

Multidisziplinärer Behandlungsansatz erforderlich

# Seltener Fall von Peritonitis mit *Mycobacterium fortuitum* unter Peritonealdialyse

Michele Bedulli<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Dr. med. Nora Schwotzer<sup>b</sup>; Dr. med. Georges Halabi<sup>b</sup>; Dr. med. Katia Jatton<sup>c</sup>; Dr. med. Guy Prod'homme<sup>c</sup>; Dr. med. Antonios Kritikos<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Hôpital régional de Lugano; <sup>b</sup> Service de néphrologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne;

<sup>c</sup> Institut de microbiologie, CHUV, Lausanne; <sup>d</sup> Service des maladies infectieuses, CHUV, Lausanne

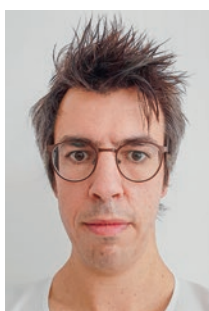
## Hintergrund

Die Peritonealdialyse ist neben der Hämodialyse eine der extrarenalen Blutreinigungsmethoden (Nierenersatzverfahren), die Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz angeboten wird. Bei dieser Technik findet ein Konzentrationsgradienten-gesteuerter Stoffaustausch über eine semipermeable Membran – in diesem Falle das Peritoneum – statt, um harnpflichtige Substanzen zu eliminieren. Trotz der Vorteile der Peritonealdialyse, darunter die längere Erhaltung der residuellen Nierenfunktion, die Patientenautonomie und die geringeren Kosten, wird diese Form der Nierenersatztherapie in der Schweiz bei weniger als 10% der Personen mit terminaler Niereninsuffizienz angewendet [1]. Gleichwohl sollte diese sichere und effiziente Methode diskutiert und allen dafür in Betracht kommenden Patientinnen und Patienten in gleicher Weise wie die Hämodialyse angeboten werden [1, 2]. Die meistgefürchtete Komplikation der Peritonealdialyse ist die infektiöse Peritonitis – die Kenntnis der Prinzipien ihrer Diagnostik und Therapie ist wichtig, um die Unversehrtheit der Peritonealmembran so lange wie möglich zu erhalten und den Schritt zur Hämodialyse zu vermeiden.

## Fallbericht

### Anamnese

Ein 80-jähriger Patient stellt sich mit über sieben Tage entwickelten diffusen abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und einem Status subfebrilis auf dem Notfall vor. Ein paroxysmales Vorhofflimmern, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung bei Status nach Nikotinabusus und eine chronische terminale Niereninsuffizienz unklaren Ursprungs sind vorbekannt. Seit neun Monaten erhält der Patient eine Peritonealdialyse.



Michele Bedulli

## Status und Zusatzuntersuchungen

Pathologisch veränderte Vitalparameter mit einer Tachykardie von 105 Schlägen/min und 38,4 °C Fieber. Bei der abdominellen Palpation fällt eine generalisierte Abwehrspannung auf. Sonstige körperliche Untersuchung ohne Besonderheiten. Im Labor zeigt sich ein Entzündungssyndrom (Leukozyten 14 G/l, CRP 399 mg/l).

## Diagnostik

Aufgrund der Klinik (abdominelle Schmerzen und Status febrilis) besteht der Verdacht auf eine Peritonitis im Zusammenhang mit der Peritonealdialyse. Bestätigt wird dieser durch die Entnahme intraperitonealer Flüssigkeit, die eitrig imponiert und in der zytologischen Untersuchung eine Leukozytose von 3,9 G/l aufweist, davon 93% polymorphkernige Leukozyten (Tab. 1).

Die direkte Untersuchung der peritonealen Flüssigkeit zeigt grampositive Bakterien (Abb. 1), die in der Ziehl-Neelsen-Färbung als säurefeste Bakterien identifiziert werden (Abb. 2).

Die Blutkulturen und Kulturen der intraperitonealen Flüssigkeit werden vier Tage nach Inkubation positiv für *Mycobacterium fortuitum*.

## Behandlung und Verlauf

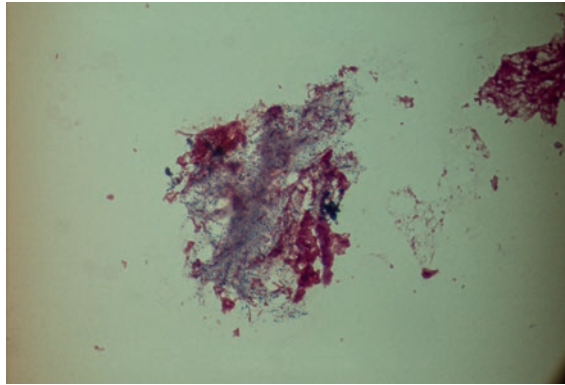
Aufgrund der mikrobiologischen Resultate wird eine empirische antibiotische Triple-Therapie mit Amikacin, Imipenem und Levofloxacin eingeleitet. Nach Erhalt des

**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien bei Peritonitis unter Peritonealdialyse, 2 von 3 müssen zutreffen (nach [3]).

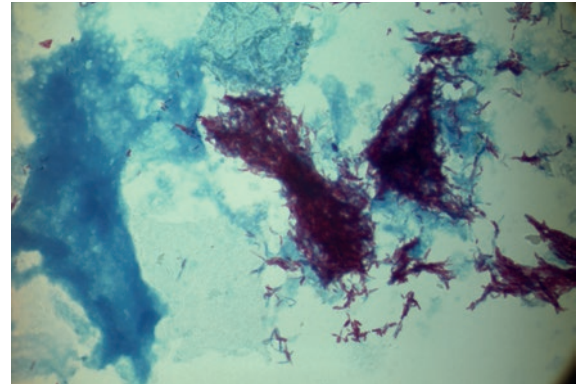
Klinik kompatibel (abdominelle Schmerzen, trübes peritoneales Dialysat, Übelkeit und Erbrechen, Fieber)

Leukozytenkonzentration in der Dialyseflüssigkeit >100 Zellen/ $\mu$ l oder bei >50% polymorphkernigen Leukozyten in der Zelldifferenzierung

Bakterielle Kultur der Dialyseflüssigkeit positiv



**Abbildung 1:** Direktuntersuchung mittels Gramfärbung mit Nachweis grampositiver Bakterien (die Bakterien erscheinen punktiert), irregulär angefärbt (violette Farbe, Vergrößerung  $\times 1000$ ).



**Abbildung 2:** Direktuntersuchung mittels Ziehl-Neelsen-Färbung mit Nachweis von säurefesten Bakterien (die Bakterien erscheinen rot, Vergrößerung  $\times 1000$ ).

phänotypischen Antibiogramms wird die Antibiose angepasst, Levofloxacin und Imipenem werden durch Ciprofloxacin und Meropenem ersetzt, jeweils aufgrund der geringeren minimalen Hemmkonzentrationen der beiden letzteren. Der Peritonealkatheter wird gezogen und eine Hämodialyse begonnen.

Die Klinik verbessert sich laufend, die abdominellen Schmerzen verschwinden und die Blutkulturen werden steril. Nach zwei Monaten kann die antibiotische

Triple-Therapie mit Absetzen von Amikacin als Zweifachtherapie mit Ciprofloxacin und Meropenem für sechs weitere Monate fortgeführt werden.

## Diskussion

Die Peritonitis ist die am meisten gefürchtete Komplikation bei Patientinnen und Patienten mit einer Peritonealdialyse. In der Mehrheit der Fälle wird sie durch

**Tabelle 2:** Am häufigsten eingesetzte Antibiotika zur Behandlung der Peritonitis unter Peritonealdialyse (nach [3] und [6]).

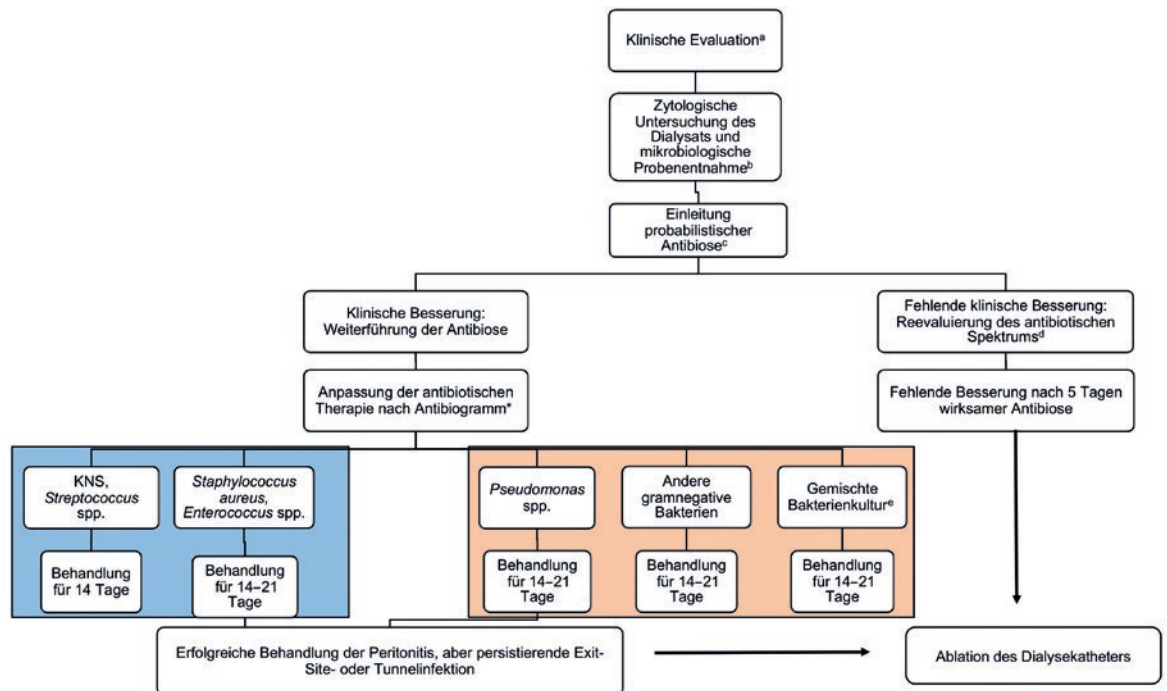
Antibiotikum	Intraperitoneale Therapie <sup>a</sup>		Systemische Therapie
	Behandlung abgebrochen (ein Wechsel pro Tag)	Behandlung fortgesetzt (bei jedem Wechsel mg/l)	
<b>Aminoglykoside<sup>b</sup></b>			
Amikacin	2 mg/kg	Aufsättigungsdosis 25, Erhaltungsdosis 12	15 mg/kg 2–3 h vor Dialyse
Gentamycin	0,6 mg/kg	Aufsättigungsdosis 8, Erhaltungsdosis 4	5 mg/kg 2–3 h vor Dialyse
Tobramycin	0,6 mg/kg	Aufsättigungsdosis 3 mg/kg, Erhaltungsdosis 0,3 mg/kg	5 mg/kg 2–3 h vor Dialyse
<b>Cephalosporine</b>			
Cefazolin	15–20 mg/kg	Aufsättigungsdosis 500, Erhaltungsdosis 125	1000 mg/24 h + extra 500 mg nach Dialyse
Ceftazidim	1000–1500 mg	Aufsättigungsdosis 500, Erhaltungsdosis 125	2000 mg/48 h + extra 1000 mg nach Dialyse
Cefepim	1000 mg	Aufsättigungsdosis 250–500, Erhaltungsdosis 100–125	1000 mg/24 h + extra 1000 mg nach Dialyse
Ceftriaxon	1000 mg	Keine Daten vorhanden	1000 mg/12 h
<b>Andere Antibiotika</b>			
Vancomycin <sup>c</sup>	15–30 mg/kg alle 4–5 Tage	Aufsättigungsdosis 30 mg/kg, Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg/Beutel	500 mg/48 h Dosis nach Dialyse
Aztreonam	2000 mg	Aufsättigungsdosis 1000, Erhaltungsdosis 250	1000 mg/12 h
Meropenem	1000 mg	Keine Daten vorhanden	500 mg/12 h Dosis nach Dialyse
Ciprofloxacin	Keine Daten vorhanden	Erhaltungsdosis 50	250 mg/12 h p.o.

a Intraperitoneal wirkende Medikamente im 2-l-Beutel, Verweildauer intraperitoneal 6 Stunden.

b Obligates Monitoring des residuellen Serumsiegels vor Gabe der Folgedosis. Verabreichung nur, wenn  $<1,5$  mg/l für Amikacin und  $<0,5$  mg/l für Gentamicin/Tobramycin.

c Monitoring des Residualspiegels nach 48–72 Stunden. Zielwert: 15–20 mg/l.

h: Stunde(n); p.o.: per os.



**Abbildung 3:** Algorithmus zur Behandlung einer Peritonitis unter Peritonealdialyse (nach [5]).

a Die Untersuchung muss die Suche nach Exit-Site- oder Tunnelinfektionen beinhalten.

b Entnahme von Dialysat zur Zellzählung und -differenzierung, mikroskopische Untersuchung mit Gramfärbung und bakteriologische Standardkultur.

c Die probabilistische Antibiotikatherapie muss sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien abdecken.

d Bei Ausbleiben einer klinischen Besserung Suche nach einer lokalen Komplikation (Abszess?) und Ausschluss von Pilzinfektion, mykobakterieller Infektion oder Infektion mit komplizierten Keimen mittels spezifischer Kulturen, Direktfärbungen und Amplifikation der langkettigen Nukleinsäuren (eubakterielle PCR).

e Bei gemischten Kulturen Suche nach einer intestinalen Infektionsquelle und Abwägen einer zusätzlichen Abdeckung anaerober Keime.

\* Fehlen solider klinischer Daten zur optimalen Dauer der antibiotischen Therapie. Die vorgeschlagene Dauer basiert auf den Ergebnissen mehrerer Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen. Die Behandlung muss auf jeden Fall bis zum vollständigen Verschwinden der Symptome fortgeführt werden. Bei Ablation des Dialysekatheters wird die Dauer vom Tag der Katheterentfernung an berechnet.

KNS: koagulasenegative Staphylokokken.

eine Kontamination des Dialysats durch Hautkeime verursacht. Seltener tritt die Infektion sekundär durch einen enteralen Keim auf (intestinale Translokation, Divertikulitis, Appendizitis, Perforation der intestinalen Mukosa, etc.). Seit mehreren Jahren stellen wir einen deutlichen Rückgang der Häufigkeit von Perito-

nitiden unter Dialyse fest, was an der Verbesserung der präventiven Massnahmen liegt (Optimierung der Vorrichtungen, der Verbindungssysteme, der Sterilisationstechniken und prophylaktischen Massnahmen wie antibiotische Prophylaxe, zum Beispiel in Situationen, in denen die Keimfreiheit nicht gewährleistet ist) [3]. Im Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) wird fortlaufend ein Register aller Fälle mit Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitiden erstellt, das einerseits als Monitoring der Inzidenz und Mortalität bei Infektionsepisoden dient, andererseits mit der Zeit die Anpassung der Behandlungsleitlinien für diese Patientinnen und Patienten ermöglicht. Innerhalb dieser Lausanner Patientenkohorte mit Peritonealdialyse liegt die Inzidenz der Peritonitis (ausgedrückt in Episode pro Monat × Patienten) bei einer Episode alle 25 Monate × Patienten [4]. Seit 1995 bis heute wurden 208 Episoden registriert (unpublizierte Daten). Die Mehrheit der Infektionen wurde hierbei durch grampositive Bakterien verursacht (52%), und zwar *Staphylo-*

**Tabelle 3:** Indikationen für die Entfernung des Dialysekatheters bei Peritonitis unter Peritonealdialyse (nach [3]).

**Refraktäre Peritonitis unter Peritonealdialyse**

- Intraoperitoneale Flüssigkeit nach 5 Tagen wirksamer Antibiotikatherapie nicht steril
- Persistenz der Infektionszeichen an der kutanen Eintrittsstelle des Katheters nach 5 Tagen wirksamer Antibiotikatherapie
- Tunnelinfektion verbunden mit der Peritonitis

**Frühzeitiges Rezidiv der Peritonitis unter Peritonealdialyse**

Erneute Infektion mit demselben Keim, nachgewiesen innerhalb der vier Wochen nach Beendigung der antibiotischen Therapie

**Péritonite associée à une pathologie intra-abdominale**

(intraabdominaler Abszess, intestinale Perforation, etc.)

**Mykobakterielle Peritonitis**

**Pilz-Peritonitis**

**Peritonitis mit *Pseudomonas aeruginosa***

*coccus epidermidis* (20,2%), *Staphylococcus aureus* (17,8%) und *Streptococcus* spp. (9,2%). Bei den Infektionen mit gramnegativen Bakterien (21,2%) handelte es sich vor allem um Enterobakterien (etwa 13%) und *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%). Pilzinfektionen sind selten (1,9%) und über Infektionen mit Mykobakterien wurde nur in Ausnahmefällen berichtet [4]. Auf dieser Basis muss die empirische Antibiose die grampositiven Bakterien (zum Beispiel durch Vancomycin) und ebenso die gramnegativen Bakterien (durch ein Cephalosporin der 3. Generation, zum Beispiel Ceftazidim, oder ein Aminoglykosid) abdecken [3, 5, 6]. Wenn keine Anzeichen für eine Sepsis vorliegen, dann wird die Therapie intraperitoneal appliziert, um höhere Konzentrationen im Bereich des Infektionsherdes zu erreichen. Die antibiotische Behandlung muss an die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse angepasst werden. Abbildung 3 fasst den Behandlungsalgorithmus einer Peritonitis unter Peritonealdialyse zusammen und Tabelle 2 die am häufigsten eingesetzten Antibiotika. Unter bestimmten Umständen ist die Ziehung des Katheters indiziert (Tab. 3).

*Mycobacterium fortuitum* ist Teil der Gattung *Mycobacterium* (säurefest in der Ziehl-Neelsen-Färbung) und ist das nichttuberkulöse Mykobakterium, das am häufigsten zu infektiösen Peritonitiden bei Patientinnen und

Patienten mit Peritonealdialyse führt [7]. Es handelt sich um ein Mykobakterium, das als schnell wachsend bezeichnet wird, weil es die Fähigkeit besitzt, in weniger als sieben Tagen auf Agarmedien sichtbare Kolonien zu bilden [8]. Die nichttuberkulösen Mykobakterien sind opportunistische Erreger und finden sich ubiquitär in der Natur (Wasser, Staub, Boden). Diese Mikroorganismen sind verantwortlich für Lungeninfektionen, insbesondere bei Immunsupprimierten, Haut- und Fremdkörperinfektionen [9]. *Mycobacterium fortuitum* haftet leicht an Fremdkörpern an dank Bildung eines Biofilms, der hauptsächlich aus Glykopeptidlipiden und Mykolsäuren besteht («fettiger» Biofilm). Die Fähigkeit der Mykobakterien zur Bildung von Biofilmen erklärt nicht nur ihre Rolle in der Pathogenese von Fremdkörperinfektionen, sondern auch die Eradikationsschwierigkeiten bei der antibiotischen Behandlung und die Notwendigkeit, das Material zu entfernen [8]. Eine weitere gemeinsame Charakteristik aller schnell wachsenden nichttuberkulösen Mykobakterien ist ihre Resistenz gegenüber den antituberkulösen Therapeutika der ersten Wahl. Im Hinblick auf die grosse Bandbreite der Sensibilitätsprofile der einzelnen Spezies hinsichtlich antibiotischer Therapie ist die Speziesdiagnose ausschlaggebend für die empirische Einleitung einer Antibiose (Abb. 4) [8].

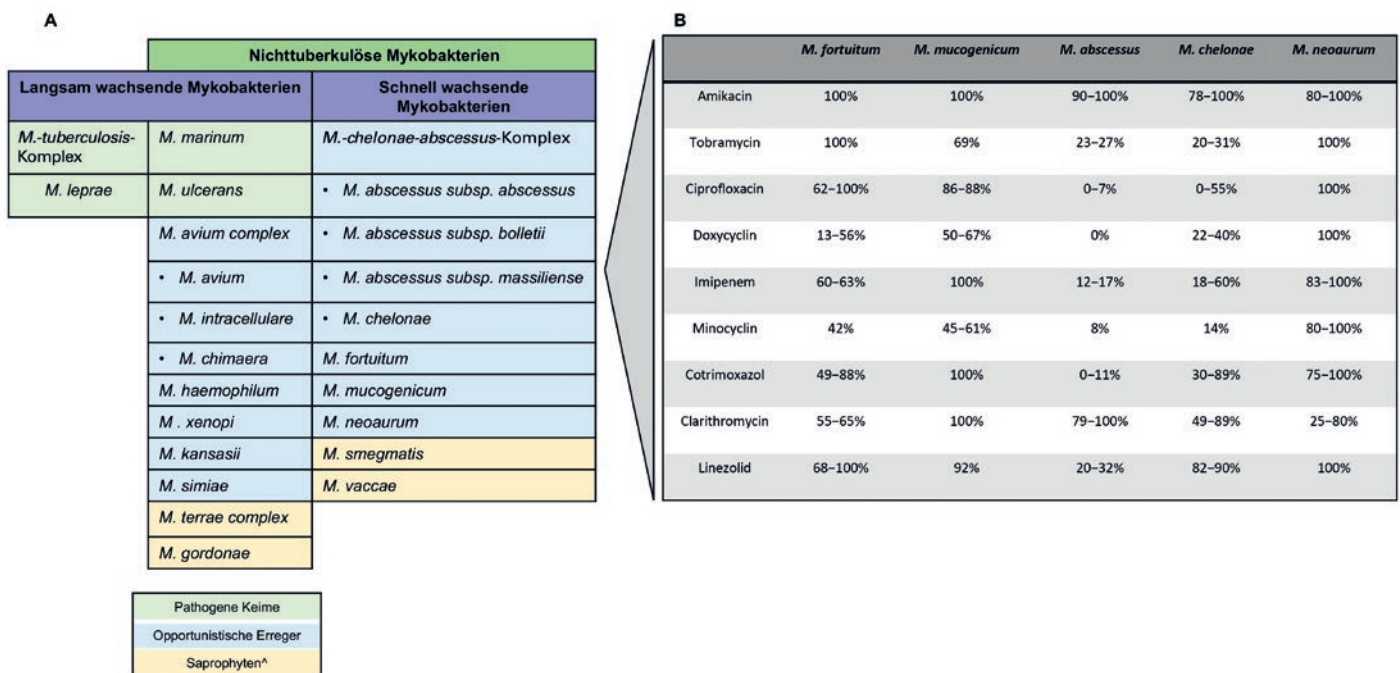


Abbildung 4: A) Die wichtigsten Mykobakterien (Liste nicht abschliessend); B) Empfindlichkeitsprofil der wichtigsten schnell wachsenden *Mycobacterium*-Spezies (nach [8] und [9]).

<sup>^</sup> Können in klinischen Proben nachgewiesen werden, müssen aber ein zweites Mal getestet werden, um das Resultat zu bestätigen. Pathogene Rolle von Fall zu Fall zu evaluieren.

M: *Mycobacterium*.

Die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden in der Molekularbiologie führte zu einer schnelleren und präziseren Identifikation sowie Beschreibung einer Vielzahl neuer Spezies. Aufgrund der oben genannten Gründe und zur Verhinderung von Resistenzentwicklungen wird oft eine Kombination verschiedener Antibiotikumsklassen eingesetzt, um eine Behandlung mit mindestens zwei aktiven Wirkstoffen zu erhalten. Bezogen auf *Mycobacterium fortuitum*, so spricht dieser Keim gewöhnlich auf Amikacin, Fluoroquinolone, Carbapenem und Makrolide (Clarithromycin) an. Die empirische Behandlung für diese Spezies sollte also drei der oben genannten Antibiotika umfassen. Nach Erhalt des Antibiotogramms kann die Behandlung auf eine Zweifachtherapie reduziert werden, die Dauer der Behandlung hängt hierbei vom infizierten Organ ab (in jedem Fall jedoch für eine Dauer von minimal vier bis sechs Monaten) [8, 10]. Im Falle einer Infektion prophetischen Materials muss dieses zusätzlich zur Antibiose entfernt werden. Die Analyse von 17 Fällen von Peritonealdialyse-assoziiierter Peritonitis durch *Mycobacterium fortuitum* durch Jiang et al. beschreibt, dass die Mehrzahl der Infektionen mit einer Zweifachtherapie mit Amikacin und Ciprofloxacin über eine Dauer von ein bis zehn Monaten behandelt wurden, gepaart mit der Entfernung des Dialysekatheters [11]. In dieser Serie war ein Todesfall aufgetreten. Alle Erkrankten wurden im Rahmen der Behandlung der Hämodialyse

zugeführt. In einer Serie mit 20 Fällen konnten Hamade et al. zeigen, dass die Hälfte der Fälle erfolgreich mittels Zweifach- oder Triple-Therapie mit in erster Linie Aminoglykosiden, Clarithromycin und Doxycyclin für eine Dauer von einem bis sechs Monaten behandelt wurden [7]. Der Katheter war bei allen Patientinnen und Patienten gezogen worden.

Zusammenfassend ist eine Peritonitis durch *Mycobacterium fortuitum* unter Peritonealdialyse ein sehr seltenes und potentiell tödliches Ereignis, das einer komplexen Therapie (mehrere Antibiotika über längere Zeit) bedarf, die nach multidisziplinärem Konsil (Infektiologie, Mikrobiologie und Nephrologie) eingeleitet wird.

#### Verdankung

Die Autoren danken Dr. Gauthier Thierry für die Katamnese über die klinische Entwicklung des Patienten.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

#### Literatur

- Laperrousaz S, Drepper VJ. [Overview of peritoneal dialysis]. Rev Med Suisse. 2016;12(507):408–12.
- Schneider M, Pruijm M, Halabi G. [Peritoneal dialysis: what the general practitioner should know about peritoneal dialysis]. Rev Med Suisse. 2020;16(683):390–4.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. Perit Dial Int. 2016;36(5):481–508.
- Vakilzadeh N, Burnier M, Halabi G. [Infectious peritonitis in peritoneal dialysis: an over-emphasized complication]. Rev Med Suisse. 2013;9(375):446–50.
- Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(7):1100–5.
- Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018;11:173–86.
- Hamade A, Pozdzik A, Denis O, Tooulou M, Keyzer C, Jacobs F, et al. *Mycobacterium fortuitum* and Polymicrobial Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Nephrol. 2014;2014:323757.
- El Helou G, Viola GM, Hachem R, Han XY, Raad, II. Rapidly growing mycobacterial bloodstream infections. Lancet Infect Dis. 2013;13(2):166–74.
- Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. Nat Rev Microbiol. 2020;18(7):392–407.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367–416.
- Jiang SH, Roberts DM, Dawson AH, Jardine M. *Mycobacterium fortuitum* as a cause of peritoneal dialysis-associated peritonitis: case report and review of the literature. BMC Nephrol. 2012;13:35.

Korrespondenz:  
Michele Bedulli, dipl. Arzt  
Ospedale regionale  
di Lugano – sede Civico  
Via Tesserete 46  
CH-6900 Lugano  
michele.bedulli[at]jeoc.ch

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Peritonealdialyse ist eine wirksame und sichere Technik, die den Patientinnen/Patienten verglichen mit der Hämodialyse mehr Autonomie bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz ermöglicht.
- Die Peritonitis ist eine mögliche Komplikation der Peritonealdialyse (<1 Episode / 2 Jahre pro Patientin bzw. Patient).
- Schnell wachsende Mykobakterien sind sehr selten Verursacher von Peritonitiden unter Peritonealdialyse und bedürfen eines multidisziplinären Behandlungsansatzes.
- Die Fähigkeit der Mykobakterien zur Biofilmbildung zwingt uns dazu, alle infizierten Fremdkörper zu entfernen und eine komplexe antimikrobielle Therapie einzusetzen (mehrere Antibiotika über mehrere Monate).