

Der trübe Beutel – immer Peritonitis ?

Posterstein am 16.09.2010

Marcus Hiß

Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen



Medizinische Hochschule
Hannover



Medizinische Hochschule
Hannover

Herr A. 77 Jahre, 185cm, 90kg

- Aufnahme bei akut auf chronischem Nierenversagen mit Überwässerung, Hyperkaliämie, metabolischer Azidose
- Vorgeschichte:
 - Z.n. Herz-Transplantation
 - Herzinsuffizienz NYHA III
 - rezidivierend rechts-führende kardiale Dekompensationen
 - Diabetes Mellitus Typ II
 - arterielle Hypertonie
 - Z.n. TVT und Lungenembolie

Herr A. 77 Jahre

Verlauf

PD-Katheteranlage

intraoperativ trüber Aszites → V.a. Peritonitis

Abstriche entnommen (Mikrobiologie)

PD-Katheter implantiert

Herr A. 77 Jahre

Diagnostik

Tag 0 PD-Katheteranlage
2ml trüber Aszites mit Spritze gewonnen
~~Leuko 1.9/ μ l~~

Tag 1 ~~Leuko 1.6/ μ l~~

Tag 2 ~~Leuko 0.2/ μ l~~
Mikroskopie (Cytospin):
kernhaltige Zellen 0.2/ μ l:
90% Mesothelzellen
10% Granulozyten
keine Bakterien

Herr A. 77 Jahre

Diagnostik

aus dem Aszites:

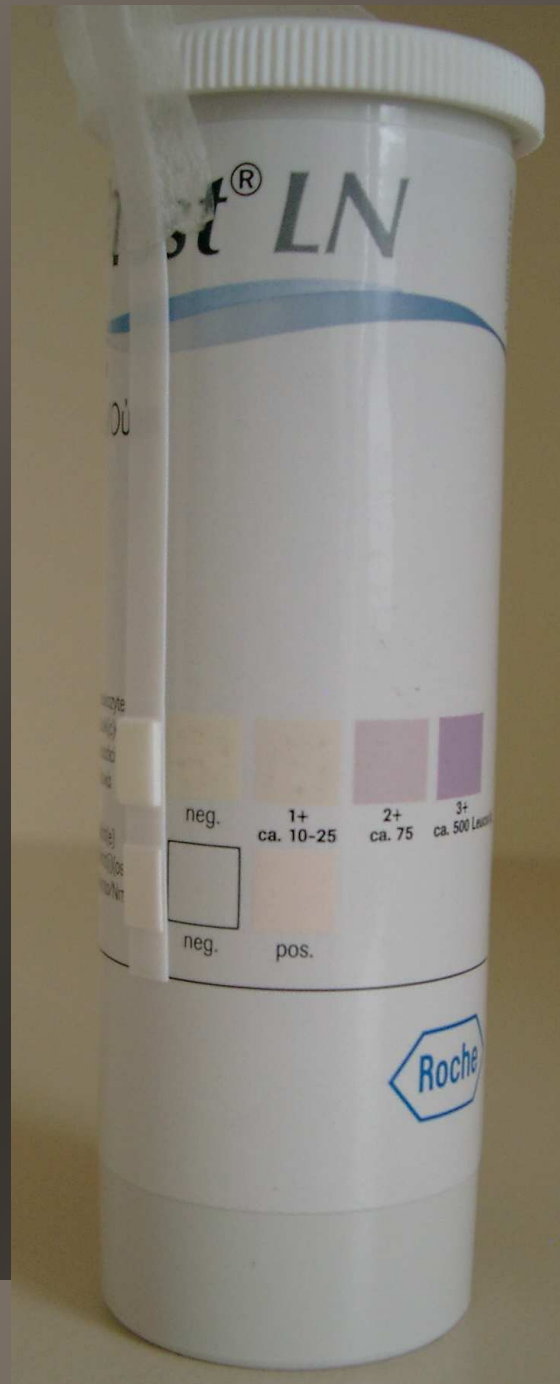
Triglyceride 3.37 mmol/l = 295 mg/dl

Diagnose: chylöser, mesothelialer Aszites
keine Peritonitis

DIALYSAT STIXEN !!!

Leukozyten neg

Nitrit neg



Klinische Untersuchung:
Abdomen ohne Druck-
oder Loslassschmerz

Mikroskopie mit zellarmem,
lymphozytärem Befund

chylöses Dialysat

Triglyceride >200mg/dl (2.26mmol/l)

(Ramos R. Perit Dial Int 2006)

Triglyceride >110mg/dl (1.24mmol/l)

(Kjeldsberg C. ASCP Press 1993)

Inzidenz 0.5%

(Garcia Falcon T. Adv Peri Dial 1994)

chylöses Dialysat bei

- Verletzung oder Obstruktion von Lymphgefäßen
- Malignome (insbesondere Lymphome)
- Leberzirrhose
- Tuberkulose
- Filariasis
- Pankreatitis
- Perikarditis konstriktiva
- Trauma
- Sarkoidose
- primäre lymphatische Hyperplasie
- Klippel-Trinaunay-Syndrom *Cheung CK. Perit Dial Int 2008*
- Calcium-Antagonisten *(Yoshimoto K. Clin Nephrol 1998,
Topal C et al. Nephrol Dial Transplant 2006)*
- Nephrotisches Syndrom *(Kato A. Nephron 2001)*

Therapie des chylösen Dialysats

- abwarten
(häufig spontan sistierend)
- fettarme Kost mit mittelkettigen Triglyceriden
(reduziert Produktion und Fluss der Lymphe)
(Kumar J. Padiatric Nephrol 2008)
- Somatostatin
(verringert die enterale Fettabsorption)
(Collard JM. Chest 2000)

European Best Practice Guidelines

die Peritonitisrate in einem Zentrum
sollte
geringer als 1 Peritonitis in 24 Patientenmonaten sein

ERA-EDTA. NDT 2005

klinische Symptome der Peritonitis

- Bauchschmerzen (Erschütterungsschmerz)
- trübes Dialysat
- Fieber / Schüttelfrost
- Erbrechen
- Diarrhoe
- Obstipation (paralytischer Ileus)
- Ultrafiltrationsverlust / -versagen

Infektionswege

- intraluminal (manuelle Kontamination, Materialfehler)
- periluminal (Exit site-, Tunnel-, Cuff-Infektion)
- transluminal (Appendizitis, Colitis, Cholezystitis, Adnexitis)
- hämatogen?

Anamnese erheben (Kontamination, Diarrhoen?)

Die Peritonitis

ist primär eine lokale Infektion und keine Sepsis

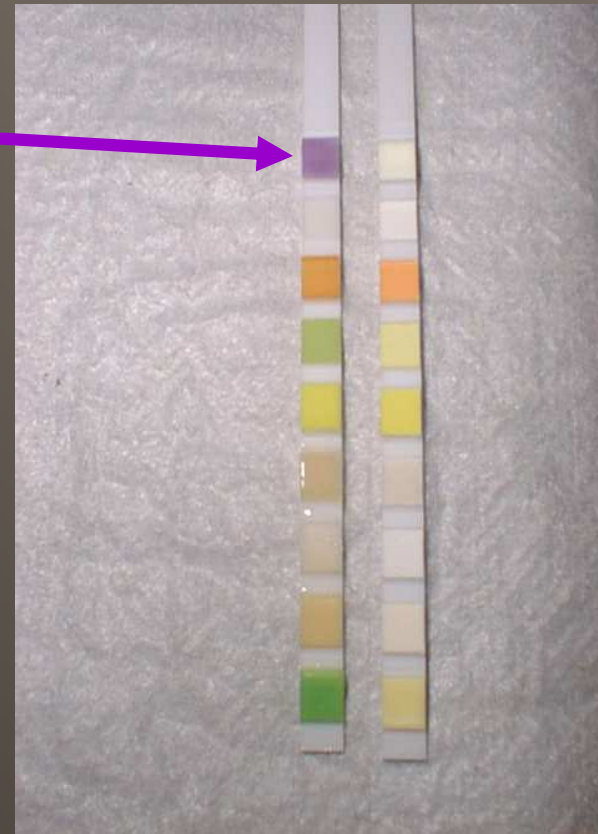
Peritonitis-Diagnostik

- makroskopischer Befund (trübes Dialysat?)
- Beutelwechsel bei CAPD
(letzten Beutel mitbringen lassen)
- bei NIPD Bauch zu Hause füllen lassen
(reduziert häufig Beschwerden)
- bei leerem Bauch, Dialysateinlauf in der Ambulanz,
Beutel mindestens 30 Minuten bis 2h (?) verweilen lassen,
danach Auslauf zur Diagnostik

Leukozyten-Stix klärt trübes Dialysat

Stix für Leukozyten 3fach pos

pathologischer Befund bei
mehr als 100 Leukozyten/ μ l,
entspricht 1fach positiv



Peritonitis Diagnostik

- Zellzahl (pathologisch >100 Leukozyten/ μl)
- Zelldifferenzierung ($>50\%$ Granulozyten/ μl)
- Direktpräparat mit gram-Färbung (ankündigen)
- Kultur, aerob und anaerob (RS Labor)
- Blutbild und CRP
- Exit site ansehen (ggf. Abstrich)
- Tunnelinspektion, -palpation, ggf. Sonographie

Erregerspektrum

Gram-positive Bakterien	67 %
Koag. neg. Staph, Staph. aureus, Streptokokken, Enterokokken	
Gram-negative Bakterien	28 %
E.coli, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Serratia, Enterobacter	
Anaerobier	2,5%
Pilze	2,5%
Kein Keimnachweis	<20 %

Troidle L. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006

Peritonitis

Konsequenzen

Therapieerfolg → PD	ca. 80 %
Katheterverlust → HD	10-15 %
versterben	ca. 6 %

Pilz- und gram-negative Peritonitis haben eine schlechtere Prognose als gram-pos Peritonitis

Troidle L. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006

kalkulierte antibiotische Therapie

- Kontamination erinnerlich?
- Exit site- oder Tunnelinfektion?
- junger oder alter Patient?
- Gastroenteritis / Obstipation?
- ist eine Divertikulose bekannt?
- gibt es bereits mikrobiologische Vorbefunde?

intraperitoneale Antibiotika-Gabe

Vancomycin i.p.

oder

1-Generations-Cephalosporin (z.B. Cefazolin) i.p.

plus

3-Generations-Cephalosporine

(z.B. Ceftazidim oder Cefepime, oder Carbapenem) i.p.

oder

Aminoglykosid i.p.

bei Cephalosporin-Allergie Aztreonam

ISPD Guidelines 2005

Antibiotikatherapie (eigenes Regime)

- Vancomycin 1.5-2g + Gentamycin 2-3mg/kg KG intraperitoneal + 5000 IE Heparin (nach Klinik für 1 bis 3 Tage)
- Vancomycin-Spiegel nach 3-5 Tagen bestimmen, dann erneut Vancomycin 1-1.5g i.p.
- Gentamycin-Spiegel nach 2 Tagen bestimmen, dann 40-80mg i.p. tgl./alle 2 Tage (max 14 Tage)
- bei V.a. gram-negative Bakterien (Diarrhoen?)
Ceftriaxon 2g 1x tgl. i.p. oder Ciprofloxacin 200mg 2x tgl. i.v.

übliche/möglich antibiotische Therapien

Cefazolin + Ceftazidim

Cefazolin + Gentamycin

Cefazolin + Ciprofloxacin

Cefazolin + Ceftriaxon

Vancomycin + Gentamycin

Vancomycin + Ciprofloxacin

Vancomycin + Ceftazidim

Vancomycin + Meropenem

...

...

Peritonitis

Antibiotikatherapie

- Umstellung der antibiotischen Therapie nach Keim und Antibiogramm
- bei negativer Kultur antibiotische Therapie mindestens 14 Tage fortsetzen

Peritonitis, praktisches Vorgehen

- umgehende intraperitoneale (intravenöse) Antibiotikagabe
(CAVE Antibiotika-Kombinationen in einem Beutel)
- Verweilzeit, Beutel + Antibiotikum, von mindestens 4 Stunden
(erreicht systemische Wirkspiegel)
- eventuell 5.000-10.000 IE Heparin i.p.
- Dialysat-Umsatz steigern (?)
- bei UF-Verlust Glucosekonzentration steigern

supportive Maßnahmen

- in Abhängigkeit vom klinischen Zustand
ambulante (90% möglich) oder stationäre Behandlung
- Analgetika (z.B. Metamizol)
- gegebenenfalls Parenteralisierung (paralytischer Ileus)?
- Stuhlregulierung

Faktoren, die den Erfolg einer Peritonitisbehandlung beeinflussen

- Datensuche 2/05 nach kontrollierten Studien
- gefunden wurden 36 Studien mit 2089 PD-Patienten
- es konnte kein überlegenes Antibiotikum oder eine antibiotische Kombination identifiziert werden (30)
- gleiches primäres Ansprechen und Rezidivrate von Glykopeptiden oder 1-Generations Cephalosporinen
- Glykopeptide waren eher kurativ (3 Studien mit 370 Patienten)

Wiggins KJ et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008

Faktoren die den Erfolg einer Peritonitisbehandlung beeinflussen

- i.p.-Antibiotika waren besser als i.v.-Antibiotika
(1 Studie mit 75 Pat.)
- kein Unterschied zwischen
kontinuierlicher oder intermittierender Antibiotikagabe
- bei Rezidiv- oder persistierende Peritonitis war
die Katheterexplantation oder Re-Implantation
dem Einsatz von Urokinase überlegen (1 Studie mit 37 Patienten)

Wiggins KJ et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008

Pilzperitonitis

Retrospektive Analyse in Reading, UK '99-'03

- 18 Patienten mit Pilzperitonitis (15 CAPD, 3 APD)
- alle Patienten erhielten eine antimykotische Therapie
- 2 Patienten (11%) verstarben mit PD-Katheter in situ
- 1 Patient verstarb nach Dialyse-Stop
- 15 Patienten wechselten zur HD
- 15 (83%) von 18 Patienten hatten innerhalb von 4 Wochen vor der Pilzperitonitis Antibiotika bei bakterieller Peritonitis erhalten

Das R. Adv Perit Dial 2006

Pilzperitonitis

- sofortige Entfernung des „Fremdmaterials“ PD-Katheter

Das R. Adv Perit Dial 2006

- umgehend antimykotische Therapie mit

- Amphotericin B + Flucytosin bis zum Erhalt der Kultur

- (Caspofungin, Fluconazole, Voriconazole für Amphotericin B möglich)

- Flucytosin 1g 1x tgl. oder Fluconazole 100-200mg 1x tgl.

- für mindestens 10 Tage nach der PD-Katheterentfernung

ISPD Guidelines 2005

Bei Verdacht dringend Direktpräparat anfordern!

erneute CAPD nach Pilzperitonitis?

13 Pilzperitonitiden (Candida sp.) in 13 Pat. 1/00-4/05

Therapie mit

- Amphotericin B 0.75-1.0 mg/kgKG/d i.v. plus
- Flucytosin (Ancotil®) 1g/d oral

2 Pat. (15.4%) verstarben

11 Pat. (84.6%) mit klarem Dialysat nach 13 Tagen

9 Pat. mit Re-Katheterimplantation nach 27 Tagen

PD wieder nach 31 Tagen antimykotischer Therapie

Wong PN et al. PDI. 2008

Peritonitis-Rezidiv

- innerhalb von 4 Wochen nach 1. Peritonitis
mit dem gleichen Keim oder ohne Keimnachweis
- 25-50.000 E Urokinase i.p. (Biofilm?)
- erneutes PD-Training
- beim 2. Peritonitis-Rezidiv → PD-Katheterentfernung

Peritonitis – Erreger und Antibiotikum

Einzelberichte:

Corynebacterium ulcerans – Ampicillin/Sulbactam

Kymura Y et al. Clin Exp Nephrol 2010

Haemophilus influenzae

Unal A et al. Mikorbiyol Bul 2009

peritoneale Tuberkulose

Tbc-Risiko in TNI-Patienten 10fach erhöht
peritoneale Beteiligung in 6%

Li PK et al Am J Kidney Dis 2002

initial neutrophile, dann lymphozytäre Peritonitis
Mykobakterien-Diagnostik dauert lange (bei Verdacht PCR)

Ursache des „sterilen“ trüben Beutels

- in bis zu 45% durch technische Mängel bei der Probengewinnung und
- in bis zu 26% durch eine vorherige, innerhalb von 30 Tagen, antibiotische Therapie

Szeto CC et al. Am J Kidney Dis 2003

Frau B. 37 Jahre

04/01 TNI unklarer Genese, PD bis

11/04 NTx, Entlassung an Tag 9, Kreatinin 117 $\mu\text{mol/l}$

12/04 Wiederaufnahme an Tag 30 mit seit 6 Tagen

- stechende diffuse Bauchschmerzen, besonders in der Nacht
- trübes, leicht blutiges Dialysat: Leuko-Stix 2xpos, Leuko 0.6/ μl
- Gyn, Sono, Urin und Exit site unauffällig
- Labor CRP normal, B-Leuko 2.0/ μl , CMVpp65 neg
- antibiotische Therapie mit Piperacillin i.v.
- Mikrobiologie ohne Keimnachweis
- Zytologie: starker granulozytärer, peritonealer Erguss

Meier M et al. NDT 2005

Frau B. 37 Jahre

Tag 33 weiterhin diffuse Bauchschmerzen

B-Leuko 1.3/ μ l

CMV DNA im Dialysat >25.000.000 Kopien/ml

CMV pp65 im Blut mit 122 von 400.000 Leukos

erfolgreiche Therapie mit Cymeven (Gancyclovir) i.v.

Diagnose: CMV-Peritonitis

Meier M et al. NDT 2005

virale Peritonitis

- Herpes simplex (HSV2) bei Genitalulcus
- Cytomegalie (CMV) nach Nieren-Tx
- Herpes simplex (HSV1) mit Perforation
- ⋮
- Herpes simplex (HSV) erster Fallbericht
- ⋮

Literatur

Liesker J et al Clin Nephrol 2006

Meier M et al NDT 2005

Katsivas T et al Clin Infect Dis 2004

Yakulis R et al Clin Infect Dis 1999

vermutete Virusinfekte innerhalb der bis zu 20% sterilen Peritonitiden

Eine virale Peritonitis ist sehr selten – bei steriler Peritonitis dran denken

Eosinophile Peritonitis

Definition

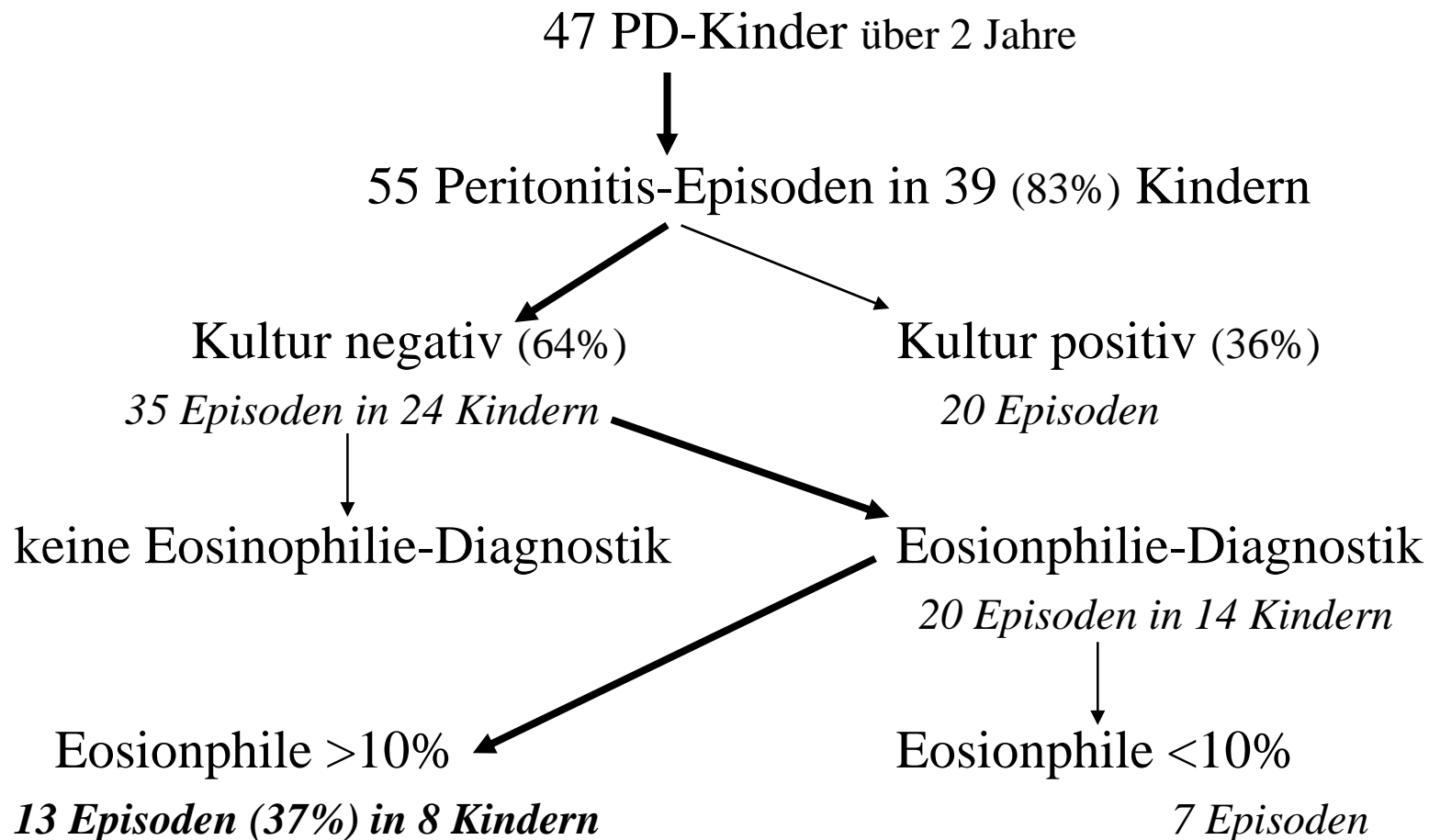
Hypersensitive Antwort des Peritoneums auf einen Fremdkörper oder eine fremde Substanz mit trübem Dialysat:

Komponenten des Dialysesystems wie Schläuche oder Beutel, Luft im Peritoneum, das Dialysat selbst, i.p. verabreichte Medikament z.B. Antibiotika.

Problem bei der Diagnostik: üblicherweise werden nur die kernhaltigen Zellen gezählt, aber nicht differenziert!

Eosinophile Peritonitis

Pädiatrie



Quinlan C et al. *Pediat Nephrol* 2010

8 Kinder mit 13 Episoden einer eosinophilen Peritonitis

5 Episoden ohne Symptome

5 Episoden nach chirurgischen Eingriffen

3 Episoden bei fieberhafter Gastroenteritis

Leukos im Dialysat 200-9.680/ μ l

davon Eosinophile in Prozent (ohne Rezidive):

13, 50, 60, 61, 69, 75, 77, 88, >90, 92 %

Quinlan C et al. Pediat Nephrol 2010

Eosinophile Peritonitis

möglich bei

- trübem Auslauf (ohne) abdominelle Beschwerden oder Fieber
- Leukozyten $>100/\mu\text{l}$ im Dialysat
- negativer Gram-Färbung im Direktpräparat
- Kultur ohne Keimnachweis innerhalb von 48h

Diagnostik aus 50ml Dialysat nach einer mindestens zweistündigen Verweilzeit zum mikroskopischen Differentialblutbild

Die eosinophile Peritonitis

- ist unterdiagnostiziert
- tritt meist innerhalb der ersten 4 Wochen nach PD-Katheterimplantation auf
- besteht bei >100 Eosinophilen/ μl im Dialysat oder bei $>10\%$ der Leukozyten, dann aber ≥ 40 Eos/ μl
- führt häufig zu unnötiger Antibiotikatherapie
- ist harmlos
- ist häufig spontan sistierend
- ist gelegentlich rezidivierend
- wird mit einer Inzidenz von circa 4.4% angegeben

Jo YI et al. Korean J Nephrol 2003

Oh SY et al. Korean J Intern Med 2004

Ausbruch einer akuten chemischen Peritonitis im Iran

20 Patienten mit Gram und Kultur negativer Peritonitis,
davon 19 mit trübem Beutel und 13 mit abd. Schmerzen

Alle erhielten CAPD-Beutel der selben Chargennummer:

- im Dialysat 520 (100-1600) Leuko/ μ l
65% (14-98) Granulo/ μ l
- führte zum passageren Anstieg der D/P-Ratio für Kreatinin,
von 0.55 ± 0.1 auf 0.77 ± 0.07 $p=0.036$

Nouri Majalan N et al. Perit Dial Int 2010

Ursache des sterilen „trüben Beutels“

durch Zellen (erhöhte Neutrophile)

- atypische Infekte (Mykobakterien, Pilze)
- intraperitoneale Erkrankungen (Appendizitis, Cholezystitis, Dünndarminkarzeration, mesenteriale Ischämie, sterile Abszessruptur)
- retroperitoneale Erkrankungen (Pankreatitis, Milzinfarkt*, Abszess, NCC)
- Medikamente (Ampho B, Vancomycin)
- Kontamination der PD-Lösung (Endotoxine, Acetaldehyd)

**Yang CC et al. Clin Nephrol 2007*

De Freitas DG et al. Perit Dial Int 2005

Ursache des sterilen „trüben Beutels“

durch Zellen (erhöhte Eosinophile)

- allergische Reaktion (Schlauchsysteme, Beutel, Lösung)
- Luft intraperitoneal
- Medikamente (Vanco, Genta, Streptokinase, Cephalosporine)
- nach Peritonitis
- Infektionen (Pilze, Parasiten)
- retrograde Menstruation

De Freitas DG et al. Perit Dial Int 2005

Ursache des sterilen „trüben Beutels“

durch Zellen (erhöhte Monozyten)

- Icodextrin
- Mykobakterien
- mit eosinophiler Peritonits

durch Zellen (erhöhte Erythrozyten)

- Hämatoperitoneum
- peritoneale Adhäsionen
- retrograde Menstruation
- körperliche Aktivität
- Ovulation
- Katheter Trauma
- Zystenruptur (Ovarien oder Leber)

De Freitas DG et al. Perit Dial Int 2005

Ursache des sterilen „trüben Beutels“

durch Zellen (maligne Zellen)

- Lymphome
- peritoneale Metastasen (Adenoca)

nicht durch Zellen:

- Fibrin (nach Peritonitis, bei PD-Beginn)
- Triglyceride (akute Pankreatitis, Malignome, Katheter bedingtes Trauma, V.cava superior Syndrom
Medikamente wie Calcium-Antagonisten)

De Freitas DG et al. Perit Dial Int 2005

Anforderung: Bestimmung der Zellzahl im Dialysat

ist nicht ausreichend!

Hier wird im Automaten nur die Anzahl der kernhaltige Zellen gemessen.

Keine Unterscheidung von

- Mesothelzellen
- Makrophagen
- Lymphozyten
- Graunulozyten
eosinophile Granulozyten u.s.w.

Anforderung: Zelldifferenzierung im Dialysat

durch Flowcytometrie **ist nicht ausreichend**

Hier wird im Automaten nur die Anzahl der kernhaltige Zellen gemessen und am Bildschirm anhand ihrer Färbung abgelesen.

Keine Unterscheidung von

- Mesothelzellen
- Makrophagen
- Lymphozyten
- Graunulozyten
eosinophile Granulozyten
u.s.w.

Nur Angabe von Zellen mit den Oberflächenmerkmalen CD14 und CD45

Die prozentuale Summe von

- Granulozyten
 - Lymphozyten
 - Makrophagen
- ergibt immer 100%

Anforderung der Zellzahl und einer

mikroskopischen Zelldifferenzierung

- nativ

oder durch

- Cytospin

mit

Mikroskopie durch MTA oder Arzt

Das Material muss möglichst zeitnah untersucht werden,
da die Zellen in der Glucoselösung zerstört werden könnten.

Zusammenfassung „der trübe Beutel“

- nicht jeder „trübe Beutel“ ist eine Peritonitis
- bei fehlendem Keimnachweis (<20%) an eosinophile Peritonitis denken und mikroskopische Zelldifferenzierung anfordern
- bei „milchigem“ Dialysat an chylösen oder Fibrin-haltigen Aszites denken, Triglyceride und Fibrin bestimmen
- bei der Routine-Dialysat-Diagnostik standardisiertes Vorgehen mit dem zuständigen Mikrobiologen und mit dem zuständigen Labormediziner/Hämatologen besprechen
- das Zeitfenster zwischen Probenabnahme und Analyse optimieren

Der trübe Beutel – nicht immer eine Peritonitis !

Posterstein am 16.09.2010

Marcus Hiß

Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen



Medizinische Hochschule
Hannover



Medizinische Hochschule
Hannover