

Léčba peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou

Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib RP. Evidence-based medicine: An update on treatments for peritoneal dialysis-related peritonitis. World J Nephrol 2015;4:287-294.

Od zavedení peritoneální dialýzy (PD) do rutinní klinické praxe byla peritonitida hlavní komplikací ovlivňující mortalitu pacientů. Přes uplatněná technologická zlepšení je peritonitida dle

velkých registrů nadále nejčastější příčinou technického selhání metody (Davenport, 2009). Výběr počátečního antibiotického režimu zůstává pro nefrology problémem, zejména pro nedostatek důkazů o nejlepších terapeutických protokolech při stále se měnícím profilu citlivosti mikrobiálních původců k antibiotikům.

Nejčastějším etiologickým agens peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou jsou koaguláza-negativní stafylokoky. Ve většině PD center vyvolávají tyto mikroorganismy přibližně jednu třetinu epizod peritonitidy. V průběhu posledních dvou dekád se výskyt peritonitid vyvolaných zlatým stafylokokem snížil, pravděpodobně díky rutinnímu používání profylaxe antibiotiky na výstup katétru (Piraino et al., 2003). Naproti tomu se zvyšuje výskyt peritonitid vyvolaných gramnegativními bakteriemi (Bender et al., 2006). Postupně také narůstá výskyt peritonitid vyvolaných kmeny rezistentními k meticilinu a gramnegativními bakteriemi rezistentními vůči běžně užívaným antibiotikům.

Iniciální antibiotický režim pro peritonitidu asociovanou s peritoneální dialýzou byl navržen Mezinárodní společností pro peritoneální dialýzu (ISPD), která v období mezi lety 1989 a 2010 uveřejnila šest doporučení. Podle těchto guidelines by vstupní léčení peritonitidy (bez znalosti mikrobiologických nálezů) mělo být založeno na kombinaci léčiv k pokrytí grampozitivních i gramnegativních bakterií. Co se týče třídy antibiotik, doporučení se v průběhu času různila. K pokrytí grampozitivních kůků se obecně doporučovala první generace cefalosporinů nebo vancomycin, zatímco pro gramnegativní bakterie byly doporučovány aminoglykosidy nebo ceftazidim. Podle dostupné literatury neexistuje jednoznačný konsensus pro iniciální léčbu těchto infekcí; bylo publikováno pouze několik prospektivních a kontrolovaných studií. Předkládaná publikace přináší přehled z evidence-based studií srovnávajících různé léčebné protokoly pro peritonitidu sdruženou s peritoneální dialýzou z přehledů narativních, systematických a z metaanalýz.

Narativní přehledové studie

Byla publikována řada studií zaměřených na obecné a specifické aspekty léčby, ale studií, které by přímo srovnávaly terapeutické režimy, je málo. Studie sledující stav před rokem 1990 zjistila, že k empirické antibiotické léčbě peritonitid se nejčastěji užívala kombinace dvou antimikrobiálních látek; většina těchto režimů zahrnovala aminoglykosid s cefalosporinem první generace (165 epizod peritonitidy, vyléčeno 83 % případů), kombinace aminoglykosidu s glykopeptidem vedla ke klinické odpovědi v 88 % z 286 případů peritonitidy. Při použití glykopeptidu s cefalosporinem třetí generace bylo vyléčeno 93 % epizod ze 197 případů.

Co se týče účinnosti antimikrobiálních látek v léčbě infekcí vyvolaných grampozitivními koky, bylo popsáno celkem 413 epizod peritonitid. Při použití cefalosporinu první generace bylo vyléčeno 90 % (164 epizod). Odpověď na léčbu byla podobná při podání antibiotika jak intraperitoneální, tak intravenózní cestou. Při použití cefalosporinu druhé generace došlo k vyléčení pouze v 76 % případů (z 29 epizod). Při léčbě glykopeptidem, tedy většinou vancomycinem, bylo vyléčeno 94 % (z 220 případů).

U gramnegativních epizod peritonitidy vedla monoterapie aminoglykosidem ke klinické odpovědi ve 48 % (58 epizod), monobaktam (aztreonam) vyléčil 81 % (27 případů) a chinolon 76 % (ze 17 případů). U peritonitid vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* závisel úspěch léčby na tom, zda byla peritonitida spojena s infekcí katétru, či nikoli. V případě infikovaného katétru bylo vyléčeno pouze 32 % případů, pokud nebyl infikován, bylo vyléčeno

73 % případů peritonitidy, a to aminoglykosidem samotným nebo v kombinaci s antipseudomonádovým penicilinem.

V roce 2000 vyšla další velká přehledová studie zaměřená na výsledky léčení peritonitid podle prvních, druhých a třetích guidelines ISPD, publikovaných v letech 1985–2000.

V období let 1985–2000, na která se vztahovala první guidelines doporučující kombinaci cefalosporinu první generace a aminoglykosidu, bylo vyléčení pozorováno u 80 % peritonitid. Následující guidelines doporučovala kombinaci vancomycinu a aminoglykosidu. Tato léčba byla vyhodnocena u více než 1 300 epizod peritonitidy s popisovanou odpovědí na léčbu u 80 % případů, maximálně 86 % případů. Pokud byl užit vancomycin a ceftazidim, dosahovalo vyléčení 90–92 %. Třetí guidelines vydaná ISPD odrážela obavu z enterokoků rezistentních k vancomycinu a možnosti přenosu této rezistence na *Staphylococcus aureus*, a proto bylo doporučeno neužívat vancomycin pro empirickou léčbu peritonitidy, takže se znovu uplatňovala kombinace první generace cefalosporinu s aminoglykosidem. Studie zahrnující toto období popisovaly vyléčení 55–75 % případů peritonitidy při tomto režimu.

Systematické přehledové články hodnotící randomizované kontrolované studie, které zkoumaly výsledky 3 013 epizod peritonitidy, vyšly v roce 2007 a 2014. Optimální antibiotikum nebo jejich kombinace z této studie nevypluly. Byla doložena výhoda režimu založeného na léčení glykopeptidem oproti užití cefalosporinů, pokud šlo o kompletní vyléčení, nikoli však relapsů, nutnosti odstranění peritoneálního katétru, mikrobiologické eradikace – v těchto parametrech se léčebné postupy nelišily. Ukázala se výhoda intraperitoneálního podání antibiotik oproti podání intravenóznímu. Další sledované klinické parametry, jako například kompletní vyléčení, primární selhání léčby, relaps, relaps po fibrinolytické léčbě, odstranění katétru, celková mortalita, nebyly různým typem antibiotických režimů ovlivněny.

Při metaanalýze dostupných studií byla zjištěna lepší účinnost kombinace ceftazidimu a glykopeptidu než glykopeptidu a aminoglykosidu. Při léčbě peritonitid vyvolaných grampozitivními kmeny bylo při užití glykopeptidu vyléčeno 78 %, při užití první generace cefalosporinu 73 % epizod, rozdíl nebyl statisticky významný.

Při srovnání léčebných režimů gramnegativních bakterií s chinolonem bylo vyléčeno 68 % epizod, ceftazidimem 61 % epizod a aminoglykosidem průměrně 65 % epizod. Rozdíly nejsou statisticky významné.

Na základě publikovaných literárních údajů autoři svou studii uzavírají tím, že zatím nebyl identifikován optimální antibiotický režim k vyléčení peritonitid asociovaných s peritoneální dialýzou, přestože se zdá, že režimy zahrnující glykopeptid mají statisticky vyšší šanci na úplné vyléčení. Selhání léčby bylo pozorováno stejně často při léčení vancomycinem a teicoplaninem. Intermitentní i kontinuální intraperitoneální podání antibiotik mělo podobnou pravděpodobnost kompletního vyléčení, selhání léčby, relapsů a odstraňování katétru. Dodatečná léčba, jako například podání fibrinolytika, nebyla klinicky relevantní.

Metaanalýzy prokázaly větší úspěšnost kombinace glykopeptidu a ceftazidimu než glykopeptidu a/nebo cefalosporinu první generace a aminoglykosidu. Autoři se domnívají, že příčinou je lepší účinnost ceftazidimu než aminoglykosidů na gramnegativní bakterie v užívaném režimu, a považují kombinaci glykopeptidu a ceftazidimu za nejspolehlivější, alespoň podle výsledků léčení 443 epizod peritonitid (Barreti et al., 2014).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Autoři studie si vytkli nelehký úkol – na základě publikovaných studií identifikovat optimální antibiotický léčebný režim pro peritonitidu asociovanou s peritoneální dialýzou, a to počáteční – empirický, bez znalosti mikrobiálních nálezů, dále pak při průkazu grampozitivních nebo gramnegativních bakterií. Studie musela být nepochybně velice pracná, protože publikací na téma peritonitidy při peritoneální dialýze je v databázi PubMed k dnešnímu dni 2 777. Jak autoři sami uvádějí, řada z nich jsou kasuistiky nebo studie s malým počtem pacientů, některé z nich nebyly zařazeny. Navíc jsou velmi heterogenní co do geografické lokalizace, a tudíž i rasy pacientů a dalších nesledovaných parametrů.

Všechna doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu zdůrazňovala, že při volbě antibiotického režimu je nutno brát v úvahu místní nálezy rezistence na antibiotika. Domnívám se, že tento přístup je správný. Hledat optimální antibiotický režim, který by fungoval univerzálně, celosvětově, se jeví poněkud jako utopie. I na jednom pracovišti dochází nevyhnutelně v průběhu času k posunům v senzitivitě a rezistenci vůči antibiotikům. Je jistě správné tento vývoj sledovat a přizpůsobovat mu empirickou, ale i cílenou antibiotickou léčbu.

Dalšími faktory, které ovlivňují úspěšnost antibiotické léčby, je nepochybně dávkování léků, resp. koncentrace antibiotika v dialyzátu, popřípadě v systémové cirkulaci. Toto v předkládané studii nebylo zohledněno. Zejména u vancomycinu je doloženo, že nízké koncentrace v dialyzátu jsou spojeny s vyšším rizikem recidivy peritonitidy.

Za zvláště závažnou a potenciálně zavádějící skutečnost je třeba považovat definici úspěchu léčby. Domnívám se, že vyléčení peritonitidy při peritoneální dialýze by se mělo blížit 100 % (Davenport, 2009). Studie se zaměřovala na srovnávání různých režimů antibiotik včetně těch, jejichž úspěšnost se pohybovala kolem 80 %, byla ale i podstatně nižší. To rozhodně nelze vydávat za úspěch léčby, takové klinické výsledky vedou k relapsu, rekurenci, poškození peritonea a k vynucenému transferu na hemodialýzu. Bohužel, i poslední guidelines ISPD vycházejí ve svých doporučeních ze studií, kde byla úspěšnost léčby spíše v pásmu selhání, vyléčeno bylo 82 %, resp. 66 % pacientů (Li et al., 2010; Opatrná, 2010; Lye et al., 1995; Lye et al., 1999).

Předkládaná studie jistě velice zajímavým a obsáhlým způsobem mapuje historii léčebných postupů při zvládnutí peritonitidy při peritoneální dialýze, vzhledem ke komplexnosti problému ale není překvapením, že neidentifikovala jeden jednoznačně úspěšný postup. Je proto třeba i nadále pečlivého klinického přístupu, který bude zohledňovat lokální epidemiologickou situaci, citlivost/rezistenci na antibiotika a samozřejmě i jednotlivé pacienty, kteří budou léčeni.

Literatura

- Barreti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BCM Infect Dis* 2014;14:445.
- Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int Suppl* 2006;S44–S54.
- Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int* 2009;29:297–302.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393–423.
- Lye WC, Wong PL, van der Straaten JC, et al. A prospective randomized comparison of single versus multidose gentamicin in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1995;11:179–181.
- Lye WC, van der Straaten JC, Leong SO. Once-daily intraperitoneal gentamicin is effective therapy for gram-negative CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1999;19:357–360.
- Opatrná S. Co nového přináší doporučené postupy pro léčbu peritonitidy z roku 2010? *Aktuality v nefrologii* 2010;16:93–95.
- Piraino B, Bernardini J, Florio T, Fried L. Staphylococcus aureus prophylaxis and trends in gram-negative infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003;23:456–459.