

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

behandler. Der foreligger ikke større studier med sammenligning af rupturrisikoen ved brug af enten dinoprostol eller misoprostol, så reelt kan man ikke konkludere, at misoprostol i et forsigtigt regimen indebærer en større risiko for uterusruptur end dinoprostol. Hofmeyr konkluderer i sit *review*, at de spredte meddelelser om uterusruptur efter igangsætning med misoprostol giver anledning til bekymring, men at de randomiserede studier, der foreligger, ikke er store nok til, at man kan evaluere sikkert på sådanne sjældne begivenheder [6].

Indtil videre må vi tilslutte os DSOG's rekommandation om omhyggeligt at vurdere indikationen for igangsættelse efter tidligere sectio og så vidt muligt afvente spontan fødsel. Ved behov for cervikal modning anbefaler selskabet brug af det velkendte dinoprostol frem for misoprostol og anvendt under nøje observation af den gravide [1].

Når der er behov for igangsættelse af en fødsel, synes valget således at stå mellem en effektiv behandling med 10% risiko for hyperstimulation og en mindre effektiv behandling med øget risiko for et langvarigt forløb, instrumentel forløsning og sfinkterruptur. På den baggrund finder vi det etisk forsvarligt at foreslå et randomiseret studie, hvor 25 µg og 50 µg misoprostol sammenlignes med hensyn til fødselsoplevelse, idet denne faktor formentlig bliver den vigtigste. Der er i litteraturen endnu ikke rapporteret om studier, hvori man har implementeret denne faktor [6].

Det kunne også overvejes, om en dosering midt imellem 25 µg og 50 µg misoprostol er rationel. Det er desuden meget muligt, at en mere tvangfri anvendelse af tokolytika ved begyndende hyperstimulation kan reducere hyppigheden af egentlig hyperstimulation samt af sectio pga. foetus mortuus imminens.

Korrespondance: *Dorthe Munch Andresen*, Skovvænget 7, DK-8680 Ry.
E-mail: andresen@dadlnet.dk

Antaget: 8. februar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. www.dsog.dk/guidelines-Sandbjergmøder /dec 2005.
2. Shetty A, Livingstone I, Acharya S et al. Oral misoprostol (100 µg) versus vaginal misoprostol (25 µg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1103-6.
3. Meydanli MM, Caliskan E, Haberal A. Prediction of adverse outcome associated with vaginal misoprostol for labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:143-8.
4. Has R, Batukan C, Ermis H et al. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
5. Lokugamage AU, Forsyth SF, Sullivan KR et al. Dinoprostone versus misoprostol: a randomized study of nulliparous women undergoing induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:133-7.
6. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD000941. DOI: 10.1002/14651858.CD000941.
7. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM et al. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;89:909-12.
8. Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-45.
9. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 1):1551-9.
10. Nopdonrattakoon L. A comparison between intravaginal and oral misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol Res* 2003;29:87-91.
11. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1176-9.
12. Lin C, Raynor BD. Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarean section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1476-8.

Forebyggelse af peritonitis hos patienter i peritoneal dialyse

Afdelingslæge Per Ramløv Ivarsen,
overlæge Jens Kjølse Møller &
overlæge Johan Vestergaard Povlsen

Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, Nyremedicinsk
Afdeling C og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Ved udgangen af 2004 var 4.137 danskere i behandling for kronisk nyresvigt. Der var 1.649 patienter, som havde fungerende nyretransplantat, 624 patienter, der var i peritoneal dialyse (PD), og 1.864 patienter, der var i hæmodialyse [1].

Dialyserelaterede infektiøse komplikationer i forbindelse med PD omfatter peritonitis, *exit site*-infektioner og tunnelinfektioner. Peritonitis er den alvorligste komplikation i forbindelse med PD og forekommer med en hyppighed på en episode pr. 18-48 patientbehandlingsmåneder [2]. Peritonitis er den hyppigste årsag til morbiditet, indlæggelser, fjernelse/omlægning af PD-kateter og ophør med PD, og det er medvirkende til PD-patienters i forvejen høje mortalitet. Peritonitis må således fortsat regnes for peritonealdialysens akilleshæl. Siden modalitetens introduktion i 1960'erne er der publiceret flere end 9.000 referencer om dialyserelateret peritonitis [2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Potentielt vil en effektiv forebyggelse af peritonitis hos PD-patienter være en stor gevinst for den enkelte PD-patient i særdeleshed og for sundhedsøkonomien i almindelighed. Formålet for dette Cochrane-review [3] er at klarlægge evidensen for forskellige antimikrobielle interventioner for at forebygge infektiøse komplikationer hos patienter i PD.

Cochrane-analysen

Analysens formål var at evaluere fordele og ulemper af antimikrobielle interventioner for at forebygge peritonitis hos patienter i PD. Alle randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT) med børn og voksne i PD indgik i analysen.

Der blev foretaget sammenligninger mellem forskellige antimikrobielle interventioner eller mellem intervention og placebo/ingen intervention. Interventioner og effektmål fremgår af **Table 1**.

Søgestrategien bestod i elektronisk søgning i Cochranes egne registre, MEDLINE og pre-MEDLINE (1966-maj 2004), EMBASE (1988-maj 2004) og referencelister fra nefrologiske tekstbøger og oversigtsartikler. Ved den kombinerede søgning fandt man 382 artikler. Af disse blev 338 ekskluderet primært. Den hyppigste årsag til eksklusion var manglende randomisering, eller at den beskrevne intervention faldt uden for inklusionskriterierne. Af de resterende 44 artikler blev yderligere 21 ekskluderet efter evaluering af publikationernes fulde tekst. Cochrane-analysen er således gennemført på 23 publikationer, der omfattede 19 egnede studier med i alt 1.949 PD-patienter [3].

Cochrane-analysens resultater

Overordnet fandtes der ingen signifikant effekt på samlet mortalitet, mortalitet som følge af peritonitis, risiko for ophør med PD eller risiko for fjernelse/omlægning af PD-kateter. Ingen af de undersøgte interventioner resulterede i signifikante bivirkninger. Analysens resultater blev opstillet som otte forskellige sammenligninger, hvoraf de vigtigste kort refereres nedenfor.

Peroral antibiotikaprofylakse

I seks studier (315 patienter) blev patienterne randomiseret til peroral antibiotikaprofylakse eller placebo/ingen intervention. Der fandtes ingen signifikant effekt på peritonitisraten eller antallet af patienter med peritonitis, men et signifikant reduceret antal patienter med *exit site*- og tunnelinfektioner, selv om raten for samme ikke afveg signifikant mellem interventions- og kontrolgrupperne.

Nasal antibiotikaprofylakse

I to studier (282 patienter) blev patienterne randomiseret til nasal applikation af antibiotika eller placebo/ingen intervention. Der fandtes ingen signifikant effekt på peritonitisraten eller antallet af patienter med *exit site*- og tunnelinfektioner. I et studie (267 patienter med påvist *S. aureus*-bærertilstand i

Table 1. Interventioner og effektmål analyseret i Cochrane-analysen.

Interventioner
Peroral antibiotikaprofylakse – nasal antibiotikaprofylakse
Præoperativ intravenøs antibiotikaprofylakse ved anlæggelse af peritoneal dialyse-kateter
Vaccine mod <i>Staphylococcus aureus</i>
Lokal desinfektion ved <i>exit site</i>
Mikrobedræbende systemer til sammenkobling af slangesæt
Antimykotika
Effektmål
Død som følge af peritonitis
Død af alle årsager
Ophør med peritoneal dialyse på grund af peritonitis
Peritoneal dialyse-kateter-omlægning eller fjernelse
Antal af patienter med peritonitis
Rate af peritonitis (antal episoder divideret med antal patientmåneder på peritoneal dialyse)
Tid til første peritonitisepisode
Tilbagefald af peritonitis
Antal patienter med <i>exit site</i> - eller tunnelinfektion
Rate af <i>exit site</i> - og tunnelinfektioner
Bivirkninger af interventionen (nasal irritation, nysen, lokal kløe, hovedpine, diare, kvalme, opkast eller gulsot)

næsen) med nasal applikation af mupirocin administreret som fem dages behandling hver fjerde uge versus placebo fandtes en signifikant reduceret *exit site*- og tunnelinfektionsrate (men ingen reduktion i antallet af patienter med *exit site*- eller tunnelinfektioner) samt en signifikant reduktion af antallet af patienter med *S. aureus*-bærertilstand i næsen.

Præoperativ antibiotikaprofylakse

I fire studier (336 patienter) blev patienterne randomiseret til præoperativ intravenøs antibiotikaprofylakse eller til ingen intervention. Der fandtes en signifikant tidlig (<1 måned fra PD-kateter-anlæggelse) reduktion i antallet af patienter med peritonitis, men ikke i antallet af patienter med *exit site*- eller tunnelinfektioner. I observationsperioden efter en måned fandtes ingen signifikant effekt på nogen effektmål.

I et studie (254 PD-kateter-anlæggelser hos 221 patienter) blev patienterne randomiseret til præoperativ intravenøs vancomycin, cefazolin eller ingen intervention. Vancomycin fandtes at være signifikant bedre end cefazolin til forebyggelse af peritonitis de første 14 dage efter kateteranlæggelse.

Lokal desinfektion

I tre studier (335 patienter) blev patienterne randomiseret til lokal desinfektion af *exit site*, til ingen intervention eller til behandling med vand og sæbe. Der fandtes ingen signifikant reduktion af risikoen for peritonitis eller *exit site*- og tunnelinfektioner.

Andre interventioner

Der fandtes ingen signifikant reduktion af infektiøse komplikationer i forbindelse med PD ved test af et mikrobedræbende system til sammenkobling af slangesæt (Baxter UV-

Flash) eller ved anvendelse af en vaccine mod *S. aureus*. I et studie (397 patienter) fandtes en signifikant reduktion af risikoen for efterfølgende svampeperitonitis hos patienter, der var i antibiotisk behandling for bakteriel peritonitis ved anvendelse af peroral nystatin.

Cochrane-analysens diskussion

Cochrane-analysens forfattere påpeger i diskussionen korrekt, at: 1) i betragtning af den store betydning af PD-kateterrelaterede infektioner som hovedårsag til mortalitet, morbiditet, indlæggelser og ophør med PD blandt PD-patienter er

Abstract

Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients

GFM Strippoli, A Tong, D Johnson, FP Schena, JC Craig

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2
Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004679.pub2. This version first published online: 19 July 2004 in Issue 3, 2004.

Date of most recent substantive amendment: 1 May 2004.

This record should be cited as: Strippoli GFM, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004679. DOI: 10.1002/14651858.CD004679.pub2.*

Background

Peritoneal dialysis (PD) is used as substitutive treatment of renal function in a large proportion (15-50%) of the end-stage kidney disease (ESRD) population. The major limitation is peritonitis which leads to technique failure, hospitalisation and increased mortality. Oral, nasal, topical antibiotic prophylaxis, exit-site disinfectants and other antimicrobial interventions are used to prevent peritonitis.

Objectives

The objective of this systematic review of randomised controlled trials (RCTs) was to evaluate what evidence supports the use of different antimicrobial approaches to prevent peritonitis in PD.

Search strategy

The Cochrane CENTRAL Registry (issue 1, 2004), MEDLINE (1966-May 2003), EMBASE (1988-May 2003) and reference lists were searched for RCTs of antimicrobial agents in PD.

Selection criteria

Trials of the following agents were included: antibiotics by any route (oral, nasal, topical), exit-site disinfectants (chlorhexidine, povidone iodine, soap and water), vaccines, and ultraviolet germicidal devices.

Data collection and analysis

Two reviewers extracted data on the number of patients with

one or more episodes and rates of peritonitis and exit-site/tunnel infection, catheter removal, catheter replacement, technique failure, toxicity of antibiotic treatments, all-cause mortality. Statistical analyses were performed using the random effects model and the results expressed as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI).

Main results

Nineteen trials, enrolling 1949 patients met our inclusion criteria. Nasal mupirocin compared with placebo significantly reduced the exit-site and tunnel infection rate (one trial, 2716 patient months, RR 0.58, 95% CI 0.40 to 0.85) but not peritonitis rate (one trial, 2716 patient months, RR 0.84, 95% CI 0.44 to 1.60). Perioperative intravenous antibiotics compared with no treatment significantly reduced the risk of early peritonitis (four trials, 335 patients, RR 0.35, 95% CI 0.15 to 0.80) but not exit-site and tunnel infection (three trials, 114 patients, RR 0.32, 95% CI 0.02 to 4.81). No intervention reduced the risk of catheter removal or replacement.

Authors' conclusions

This review demonstrates that nasal mupirocin reduces exit-site/tunnel infection but not peritonitis. Preoperative intravenous prophylaxis reduces early peritonitis but not exit-site/tunnel infection. No other antimicrobial interventions have proven efficacy. Given the large number of patients on PD and the importance of peritonitis, the lack of adequately powered RCTs to inform decision making about strategies to prevent peritonitis is striking.

Plain language summary

The nasal antibiotic prophylactic mupirocin reduces exit-site/tunnel infection and preoperative intravenous antibiotic prophylaxis reduces early peritonitis in PD.

People with advanced kidney disease may be treated with peritoneal dialysis where a catheter is permanently inserted into the peritoneum (lining around abdominal contents) through the abdominal wall and sterile fluid is drained in and out a few times each day. The most common serious complication is infection of the peritoneum – peritonitis. This may be caused by bacteria accidentally being transferred from the catheter. This review found that nasal mupirocin reduces exit-site/tunnel infection but not peritonitis while preoperative intravenous antibiotic prophylaxis reduces early peritonitis but not exit-site/tunnel infection. More large scale trials are needed.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

der publiceret forbausende få randomiserede kontrollerede studier om dette emne, 2) de publicerede studier er med få undtagelser af mindre god kvalitet med inklusion af få patienter fulgt over kort tid, hvilket øger risikoen for statistiske type II-fejl. I de fleste studier er der ikke redegjort for randomiseringsproceduren, blinding af interventionen eller om data blev analyseret som *intention to treat* og 3) der er et stort behov for veldefinerede og velgennemførte studier på området.

Cochrane-analysens konklusioner

Eradikation med lokal mupirocin af bærertilstand med *S. aureus* i næsen reducerer effektivt raten af *exit site*- og tunnelinfektioner – formodentlig ved at reducere risikoen for tilbagefald hos højrisikopatienter, men reducerer ikke antallet af patienter med *exit site*- eller tunnelinfektioner og reducerer ikke risikoen for peritonitis eller kateterfjernelse.

Præ-operativ intravenøs antibiotikaproylakse før PD-kateter-anlæggelse forebygger effektivt tidlig (< 1 måned) postoperativ peritonitis, men ikke *exit site*- eller tunnelinfektioner.

Peroral nystatin til patienter i antibiotisk behandling for bakteriel peritonitis reducerer effektivt risikoen for efterfølgende svampeperitonitis.

Ingen andre interventioner (peroral antibiotikaproylakse, lokal desinfektion, ultraviolet lys eller antistafylokokvaccine) har vist sig at være effektive til forebyggelse af infektiøse komplikationer.

Forfatterens kommentarer

Hovedparten af de 23 publikationer, der indgår i Cochrane-analysen, er publiceret for mere end ti år siden. Meget har ændret sig gennem de seneste ti år, hvilket gør det vanskeligt at overføre analysens resultater direkte til dagens kliniske praksis. For det første er forekomsten af peritonitis blandt PD-patienter faldet meget, hvilket først og fremmest tilskrives bedre sammenkoblingsteknologi (indførelse af Y-system og brugen af dobbeltposer) [4] og indførelse af automatiseret PD. For det andet er det relative antal af infektiøse komplikationer forårsaget af koagulasenegative stafylokokker og gramnegative bakterier steget, mens antallet af *S. aureus*-infektioner er faldet [5]. For det tredje er PD-patienternes demografiske baggrund ændret væsentligt, specielt er der kommet flere ældre patienter med mange konkurrerende sygdomme, herunder diabetes mellitus.

Der er evidens for, at præoperativ intravenøs antibiotikaproylakse nedsætter risikoen for peritonitis i de første 2-4 uger efter anlæggelse af PD-kateter. International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) Guidelines [2] og European Best Practise Guidelines (EBPG) for Peritoneal Dialysis [6] anbefaler samstemmende, at der anvendes profylakse med et første-generationcefalosporin eller vancomycin. I et enkelt randomiseret studie (221 patienter) har man påvist, at vancomycin i denne sammenhæng er bedre end cephazolin. Kun på et ud af

12 danske PD-centre anvendte man antibiotikaproylakse ved anlæggelse af PD-katetre i 2003. På baggrund af lokale analyser af årsager til og hyppighed af tidlig peritonitis efter anlæggelse af PD-kateter anbefales det derfor at overveje, om der ikke er indikation for at indføre profylaktisk vancomycin (1 g givet intravenøst) præoperativt.

Efter Cochrane-analysens afslutning er der publiceret et randomiseret, dobbeltblindet studie [7], hvori det blev påvist, at daglig lokal applikation af gentamicin omkring *exit site* signifikant reducerede antallet af kateterrelaterede infektioner og peritonitis forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* og andre gramnegative bakterier, og samtidig viste det sig at være lige så effektiv som daglig lokal applikation af mupirocin omkring *exit site* til reduktion af antallet af infektioner forårsaget af *S. aureus*. EBPG anbefaler daglig brug af mupirocin eller gentamicin omkring *exit site* til alle patienter [6]. ISPD anbefaler, at man på hvert enkelt PD-center på baggrund af en løbende registrering og analyse af forekomsten og årsagerne til PD-relaterede infektioner skal indføre relevante forholdsregler [2]. Denne artikels forfattere anbefaler, at der i udvalgte tilfælde kan anvendes intranasal/lokal applikation af mupirocin eller lokal applikation af gentamicin til risikopatienter (immunsupprimerede patienter og patienter med diabetes mellitus, gentagne *exit site*-infektioner eller *S. aureus*-bærertilstand i næsen). Forebyggende lokal desinfektion anbefales ikke.

Forekomsten af sekundærsvampeperitonitis efter bakteriel peritonitis er så sjælden i Danmark, at det ikke retfærdiggør profylaktisk anvendelse af peroral nystatin under antibiotisk behandling af bakteriel peritonitis. I studiet (397 patienter) var der en påfaldende høj forekomst af sekundærsvampeperitonitis (8,5%) i kontrolarmen.

Der er fortsat et stort behov for veldefinerede og velgennemførte studier på området.

Korrespondance: Johan Vestergaard Povlsen, Nyremedicinsk Afdeling C, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: vj@sk.sks.aaa.dk

Antaget: 3. april 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Landsregister for patienter i aktiv behandling for kronisk nyresvigt. Rapport for Danmark 2004. Dansk Nefrologisk Selskab. www.nephrology.dk/ marts 2006.
2. Piraino B, Bailie GR, Bernadini J et al. ISPD Guidelines/Recommendations. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25:107-31.
3. Strippoli GFM, Tong A, Johnson D et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; CD004679.
4. Daly CD, Cambell MK, MacLod AM et al. Do the Y-set and double-bag system reduce the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:341-7.
5. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Rosales M et al. Incidence and clinical significance of nasal and pericatheter colonization by Gram-negative bacteria among patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:118-22.
6. The EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European Best Practise Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(suppl 9).
7. Bernadini J, Bender F, Florio T et al. Randomized double blinded trial of antibiotic exit site cream for the prevention of exit site infections in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:539-45.