

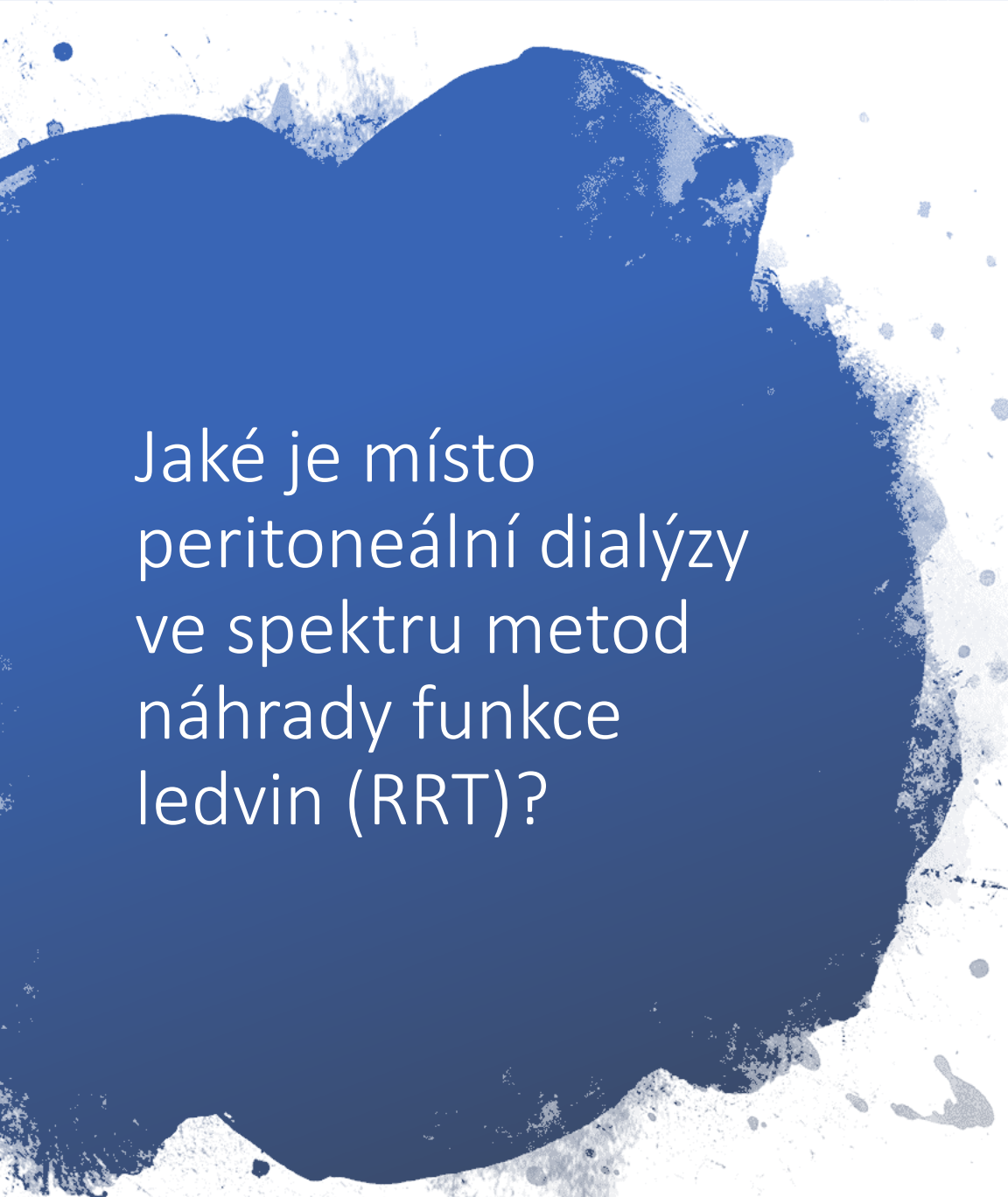


Martin Havrda

I. Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha 10

Klub mladých nefrologů, 3.11.2018

Farmakoterapie u nemocných léčených peritoneální dialýzou



Jaké je místo
peritoneální dialýzy
ve spektru metod
náhrady funkce
ledvin (RRT)?

- Standardní hemodialýza ve středisku
- Domácí hemodialýza
- CAPD kontinuální ambulantní
peritoneální dialýza
- APD automatizovaná peritoneální
dialýza
- Transplantace ledvin od žijícího dárce
- Transplantace ledvin od kadaverózního
dárce

Výhody peritoneální dialýzy

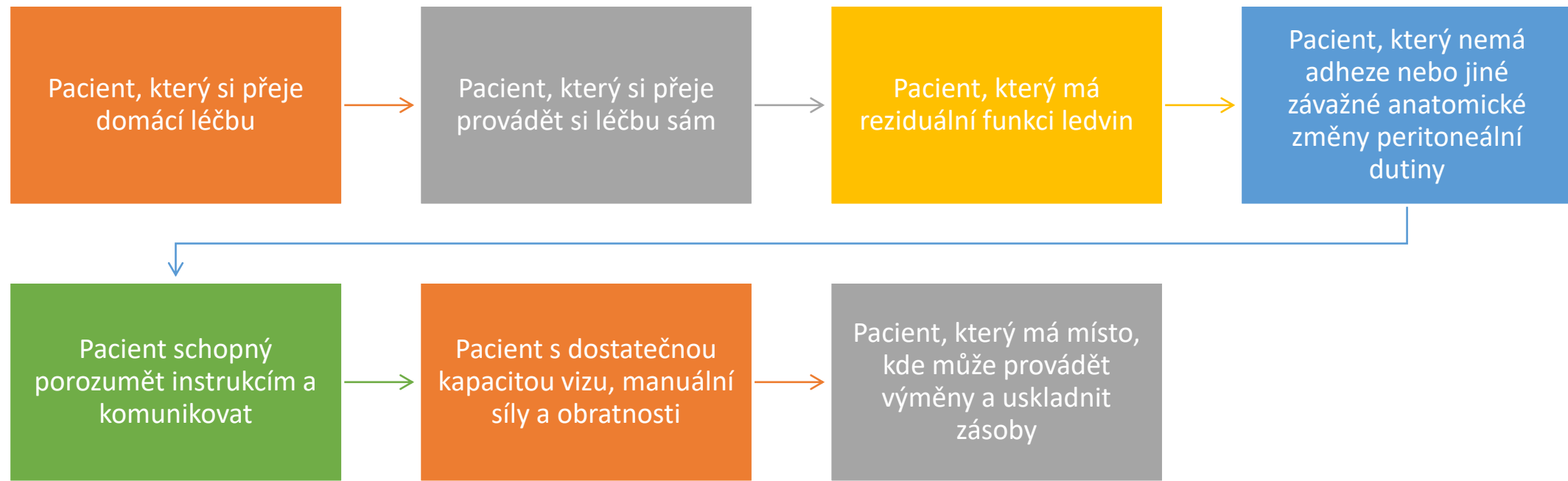
- Jednoduchá metoda, nezávislá na přístrojovém vybavení (CAPD).
- Dobře doplňuje reziduální funkci ledvin.
- Umožňuje značnou flexibilitu, práci, volnočasové aktivity (APD).
- Relativně levná (CAPD).
- Pomalejší pokles reziduální funkce ledvin (CAPD).
- Optimální „most k transplantaci“.
- Jedinou absolutní kontraindikací je absence funkční peritoneální membrány.



Správný přístup k zahájení RRT

- Včasná debata s pacientem a jeho osobami blízkými
- Vytvoření „plánu RRT“
- Vzít v úvahu
 - Pacientovy preference
 - Předpokládanou dobu léčby
 - Dostupnost transplantace
 - Individuální zdravotní stav pacienta
 - Sociální aspekty
- Správně načasovat zahájení RRT
 - V době, kdy začíná mít pacient první mírné uremické příznaky

Peritoneální dialýza – optimální kandidát?



Cíle léčby peritoneální dialýzou

Dobrá adekvátnost dialýzy

- Důležitost reziduální funkce ledvin
- Důležitost ultrafiltrace a optimálního volumového stavu

Dobrá kvalita života

Prevence komplikací

Farmakologická intervence kardiovaskulárních rizikových faktorů u PD pacientů

Kyselina acetylosalicylová

- Indikovaná u pacientů s ICHS
- Indikovaná u pacientů s aterosklerózou periferních tepen

ACE-inhibitory, ARB

- Indikovány v léčbě hypertenze, hypertrofie levé komory, u srdečního selhávání

Betablokátory

- Indikovány v léčbě dilatované kardiomyopatie a srdečního selhání

Spironolakton

- Vhodný současně s ACE-inhibitory nebo ARB
- Zejména u pacientů s hypokaliemií

Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials.

Liu Y¹, Ma X², Zheng J³, Jia J¹, Yan T⁴.

- Léčba ACEi nebo ARB u dialyzovaných pacientů (včetně PD) :
 - Snižuje riziko ztráty reziduální funkce ledvin
 - Snižuje riziko rozvoje srdečního selhání
 - Není spojena se závažnými nežádoucími účinky

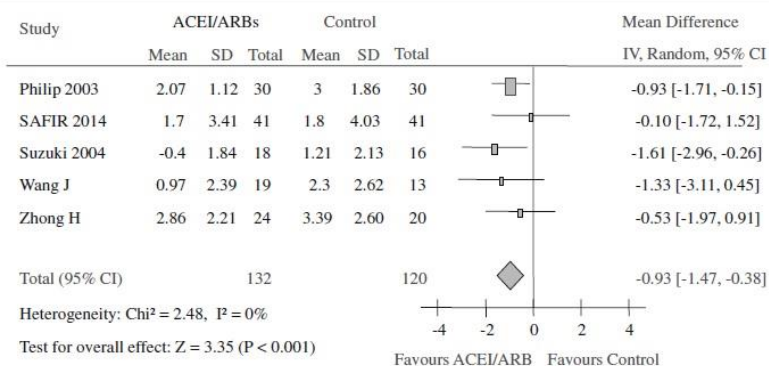


Fig. 6 Change of GFR in ACEI/ARB group versus placebo or other active agents group

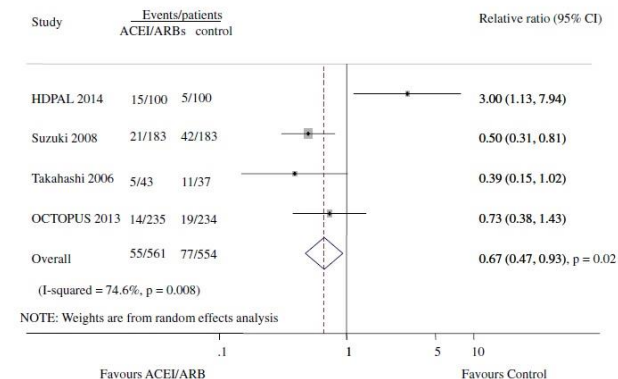


Fig. 4 Effect of ACE-Is or ARBs compared with placebo or other active agents on heart failure

Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients.

Langote A¹, Hiremath S², Ruzicka M², McCormick BB².

- U pacientů na peritoneální dialýze došlo za 2 měsíce po nasazení spironolaktonu (průměrná dávka 28,5 mg/d) k následujícím změnám:
 - Vzestup s-kalémie (3,7 .. 4,2 mmol/l)
 - Pokles systolického TK (150 .. 137 mmHg)
- Nezměnila se tělesná hmotnost ani s-kreatinin.

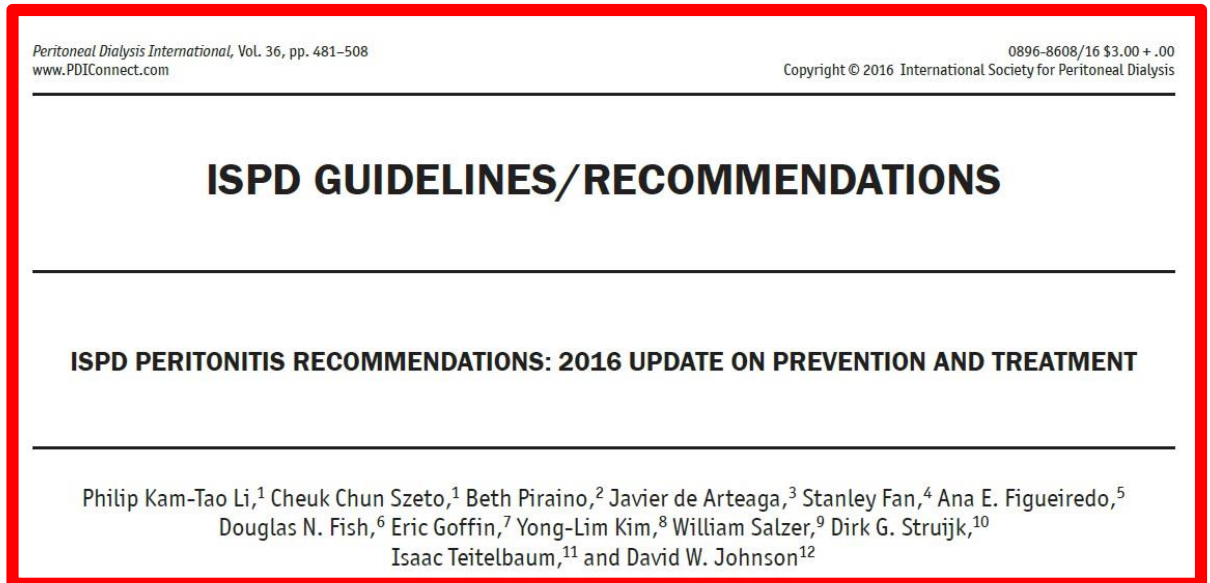
Table 2. Pre and post spironolactone changes by indication.

	entire population (n = 53)			for hypokalemia (n = 33)			as a diuretic (n = 39)		
	Pre	Post	P value	Pre	Post	P value	Pre	Post	P value
K (mmol/l)	3.7 +/- 0.4	4.2 +/- 0.5	<0.0001	3.5 +/- 0.4	4.0 +/- 0.4	<0.0001	3.8 +/- 0.42	4.2 +/- 0.49	<0.00001
Creat (mmol/l)	698. +/- 300	699. +/- 279	0.99	622 +/- 204	632 +/- 169	0.55	629 +/- 186	635 +/- 231	0.84
SBP (mm Hg)	150 +/- 18	137 +/- 24	0.002	151 +/- 18	144 +/- 22	0.078	150 +/- 19	139 +/- 26	0.0052
DBP (mm Hg)	83.6 +/- 14.41	77.9 +/- 13.51	0.08	82 +/- 14	79 +/- 13	0.15	83 +/- 14	77 +/- 12.2	0.011
Weight (kg)	85.4 +/- 17.8	85.4 +/- 17.6	0.98	84.6 +/- 17.9	84.9 +/- 17.5	0.57	87.3 +/- 18.0	87.2 +/- 17.7	0.86

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187269.t002>

Akutní peritonitida při peritoneální dialýze

- Nejčastější důvod ukončení léčby PD
- Může se spolupodílet na úmrtí pacienta
- Predisponující faktory:
 - Infekce výstupu katetru
 - Infekce tunelu katetru



Zdroje infekce při PD

- Intraluminální (kontaminace roztoku)
- Periluminálně (infekce tunelu katetru)
- Transviscerálně (ze střeva, z vaginy)
- Hematogenně

Prophylactic antibiotics for endoscopy-associated peritonitis in peritoneal dialysis patients.

Wu HH¹, Li LJ, Weng CH, Lee CC, Chen YC, Chang MY, Fang JT, Hung CC, Yang CW, Tian YC.

- Z nemocných, kteří nedostali před endoskopickým výkonem antibiotika, vyvinulo značné procento peritonitidu do 24h od výkonu.
- Z nemocných, kteří antibiotika dostali (jako profylaxi, nebo v rámci léčby jiného onemocnění), nevyvinul peritonitidu žádný.

Table 4. Effect of Prophylactic Antibiotics on the Incidence of Endoscopy-associated Peritonitis.

Group	Peritonitis (%)
EGD (n = 81)	1 (1.2%)
Prophylactic antibiotics (n = 10)	0 (0%)
No prophylactic antibiotics (n = 71)	1 (1.4%)
Non-EGD (n = 44)	7 (15.9%) ^a
Prophylactic antibiotics (n = 15)	0 (0%) ^b
No prophylactic antibiotics (n = 28)	7 (25%)

EGD = Esophagogastroduodenoscopy.

^aPeritonitis rate was significantly higher in the non-EGD group compared with the EGD group, $p < 0.05$.

^bAntibiotic use prior to non-EGD procedures significantly reduced the endoscopy-associated PD peritonitis rate, $p < 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0071532.t004

Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients.

Campbell D¹, Mudge DW², Craig JC^{3,4}, Johnson DW⁵, Tong A^{1,3}, Strippoli GF^{3,4,6,7,8}.

- Vankomycin předoperačně nebo perioperační může snižovat výskyt peritonitid v prvních několika týdnech po implantaci katetru.
- Orální antimykotika (flukonazol nebo nystatin) užívaná během antibiotické léčby u PD pacientů mohou snižovat riziko mykotické peritonitidy.
- U ostatních intervencí se nepodařilo zjistit efekt na riziko peritonitidy (infekce výstupu katetru):
 - Orální nebo topická antibiotika
 - Nazální antibiotika
 - Topická dezinfekce

Prevence peritonitidy – antibiotická profylaxe

- Antibiotická profylaxe před zavedením katetru
 - Vankomycin nejúčinnější, obava z indukce vankomycinové rezistence
 - Cefalosporin I. generace (cefazolin) velmi rozšířený, zřejmě účinný
- Antimykotická profylaxe při léčbě antibiotiky
- Antibiotická profylaxe před invazivními výkony
 - koloskopie,
 - sigmoideoskopie,
 - cystoskopie,
 - Hysteroskopie včetně zavedení nebo extrakce IUD
 - Cholecystektomie
 - Stomatologické výkony ??

Příprava na invazivní zákroky

Vypustit dialyzát před zákrokem

- Gastrointestinální, gynekologické včetně běžného vaginálního vyšetření, urologické zákroky

Podání antibiotika před zákrokem

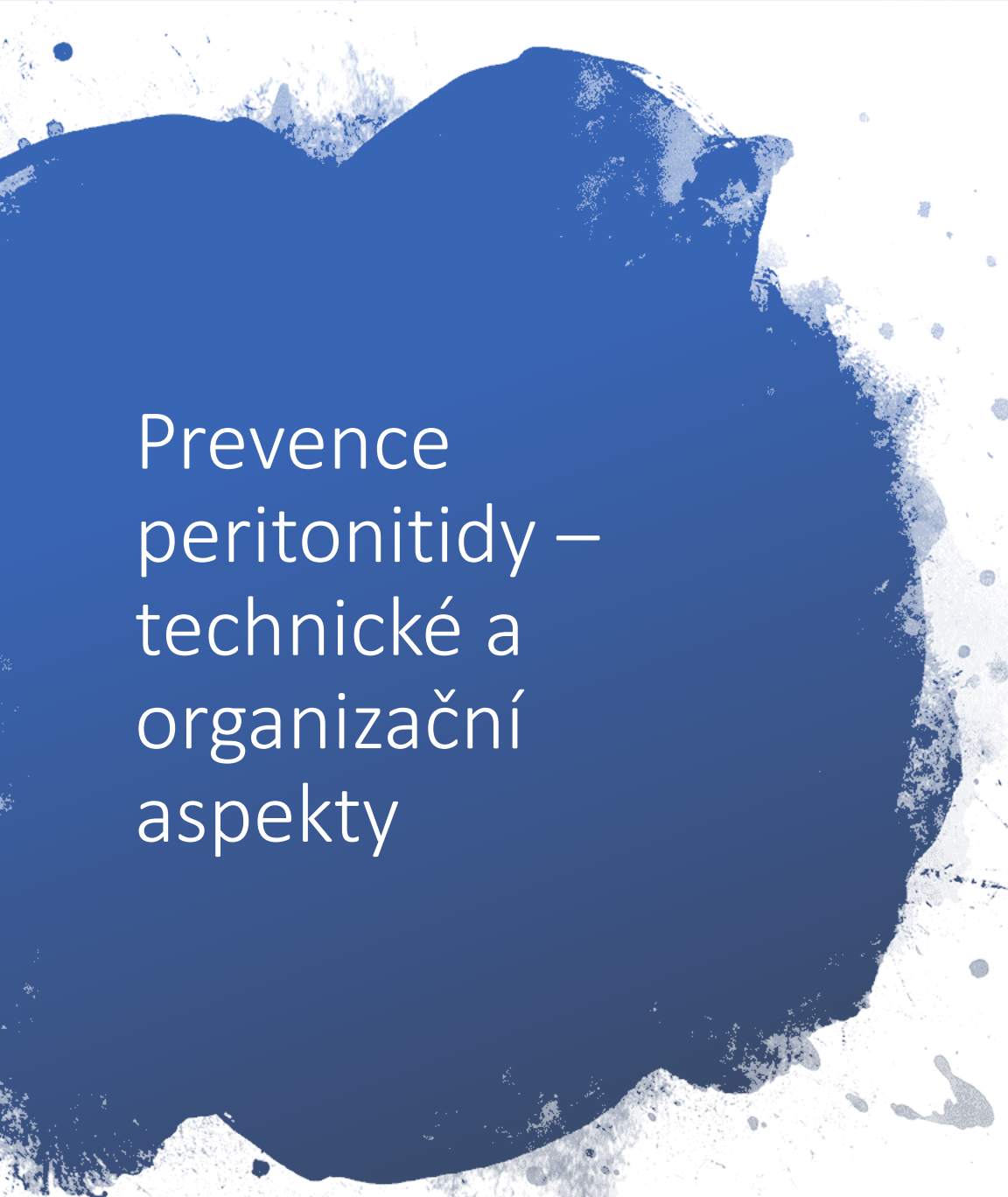
- G+ krytí, g- krytí, anaerobní krytí

Volba antibiotika – lokální zvyklosti, předpokládané riziko (chybí evidence)

- i.v., p.o.

Dávka antibiotika – nejméně tolik, kolik činí standardní účinná dávka

- Podat 1x bezprostředně před zákrokem



Prevence peritonitidy – technické a organizační aspekty

- Napojení typu „flush before fill“ u CAPD
- Důraz na kvalitní zaučení pacienta prováděné kvalifikovanou a zkušenou sestrou a zakončené přezkoušením pacienta
 - Metoda tréninku má velký vliv na riziko peritonitidy
 - Opakovaný trénink k utužení správné techniky

Prevence peritonitidy – péče o katetr

- Denní aplikace antibiotické masti (mupirocin nebo 0,1% gentamicin) na výstup katetru
 - V případě nosičství staph.aureus je možné aplikovat mupirocin intranazálně
- Výměna transfer-setu a podání ATB při narušení uzavřeného systému (rozpojení katetru, kontaminace vaku s roztokem)
 - Obvykle 2-denní p.o. léčba
- Razantní léčení infekce výstupu katetru nebo tunelu katetru
- Výměna katetru u relabující nebo recidivující peritonitidy

Prevence peritonitidy – další faktory

- Prevence a léčení gastrointestinálních a metabolických poruch – průjmu, zácpy, hypokalémie.
 - Pravidelné užívání laktulózy (??)
- Rizikovými faktory jsou též:
 - Hypalbuminémie, hypokalémie
 - Obezita
 - Deprese, ztráta motivace, PD proti vůli pacienta
 - Velká vzdálenost od dialyzačního centra
 - Přítomnost zvířat v místě provádění CAPD
 - Kouření

Příznaky peritonitidy

Klinické příznaky

- Bolest břicha a/nebo
- Zakalený roztok

Leukocyty v dialyzátu
>100/ul (náplň 2h)

- Polymorfonukleáry > 50%

Pozitivní kultivační
nález

Stačí 2 z příznaků

Není-li diagnóza
jasná, léčit jako
peritonitidu, dokud
není vyloučena

Iniciální léčba peritonitidy

Antibiotika zahájit po odběru vzorků na kultivaci a barvení

- Dialyzát vždy (čerstvý!)
- Hemokultury u těžkých případů

Antibiotika zahájit co nejdříve

Antibiotika podat intraperitoneálně, ponechat alespoň 6 hodin v peritoneální dutině

Empirická léčba

- G+ pokrytí = cefazolin nebo vankomycin
- G- pokrytí = cefalosporin III.generace nebo aminoglykosid

Léčba bolesti, Heparin i.p., Antimykotická profylaxe

Alternativní volba empirické léčby

- Závisí na lokálním výskytu ATB rezistence a dalších faktorech
- G+
 - Vankomycin spojen s nejvyšší celkovou úspěšností léčby
 - U cefazolinu je důležité dostatečné dávkování
- G-
 - Gentamicin, netilmicin, ceftazidim, cefepim, karbapenemy
 - Aminoglykosidy vhodné pro krátkodobou léčbu
 - Fluorochinolony možné dle lokální citlivosti (i.p. nebo p.o.), spíše na ústupu
- Možná je i monoterapie
 - Cefepim
 - Imipenem/cilastatin

Residual Kidney Function and Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis Treatment Outcomes.

Whitty R^{1,2}, Bargman JM³, Kiss A⁴, Dresser L^{2,5}, Lui P^{2,6}.

- Ve srovnání s anurickými pacienty měli nemocní se zbytkovou funkcí ledvin:
 - Vyšší riziko selhání léčby peritonitidy při PD
 - Vyšší riziko relabujících a rekurentní peritonitidy
 - Platí pro peritonitidu způsobenou g+ koky a kultivačně negativní

Table 4. Clinical outcomes among episodes of Gram-positive and culture-negative peritonitis

Urinary Creatinine Clearance, ml/min	n Participants (n Episodes)	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Treatment failure					
>5	17 (27)	2.52 (1.18 to 5.41)	0.02	6.80 (2.37 to 19.6)	<0.01
>0–5	10 (14)	1.39 (0.59 to 3.24)	0.45	2.87 (1.12 to 7.35)	0.03
0	17 (20)	1.0 (Reference)		1.0 (Reference)	
Relapse and recurrence					
>5	13 (17)	2.33 (0.94 to 5.78)	0.07	6.76 (1.90 to 23.8)	<0.01
>0–5	5 (8)	1.26 (0.40 to 3.95)	0.69	2.95 (0.90 to 9.62)	0.07
0	9 (12)	1.0 (Reference)		1.0 (Reference)	

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Table 4. Clinical outcomes among episodes of Gram-positive and culture-negative peritonitis

Způsob podání a dávka (1)

Intraperitoneální podání, není-li pacient v sepsi

- Intermitentní aplikace: ponechat nejméně 6 hodin v peritoneální dutině

Aminoglykosidy 1x denně po omezenou dobu (do výsledku kultivace a citlivosti)

- Měření sérové koncentrace pravděpodobně nemá velký význam

Vankomycin intermitentně (cca 2x týdně) s kontrolou sérové hladiny (neklesat pod 15 mg/l = vyšší než u jiných indikací)

- Účinnější při i.p. nebo i.v. aplikaci

Způsob podání a dávka (2)

Cefalosporiny 1x denně nebo do každé náplně

- Teoretická výhoda kontinuálního podávání, není evidence

Dávkovací doporučení jsou často postavena na slabé evidenci!

Vstřebávání antibiotik při i.p. aplikaci je variabilní

Farmakologické interakce a stabilita

Vankomycin, aminoglykosidy a cefalosporiny mohou být smíchány v jednom vaku (aplikace různými stříkačkami, inkompatibilní v malém objemu).

Penicilíny nesmí být smíchány ve vaku s aminoglykosidy (chemická inkompatibilita).

Stabilita antibiotik v roztoku

- Vankomycin 28 dnů při pokojové teplotě
- Gentamicin 14 dnů při pokojové teplotě
- Cefazolin 8 dnů při pokojové teplotě
- Ceftazidim 4 dny při pokojové teplotě

Automatizovaná PD

- Riziko poddávkování antibiotik v důsledku krátkých výměn, zejména u rychlých transportérů.
- Možno podávat antibiotika do dlouhé náplně s vědomím rizika.
 - Vankomycin intermitentně – účinnost pravděpodobně nezměněna u APD
- Možno přidávat antibiotika do každé náplně
 - Pravděpodobně nejbezpečnější přístup u cefalosporinů
- Možno převést dočasně na CAPD.
 - Riziko převodnění.

Typický předpis

- Odebrat vzorky dialyzátu:
 - 1 zkumavka na analýzu leukocytů, případně diferenciálu
 - 2 hemokultivační nádobky, do každé 10-20ml čerstvého roztoku na kultivaci
 - 1 zkumavka na molekulární detekci patogenů (ponechat stranou, zatím neodesílat)
- Odebrat stěry
 - Výstup katetru
 - Nos
- Zjistit alergie na léky
- 1-2 rychlé výměny (nízká koncentrace glukózy) v případě velké bolesti břicha

Typický předpis

- Připravit vak s antibiotiky (střední koncentrace glukózy), napustit do 1h od příchodu pacienta, ponechat 6h:
 - Vankomycin 1500mg (15-30 mg/kg)
 - Ceftazidim 1500mg
 - Heparin 500 j/litr roztoku (při fibrinových sraženinách či silně zakaleném vaku)
 - Mesocain 1% 10ml
- Dále provádět CAPD
- Za 24h podat další dávku ceftazidimu, vankomycin podle hladiny
- Předepsat flukonazol 100mg p.o. obden

Další léčebný postup

- Další postup dle mikrobiologického nálezu a klinického stavu
- Při převodnění použít silnější roztoky, kratší výměny nebo icodextrin
- Pátrat po „chirurgické příčině“ u smíšené flory
 - Operační revize břicha?
- Sledovat zákal dialyzátu a počty leukocytů denně
- Kultivačně negativní peritonitida
 - Dobrá odpověď na léčbu ... pokračovat jen s g+ krytím 2 týdny
 - Špatná odpověď na léčbu ... pátrat po etiologii, po 5 dnech odstranit katetr

Indikace k odstranění katetru

- U mykotické (a mykobakteriální?) peritonitidy
- zhoršuje-li se stav pacienta navzdory ATB léčbě,
- Nedojde-li ke zlepšení po 5 dnech adekvátní ATB léčby (refrakterní peritonitida)
- Je-li přítomna infekce tunelu nebo stejné agens na výstupu
- U relabujících, rekurentních, opakovaných peritonitid
 - Relabující – během 4 týdnů od ukončení ATB léčby, stejné agens
 - Rekurentní – během 4 týdnů od ukončení ATB léčby, jiné agens
 - Opakovaná – více než 4 týdnů od ukončení ATB léčby, stejné agens
- V některých případech, je-li dialyzát čistý, pod ATB krytím může být současně zaveden nový katetr (nikoliv refrakterní a mykotická peritonitida)

Celková doba adekvátní ATB léčby

- 3-4 týdny
 - Pseudomonas, stenotrophomonas (vždy dvojkombinace ATB)
- 3 týdny
 - Staph.aureus (přidat rifampicin 600mg 2x denně p.o. při slabém efektu léčby)
 - Enterokoky (vankomycin i.p. nebo amoxicilin p.o.)
 - G- tyče (dvojkombinace ATB při slabém efektu léčby?)
 - corynebacteria
- 2 týdny
 - Stafylokoky koaguláza-negativní
 - Ostatní streptokoky

[Kidney Blood Press Res.](#) 2017;42(5):837-843. doi: 10.1159/000484426. Epub 2017 Oct 27.

Treatment of Enterococcal Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients by Oral Amoxicillin or Intra-Peritoneal Vancomycin: a Retrospective Study.

[Szeto CC](#), [Ng JK](#), [Chow KM](#), [Kwan BC](#), [Kwong VW](#), [Law MC](#), [Leung CB](#), [Li PK](#).



I don't care what day it is.
Four hours is four hours.

PICTURE: LIGHERSIDEOFDIALYSIS.COM

Literatura:

- 1: Campbell D, Mudge DW, Craig JC, Johnson DW, Tong A, Strippoli GF. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 8;4:CD004679. doi: 10.1002/14651858.CD004679.pub3. Review. PubMed PMID: 28390069.
- 2: Langote A, Hiremath S, Ruzicka M, McCormick BB. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2017 Nov 10;12(11):e0187269. doi: 10.1371/journal.pone.0187269. eCollection 2017. PubMed PMID: 29125879; PubMed Central PMCID: PMC5681284.
- 3: Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 30;18(1):206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7. Review. PubMed PMID: 28666408; PubMed Central PMCID: PMC5493067.
- 4: Donderski R, Stróżecki P, Sulikowska B, Grajewska M, Miśkowicz I, Stefańska A, Siódmiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients. *Int Urol Nephrol.* 2017 Oct;49(10):1867-1873. doi: 10.1007/s11255-017-1655-2. Epub 2017 Jul 14. PubMed PMID: 28710615; PubMed Central PMCID: PMC5603618.
- 5: Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I – Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int.* 2015 Jul-Aug;35(4):379-87. doi: 10.3747/pdi.2014.00279. Review. PubMed PMID: 26228782; PubMed Central PMCID: PMC4520720.
- 6: Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part II – Management of Various Cardiovascular Complications. *Perit Dial Int.* 2015 Jul-Aug;35(4):388-96. doi: 10.3747/pdi.2014.00278. Review. PubMed PMID: 26228783; PubMed Central PMCID: PMC4520721.
- 7: Szeto CC, Li PK, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, Ito Y, Kazancioglu R, Moraes T, Van Esch S, Brown EA. ISPD Catheter-Related Infection Recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017 Mar-Apr;37(2):141-154. doi: 10.3747/pdi.2016.00120. Review. PubMed PMID: 28360365.
- 8: Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim YL, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016 Sep 10;36(5):481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078. Epub 2016 Jun 9. Review. Erratum in: *Perit Dial Int.* 2018 Jul-Aug;38(4):313. PubMed PMID: 27282851; PubMed Central PMCID: PMC5033625.
- 9: Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy.* 2017 Apr;37(4):412-419. doi: 10.1002/phar.1905. Epub 2017 Mar 10. PubMed PMID: 28117916.
- 10: Szeto CC, Ng JK, Chow KM, Kwan BC, Kwong VW, Law MC, Leung CB, Li PK. Treatment of Enterococcal Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients by Oral Amoxicillin or Intra-Peritoneal Vancomycin: a Retrospective Study. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(5):837-843. doi: 10.1159/000484426. Epub 2017 Oct 27. PubMed PMID: 29073597.
- 11: Wu HH, Li JJ, Weng CH, Lee CC, Chen YC, Chang MY, Fang JT, Hung CC, Yang CW, Tian YC. Prophylactic antibiotics for endoscopy-associated peritonitis in peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2013 Aug 1;8(8):e71532. doi: 10.1371/journal.pone.0071532. Print 2013. PubMed PMID: 23936514; PubMed Central PMCID: PMC3731321.
- 12: Burkart JM: Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis. Microbiology and therapy of peritonitis in peritoneal dialysis. Peritoneal catheter exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis in adults. Risk factors and prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. UpToDate, www.uptodate.com, 26.10.2018.
- 13: Pirkle JL: Evaluating patients for chronic peritoneal dialysis and selection of modality. UpToDate, www.uptodate.com, 26.10.2018.