoglicoside del quale sia possibile determinare la concentrazione ematica per evitarne la tossicità.

Contemporaneamente alla terapia antibiotica possono essere messi in atto altri accorgimenti terapeutici:

Lavaggi rapidi iniziali. L'esecuzione di 2 o 3 lavaggi peritoneali o la dialisi intermittente con scambi da 2000 mL ogni 50-60 minuti possono essere utilizzati durante la fase iniziale del trattamento della peritonite per attenuare i dolori addominali, ma non sembra comportino benefici terapeutici (28).

Eparina. È raccomandata l'aggiunta di eparina al dialisato (500-1000 U/L) finché l'effluente non diventi limpido. Quest'accorgimento è importante perché la flogosi peritoneale causa inibizione della fibrinolisi ed incremento di tromboplastina, convertita rapidamente in trombina,

che accelera la trasformazione del fibrinogeno in fibrina. Questa, oltre alla possibile ostruzione del catetere peritoneale, è uno stimolo alla fibrosi peritoneale ed alla formazione di aderenze (29, 30).

Icodestrina. L'aumento di permeabilità peritoneale conseguente all'infiammazione riduce il volume di ultrafiltrazione con le soluzioni a base di glucosio ed è possibile un incremento ponderale da ritenzione idorsalina. Le soluzioni con icodestrina mantengono la loro efficacia anche in corso di peritonite.

Il trattamento con *urokinasi*, consigliato da alcuni autori per rimuovere la fibrina formatasi nel catetere o in peritoneo, non si è rivelato efficace, per quanto riguarda la peritonite, in uno studio prospettico controllato (31).

Alcuni autori suggeriscono di associare alla terapia antibiotica un farmaco micostatico per prevenire l'insorgenza di peritonite micotica. I dati in letteratura sono contrastanti (32-37).

5.2.b Trattamento dopo il risultato della coltura

Dopo il trattamento empirico iniziale, la terapia antibiotica va modulata secondo la crescita colturale ed il relativo antibiogramma. Le raccomandazioni fornite di seguito sono le più accreditate dalle linee guida internazionali, ma è comunque opportuna una stretta collaborazione con i microbiologi per variare eventualmente gli schemi in rapporto all'epidemiologia specifica del luogo in cui si opera.

Batteri Gram-positivi

Enterococco: cefalosporina e ceftazidime sono sostituiti con ampicillina (125 mg/L) in somministrazione continua, associando un aminoglicoside se consigliato dall'antibiogramma (8, 15).

Stafilococco aureo meticillino-sensibile: si continua la cefalosporina di I generazione e si sospende il ceftazidime. Se clinicamente migliora si può continuare il trattamento con cefalosporina solamente, altrimenti si aggiunge rifampicina in dose unica o refratta di 600 mg/die per os.

Stafilococco aureo meticillino-resistente: si devono sostituire le cefalosporine con clindamicina o vancomicina, aggiungendo sempre rifampicina. La dose di carico della clindamicina è di 300 mg/L, quella di mantenimento 150 mg/L. La vancomicina va somministrata intraperitonealmente alla dose di 30 mg/kg di peso ogni 7 giorni; l'intervallo è ridotto a 5 giorni se vi è diuresi residua >500 mL/die (8). Si consiglia, se possibile, di misurare le concentrazioni ematiche di Vancomicina. La via di somministrazione consigliata dalle Linee-Guida della International Society for Peritoneal Dialysis (8) è quella intraperitoneale, ma non vi sono lavori che sostengano l'innocuità sul peritoneo di quest'antibiotico

che è considerato isto-lesivo. Come alternativa si può usare la via endovenosa con somministrazione lenta (almeno 2 ore) per evitare la *red man syndrome*. In questo caso le dosi sono di 15 mg/kg peso ogni 7 giorni, oppure dose di carico di 15 mg/kg peso corporeo e successive dosi di 7.5 mg/kg peso ogni 3 giorni; è comunque raccomandato di procedere a determinazioni delle concentrazioni ematiche, se possibile, per ottimizzare dose ed intervallo.

Stafilococco coagulasi-negativo: si sospende l'aminoglicosidico e si continua con la cefalosporina. Se l'antibiogramma dichiara che lo *Stafilococco epidermidis* è resistente alle cefalosporine di I generazione, rammentare che questa resistenza è relativa ad una concentrazione compresa tra 16 e 32 mg/L, nettamente inferiore ai 100 mg/L raggiunti con la somministrazione intraperitoneale (15).

Il trattamento antibiotico nelle peritoniti da Gram positivi dovrebbe durare 14 giorni; in quelle da *Stafilococco aureo* 21 giorni.

Ad evoluzione clinica favorevole (negatività della conta leucocitaria nel dialisato per almeno 3 giorni) la terapia antibiotica può essere proseguita con la somministrazione sistemica (orale, intramuscolare o endovenosa).

Batteri Gram-negativi

Singolo microrganismo Gram-negativo sensibili alle cefalosporine come l'*Escherichia coli*, la *Klebsiella* o il *Proteus* si continua solo con il ceftazidime, se sensibile (8).

Microrganismi Gram-negativi multipli: si rende indispensabile una valutazione chirurgica soprattutto se sono isolati anche degli anaerobi, indici di probabile perforazione intestinale: in questa situazione la terapia di scelta prevede anche l'utilizzo del metronidazolo che può essere somministrato endovena, *per os* o per via rettale alla dose di 500 mg ogni 8 ore.

Pseudomonas (8, 38-42). È spesso una delle peritoniti più difficili da trattare per la presenza del biofilm che protegge i batteri. S'impone un trattamento con due antibiotici, continuando il ceftazidime ed associando un altro antibiotico (piperacillina, ciprofloxacina, aztreonam, un aminoglicoside, o sulfametossazolo/trimetoprim) sulla base antibiogramma, in sostituzione delle cefalosporine di I generazione. Se la peritonite non migliora rapidamente pur con appropriata terapia considerare una possibile colonizzazione del catetere e provvedere alla sua rimozione.

Stenotrophomonas. Precedentemente classificato tra le *Xanthomonas*, è raramente causa di peritonite, ma è sensibile a pochi antibiotici (43).

Per ambedue questi batteri si consiglia una terapia di 3-4 settimane e la sostituzione del catetere nel caso che la peritonite si protragga (8).

Funghi

La *Candida albicans* è il fungo che più frequentemente (75% dei casi) causa infezione peritoneale (39); raramente sono in causa funghi filamentosi (45).

Il più importante tra i diversi fattori predisponenti sembra essere una precedente terapia antibiotica utilizzata o per peritonite o un'infezione dell'ES o altre infezioni batteriche (15, 44, 45); più raramente l'infezione è primitivamente fungina ed è conseguenza di microperforazioni intestinali.

Le raccomandazioni più recenti prevedono l'associazione della 5-fluorocitosina *per os*, ad un dosaggio di 2000 mg/die come dose di carico e di 1000 mg/die come dose di mantenimento e imidazoli/triazoli, ad esempio il fluconazolo 100-200 mg, da somministrare quotidianamente in peritoneo (durante uno scambio) o *per os* per una durata di 4-6 settimane od oltre (8, 15).

Se dopo 4-7 giorni non vi è alcun miglioramento, è indicata la rimozione del catetere. Per un eventuale inserimento di un nuovo catetere bisogna aspettare almeno un mese (40).

Micobatteri

La peritonite da *Mycobacterium tuberculosis* è rara, ma ha una mortalità del 50% (46, 47). La via di penetrazione al peritoneo è per lo più ematogena, più raramente per riattivazione di focolai enterici, linfonodali o pelvici.

I segni ed i sintomi iniziali non differiscono da quelli delle altre peritoniti batteriche. Il sospetto deve derivare dai dati anamnestici, dalla possibile prevalenza di linfociti e monociti nel dialisato (frequenti anche gli eritrociti), dalle colture ripetutamente negative e dal non-miglioramento clinico dopo 4-5 giorni di trattamento con gli usuali agenti antimicrobici. Utile, per una diagnosi rapida, la ricerca con la PCR del DNA dei micobatteri e/o la biopsia del peritoneo. Accanto all'immediata rimozione del catetere, ed al passaggio alla HD, è raccomandabile una combinazione di tre farmaci: isoniazide 300 mg/die *per os*, rifampicina 600 mg/die *per os*, pirazinamide 1.5 g/die *per os*, per un periodo di 12 mesi (8, 15, 47). Una critica a questo protocollo suggerisce di protrarre la triplice terapia solo per due mesi, facendola seguire, per altri 4-7 mesi da rifampicina e isoniazide (43) analogamente al trattamento delle altre forme extrapulmonari. Opportuna la contemporanea somministrazione di piridossina 100 mg *per os* al dì.

Le infezioni da **Micobatteri atipici** (*M. chelonae*, *fortuitum*, *gastri*, *avis*), segnalate sia in CAPD sia in APD dipendono probabilmente da contaminazione dell'acqua (41, 42, 44). La sintomatologia è identica alla peritonite da *M. tuberculosis* mentre la conta dei globuli bianchi nel dialisato mostra una prevalenza di neutrofili polimorfonucleati, la terapia consigliata si basa sull'utilizzo combinato di due antibiotici: ciprofloxacina 250 mg due volte

giorno od ofloxacina 400 mg due volte al giorno o rifampicina 600 mg/die in dose unica o refratta, associate all'amikacina 3.75 mg/kg dopo ogni trattamento emodialitico, con modulazione che deve rispettare l'antibiogramma. È consigliabile un trattamento di almeno sei mesi (47).

5.3 Peritonite recidivante

Per peritonite recidivante si definisce, arbitrariamente, la peritonite che si manifesta entro 4 settimane dal completamento della terapia antibiotica per un precedente episodio e sostenuta dallo stesso microrganismo (8, 15). Gli agenti causali maggiormente implicati sono lo *Stafilococco aureo*, lo *Stafilococco epidermidis*, lo *Pseudomonas* e/o *Stenotrophomonas (ex-Xanthomonas)*, più raramente gli Enterococchi. Spesso questi episodi sono associati ad infezioni dell'ES o del tunnel sottocutaneo del catetere, anche inapparenti (15). Nella fase iniziale, oltre ad escludere con la colorazione di Gram una peritonite fungina e nell'attesa dell'esito delle colture, è raccomandabile utilizzare lo schema di trattamento empirico che prevede l'utilizzo di una cefalosporina di I generazione e di ceftazidime (8, 15). Negli episodi sostenuti da *Stafilococco coagulasi-negativo* o da *Stafilococco aureo* la terapia deve proseguire per almeno 4 settimane. Se è isolato un enterococco si devono ricercare eventuali diverticoli, microperforazioni, ascessi o formazioni ascessuali intraddominali. Nelle peritoniti recidivanti, se non vi è un netto miglioramento dei sintomi e del numero dei globuli bianchi nel liquido dopo 96 ore di trattamento, è indispensabile rimuovere il catetere.

5.4 Rimozione del catetere

Le indicazioni alla rimozione del catetere peritoneale in corso di peritonite sono: peritonite recidivante, peritonite senza miglioramento del quadro clinico dopo 5-7 giorni di terapia antibiotica adeguata, peritonite da sospetta microperforazione, peritonite da funghi, peritonite tubercolare, anche se la più comune causa di rimozione del catetere è una persistente infezione del tunnel e/o dell'ES che spesso comporta delle peritoniti ricorrenti. Molto spesso alla rimozione del catetere fa seguito un immediato miglioramento del quadro clinico.

Normalmente si attendono 3-4 settimane dall'inserimento di un nuovo catetere (8, 15), ma una recente review sostiene la possibilità di sostituire il catetere peritoneale in un'unica seduta nelle seguenti situazioni: infezioni del tunnel, peritoniti ricorrenti con completa risoluzione tra gli episodi, peritoniti da Gram-positivi (50).

5.5 Peritonite nei pazienti in APD

Nei pazienti in APD gli episodi di peritonite pongono

alcuni problemi diagnostici a causa dei brevi periodi di stasi durante il trattamento e del periodo di addome vuoto di giorno. Per superarli, è opportuno raccogliere i campioni di dialisato, per l'invio in laboratorio, dopo una permanenza in addome del liquido peritoneale per almeno 4 ore.

La prescrizione dialitica deve essere modificata in modo da avere tempi di permanenza in addome di 3-4 ore, proseguendo con questo tipo di schema finché il liquido peritoneale diventa più limpido (in genere entro 24-72 ore). È consigliabile un regime intermittente di somministrazione degli antibiotici in una sacca diurna. Alcuni autori preferiscono trasferire temporaneamente i pazienti in CAPD fino alla risoluzione del quadro clinico (8, 15).

5.6 Peritonite in pazienti pediatrici

A questo argomento sono dedicate una Consensus Guideline per la terapia (51) nella quale non vi sono sostanziali variazioni rispetto alle Linee-guida per gli adulti ed una Linea-guida per la prevenzione (52) le cui raccomandazioni sono in parte riportate nel capitolo sul catetere e l'ES.

5.7 Prevenzione della peritonite

Uno studio retrospettivo ha dimostrato riduzione dell'incidenza di peritonite in pazienti pediatrici che avevano assunto una terapia antibiotica perioperatoria, qualunque essa fosse (53). Un piccolo studio prospettico è

giunto agli stessi risultati utilizzando cefuroxime endovena e nella prima sacca di dialisi (54). Un ampio (254 cateteri) studio prospettico controllato ha dimostrato che la somministrazione di una singola dose (1000 mg) preoperatoria di Cefazolina riduce significativamente il rischio di peritonite. Un effetto maggiore ha ottenuto la profilassi con vancomicina 1000 mg, ma va rammentata la sua tossicità sulla FRR ed il rischio di selezionare ceppi resistenti (55). Purtroppo questo studio non valuta gli effetti sull'incidenza d'infezioni dell'ES. Un ultimo punto riguarda l'utilità della mascherina a copertura di bocca e naso per prevenire la peritonite; benché essa venga usata in molti Centri, non risultano in letteratura dati concordanti (56-58).

Raccomandazioni (B, C)

- La percentuale di peritoniti con esame colturale negativo è < 10% (C).
- L'incidenza media di peritonite è inferiore ad 1 episodio/20 mesi-paziente e dovrebbe tendere a 1 episodio/30 mesi-paziente (B).
- Il successo del trattamento iniziale è mediamente superiore all'80% senza la necessità di rimuovere il catetere (C).
- La terapia d'attacco consigliata è l'associazione di una cefalosporina di I generazione e ceftazidime (B).
- La terapia antibiotica mirata si deve basare sugli schemi ampiamente accettati a livello internazionale e, dove è possibile, sull'analisi dei dati epidemiologici locali (C).

TABELLA II - DOSAGGIO RACCOMANDATO DI ANTIBIOTICI IN PAZIENTI IN CAPD (SOLO CAPD). CON "ANURICI" SI INTENDONO I PAZIENTI CON DIURESI < 100 ML/DIE, CON "NON-ANURICI" QUELLI CON DIURESI > 100 ML/DIE. AVVERTENZA: LE DOSI QUI CONSIGLIATE HANNO VALORE INDICATIVO; CONTROLLARLE SEMPRE CON QUELLE CONSIGLIATE DAL FABBRICANTE E DALLA LETTERATURA PIU' RECENTE

Farmaco	CAPD somministrazione intermittente (1 volta al dì)		CAPD somministrazione continua (mg/Litro di soluzione in tutte le sacche)	
	Anurici	Non-anurici	Anurici	Non-anurici
Aminoglicosidi				
Amikacina	2.0 mg/kg	2.5 mg/kg	M 24 mg	M 30 mg
Gentamicina	0.6 mg/kg	0.75 mg/kg	M 8 mg	M 10 mg
Netilmicina	0.6 mg/kg	0.75 mg/kg	M 8 mg	M 10 mg
Tobramicina	0.6 mg/kg	0.75 mg/kg	M 8 mg	M 10 mg
Cefalosporine				
Cefazolina	15 mg/kg	20 mg/kg	C 500 mg / M 125 mg	C 500 mg / M 150 mg
Cefalotina	15 mg/kg	ND	C 500 mg / M 125 mg	C 500 mg / M: ND
Cefradina	15 mg/kg	ND	C 500 mg / M 125 mg	C 500 mg / M: ND
Cefalessina	500 mg p.o. x 4/die	ND	500 mg p.o. x 4/die	M ND
Cefuroxime	400 mg p.o./EV x 1/die	ND	C 200mg/M100-200 mg	C 200 mg / M ND
Ceftazidime	1000-1500 mg	ND	C 250 mg / M 125 mg	C 250 mg / M ND
Ceftizoxime	1000 mg	ND	C 250 mg / M 125 mg	C 250 mg / M ND

segue

segue

Penicilline					C come in anurici
Piperacillina	4000 mg EV x 2/die	ND	C 4000 mg EV M 250 mg	C 4000 mg EV M ND	
Ampicillina	250-500 mg p.o. x 2/die	ND	M 125-250-500 mg p.o. x 2/die	M ND	
Dicloxacillina	250-500 mg p.o. x 4/die	ND	250-500 mg p.o. x 4/die	M ND	
Oxacillina	ND	ND	M 125 mg	M ND	
Nafcillina	ND	Invariata	M 125 mg	M invariata	
Amoxicillina	ND	ND	C 250-500 mg M 50 mg	M ND	
Penicillina G	ND	ND	C 50.000 U M 25.000 U	M ND	
Chinolonici					
Ciprofloxacina	500 mg p.o. x 2/die	ND	C 50 mg / M 25 mg	ND	
Ofloxacina	C 400 mg p.o. x 1/die M 200 mg p.o. x 1/die	ND	C 400 mg p.o. x 1/die M 200 mg p.o. x 1/die	ND	
Altri					
Vancomicina	30 mg/kg ogni 7gg	30 mg/kg ogni 5 gg	M 30-50 mg/L	M 37-60 mg/L	
Teicoplanina	400 mg IP x 2/die	ND	C 400 mg / M 40 mg ^b	ND	
Aztreonam	ND	ND	C 1000 mg / M 250 mg	ND	
Clindamicina	ND	ND	C 300 mg / M 150 mg	ND	
Metronidazolo	250 mg p.o. x 2/die	ND	250 mg p.o. x 2/die	ND	
Rifampicina	300 mg p.o. x 2/die	ND	300 mg p.o. x 2/die	ND	
Antifungini					C come in anurici
Amfotericina	ND	ND	M 1.5 mg	ND	
Flucitosina	C 2000 mg p.o. M 1000 mg x 1/die	ND	C 2000 mg p.o. M 1000 mg x1/die.	ND	
Fluconazolo	200 mg x 1/die	ND	200 mg x 1/die	ND	
Itraconazolo	100 mg x 2/die	100 mg x 2/die	100 mg x 2/die	100 mg x 2/die	
Associazioni					C come in anurici
Ampicillina/sulbactam	2000 mg x 2/die	ND	C 1000 mg / M 100 mg	ND	
Trimetoprim/sulfametossazolo	320/1600 mg p.o. ogni 1-2 giorni	ND	C 320/1600 mg p.o., M 80/400 mg p.o.	ND	
Antitubercolari					
Dosi valide per tutti	Isoniazide 300 mg p.o. x 1/die + rifampicina 600 mg p.o. x 1/die + + pirazinamide 1.5g p.o. x 1/die+ piridossina 100 mg x 1/die				

C= dose di carico; M= dose di mantenimento; ND= non disponibile; p.o. = *per os*; EV= endovena; IP= intraperitoneale; Invariata = farmaci ad eliminazione epatica. b = In ogni sacca per 7 gg; poi ogni due sacche per 7 gg e poi ancora in una sacca al di per 7gg

Bibliografia

- 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.
- 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.
- Keane WF, Vas S. Peritonitis. In: Gokal R, Nolph KD, (eds). *The Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher 1994: 473-501.
- 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: 642-24.
- Vas SI. Peritonitis during CAPD A mixed bag. *Perit Dial Bull* 1981; 1: 47-9.
- Keane WF, Everett ED, Golper TA, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1993 Update. *Perit Dial Int* 1993; 13: 14-28.
- Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 420-4.
- 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.
- 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.
- von Graevenitz A, Amsterdam D. Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 36-48.
- Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, et al. Peritoneal dialysis related peritonitis recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int* 1996; 16: 557-573. 2000; 20: 610-24.
- Saklayen MC. CAPD peritonitis: Incidence pathogenesis diagnosis and management *Med Clin North Am* 1990; 74: 997-1010.
- Millikin SP, Matzke Gr Keane WF. Antimicrobial treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 250-60.
- Keane WF, Everett ED, Fine RN, et al. CAPD related peritonitis management and antibiotic therapy recommendations. *Perit*

- Dial Bull 1987; 7: 55-68.
15. Keane WF, Everett ED, Fine RN, et al. Continuous ambulatory peritoneal (CAPD) peritonitis treatment recommendations: 1989 update. *Perit Dial Int* 1989; 9: 247-56.
 16. Gin A, Zhanel GG. Vancomycin-resistant enterococci. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30: 615-24.
 17. Leclercq R, Courvalin P. Emerging problems with enterococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1996; 30: 115-9.
 18. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States 1989-1993 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42: 597-9.
 19. Lameire N, Vogelaers D, Verschraegen G, Veys N. Vancomycin resistant enterococci - a threat to the nephrologist on the horizon? Glycopeptide-resistant enterococci and ICDC-recommendations for a limited use of glycopeptides. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2402-6.
 20. Vas SI. Treatment of peritonitis. *Perit Dial Int* 1994; 14 (suppl 2): S49-55.
 21. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1995; 44 (RR12); 1-13. Documento-web: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039349.htm>
 22. Interim Guidelines for Prevention and Control of Staphylococcal Infection Associated with Reduced Susceptibility to Vancomycin. MMWR 1997; 46 (27); 626-8. Documento-web:<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm4627.pdf>
 23. Rusthoven E, Monnens LA, Schroder CH. Effective treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis with cefazolin and ceftazidime in children. *Perit Dial Int* 2001; 21: 386-9.
 24. Grabe DW, Bailie GR, Eisele G, Frye RF. Pharmacokinetics of intermittent intraperitoneal ceftazidime. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 111-7.
 25. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 136-45.
 26. Chong TK, Piraino B, Bernardini J. Vestibular toxicity due to gentamicin in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1991; 11: 152-5.
 27. Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemoter* 1991; 35: 399-405.
 28. De Tremont JF, Khissi H, Thomas D, et al. Traitement des peritonites ou dialyse peritoneale. Comparaison entre lavage continue avec machine et lavage intermittent par quatre sac/jour de DPCA. *Pathol Biol* 1983; 31: 544-7.
 29. O'Leary JP, Malik FS, Donahoe RR, Johnston AD. The effects of a minidose of heparin on peritonitis in rats. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 571-5.
 30. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism for the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 20: 1-5.
 31. Gadallah MF, Tamayo A, Sandborn M, Ramdeen G, Moles K. Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 233-6.
 32. Zaruba K, Peters J, Jungbluth H. Successful prophylaxis for fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: six years' experience. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 43-6.
 33. Robitaille P, Merouani A, Clermont MJ, Hebert E. Successful antifungal prophylaxis in chronic peritoneal dialysis: a pediatric experience. *Perit Dial Int* 1995; 15: 77-9.
 34. Wadhwa NK, Suh H, Cabralda T. Antifungal prophylaxis for secondary fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 189-19.
 35. Lo WK, Chan TM, Lui SL, Li FK, Cheng IK. Fungal peritonitis-current status 1998. *Perit Dial Int* 1999; 19 (suppl 2): S286-90.
 36. Lo WK, Cheng IK. Who is going to benefit from nystatin prophylaxis for fungal peritonitis complicating CAPD? *Perit Dial Int* 1999 Mar-Apr; 19 (2): 185 (vedasi anche commento in: *Perit Dial Int* 1998; 18: 583-9).
 37. Thodis E, Vas SI, Bargman JM, Singhal M, Chu M, Oreopoulos DG. Nystatin prophylaxis: its inability to prevent fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18: 583-9.
 38. Bunke M, Brier ME, Golper TA. Pseudomonas peritonitis in peritoneal dialysis patients: the Network #9 Peritonitis Study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 769-74.
 39. Szeto CC, Chow KM, Leung CB, et al. Clinical course of peritonitis due to Pseudomonas species complicating peritoneal dialysis: a review of 104 cases. *Kidney Int* 2001; 59: 2309-15
 40. Al-Hilali N, Nampoory MR, Johnny KV, Chugh TD. Xanthomonas maltophilia infection in chronic peritoneal dialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 67-9.
 41. Taylor G, McKenzie M, Buchanan-Chell M, Perry D, Chui L, Dasgupta M. Peritonitis due to Stenotrophomonas maltophilia in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 259-62
 42. Szeto CC, Li PK, Leung CB, Yu AW, Lui SF, Lai KN. Xanthomonas maltophilia peritonitis in uremic patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 91-5.
 43. Berbari N, Johnson DH, Cunha BA. Xanthomonas maltophilia peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Heart Lung* 1993; 22: 282-3.
 44. Michel C, Courdavault L, Al Khayat R, Viron B, Roux P, Mignon F. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1994; 14: 113-20.
 45. Saran R, Goel S, Khanna R. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 441-5.
 46. Khanna R, Fenton SS, Cattran DC, et al. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1982; 1: 10-12.
 47. Vas SI. Renaissance of tuberculosis in the 1990s: Lessons for the nephrologist. *Perit Dial Int* 1994; 14: 209-14.
 48. Marrón B, Ortiz A. Treatment of Tuberculous Peritonitis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 828-9
 49. White R, Abreo K, Flanagan R, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 581-7.
 50. Swartz RD, Messana JM. Simultaneous catheter removal and replacement in peritoneal dialysis infections: update and current recommendations. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 205-8
 51. Warady BA, Schaefer F, Holloway M, et al. Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 620-4.
 52. Verrina E, Honda M, Warady BA, Piraino B. Prevention of Peritonitis in Children on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 625-30.
 53. Sardegna KM, Beck AM, Strife CF. Evaluation of perioperative antibiotics at the time of dialysis catheter placement. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 149-52.
 54. Widkal AM, Engman U, Stegmayr BG, Sorensen JG. One dose cefuroxime iv and ip reduces microbial growth in PD patients after catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 157-60.
 55. 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.
 56. De Vecchi AF, Scalapogna A. Does a face mask prevent peritonitis? *Perit Dial Int* 2001; 21: 95-6.
 57. De Vecchi AF, Morelli JM, Mascheroni E, Parolari R, Capaccio P, Scaramellini G. Nasal carriage of Staph. aureus in peritonitis and exit-site infections. *Perit Dial Int* 1997; 17: 205-7.
 58. Figueiredo AE, de Figueiredo CE, d'Avila DO. Bag exchange in continuous ambulatory peritoneal dialysis without use of a face mask: experience of five years. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 98-100.

Alcuni siti web con linee-guida per DP:

Generali:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/doqipd.html http://www.kidney.org/professionals/doqi/guidelines/doqi_uptoc.html#pd http://www.nephronline.org/standards3/
PD pediatrica:	http://www.ispd.org/guidelines/articles/watson/watson.pdf http://www.ispd.org/guidelines/articles/hoc/download.php3 http://www.ispd.org/guidelines/articles/pdi206/download.php3
Trattamento dislipidemia: Catetere ed ES:	http://www.ispd.org/guidelines/articles/treatment/download.php3 http://www.ispd.org/guidelines/articles/gokal/download.php3 http://www.ispd.org/guidelines/quality/chronicpddl.php3 http://www.ispd.org/guidelines/quality/showerdl.php3 http://www.ispd.org/guidelines/quality/infecteddl.php3
Clearance peritoneale:	http://www.ispd.org/guidelines/articles/blake/download.php3
Training personale:	http://www.ispd.org/members/Nephrotrain/intro.php3
Tratt. peritonite a domicilio:	http://www.ispd.org/guidelines/quality/pathwayddl.php3

Linee-guida o parere di esperti

1. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (suppl 4): S43-55.
2. Blake PG, Breborowicz A, Han DS, Joffe P, Korbet SM, Warady BA. The International Society for Peritoneal Dialysis Standards and Education Subcommittee. Recommended peritoneal dialysis curriculum for nephrology trainees. The International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) Standards and Education Subcommittee. *Perit Dial Int* 2000; 20 (5): 497-502.
3. Bargman JM, Bick J, Cartier P, et al. Guidelines for adequacy and nutrition in peritoneal dialysis. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 (suppl 13): S311-21.
4. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl 1): S65-136.

5. Schroder CH. European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. The choice of dialysis solutions in pediatric chronic peritoneal dialysis: guidelines by an ad hoc European committee. *Perit Dial Int* 2001; 21: 568-74.
6. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Work Group. The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 suppl 1): S68-73.
7. Schroder CH. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 2003 (in press).
8. Watson AR, Gartland C; European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 240-4.

Nel corso del 2003 saranno pubblicate, su *Nephrology Dialysis Transplantation*, le Linee-Guida Europee sulla Dialisi Peritoneale.