

Jori Roimu

PERITONEAALIDIALYYSIPERITONIITTIEŒ ILMAANTUVUUS JA VAIKUTUS
KUOLLEISUUTEEN PERITONEAALIDIALYYSIPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2022

Jori Roimu

PERITONEAALIDIALYYSIPERITONIITTIEŃ ILMAANTUVUUS JA VAIKUTUS
KUOLLEISUUTEEN PERITONEAALIDIALYYSIPOTILAILLA

Kliininen laitos

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2022

Ohjannut LT Tapio Hellman

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

ROIMU, JORI: Peritoneaalidialyysiperitoniittien ilmaantuvuus ja vaikutus kuolleisuuteen peritoneaalidialyysipotilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20 s.

Nefrologia

Helmikuu 2022

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö käsittelee peritoneaali- eli vatsakalvodialyysillä (PD) hoidettujen potilaiden PD-peritoniittien ilmaantuvuutta ja niiden vaikutusta kuolleisuuteen. Työssä on perehdytty PD-hoidon ja PD-peritoniittien perusteisiin, epidemiologiaan, hoitojen toteutukseen sekä komplikaatioihin ja ennustevaikutuksiin. PD on yksi loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan munuaiskorvaushoidon hoitomuoto ja se on ollut kliinisessä käytössä 1960-luvulta alkaen. Siinä potilaan puoliläpäisevää vatsakalvoa hyödynnetään dialyysikalvona. PD-hoidon yleisin infektiokomplikaatio on bakteerin aiheuttama PD-peritoniitti, eli vatsakalvon tulehdus. PD-peritoniitit ovat yleisin syy PD-potilaiden sairaalahoitoihin ja merkittävä syy PD-hoidon epäonnistumiselle.

Tämä opinnäytetyö on toteutettu kirjallisuuskatsauksena ja sen perustana on PDAF-tutkimusta (tutkimusnumero T 156/2019) varten kerätty potilasaineisto. PDAF-tutkimus on retrospektiivinen potilasrekisteritutkimus, jonka aineiston muodostavat TYKS:n nefrologian yksikössä vuosina 2009–2019 PD-hoidon aloittaneet potilaat. Tutkimushenkilöt on identifioitu hyödyntäen ICD-10-diagnoosikoodistoa (koodina Z49.2 – Muu dialyysi). Aineisto (potilaiden sairaus-, hoito- ja seurantatiedot) on kerätty sairauskertomuksista manuaalisesti ja koottu yhteiseen anonyymiin tietokantaan. Seuranta-ajalta kerättiin tiedot sairastettujen PD-peritoniittien lukumäärästä, ajankohdasta sekä aiheuttajamikrobeista. Lisäksi kerättiin tietoja muista päätapahtumista sekä potilaiden kuolleisuudesta seuranta-aikana ja sen ulkopuolella.

210 tutkitusta potilaasta 107 (51 %) sairasti seuranta-aikana ainakin yhden PD-peritoniitin. Peritoniittien ilmaantuvuuden kanssa oli yhteydessä yksimuuttujamallissa miessukupuoli, hypertyreoosi, amiodaronilääkitys sekä pienimolekyylisen hepariinin käyttö. Monimuuttuja-analyysissä pienimolekyyläarisen hepariinin käyttö oli suoraan ja hypertyreoosi käänteisesti yhteydessä PD-peritoniitin ilmaantuvuuden kanssa. Tässä tutkimuksessa PD-peritoniitit olivat yhteydessä sairaalahoitoon joutumisen, mutta eivät kuolleisuuden kanssa.

Asiasanat: Peritoneaalidialyysi, peritoneaalidialyysiperitoniitti

SISÄLLYS

| | |
|---|----|
| 1 JOHDANTO | 1 |
| 1.1 Peritoneaalidialyysi | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologia | 1 |
| 1.1.2 Peritoneaalidialyysin toimintaperiaate | 1 |
| 1.1.3 Peritoneaalidialyysin toteutusmuodot ja potilasohjaus | 2 |
| 1.1.4 Komplikaatiot | 3 |
| 1.2 Peritoneaalidialyysiperitoniitti | 4 |
| 1.2.1 Määritelmä | 4 |
| 1.2.2 Epidemiologia ja riskitekijät | 4 |
| 1.2.3 Diagnostiikka ja yleisimmät aiheuttajat | 5 |
| 1.2.4 Hoito | 6 |
| 1.2.5 Komplikaatiot ja vaikutukset ennusteeseen | 7 |
| | |
| 2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS | 8 |
| | |
| 3 AINEISTO JA MENETELMÄT | 8 |
| | |
| 4 TULOKSET | 9 |
| | |
| 5 POHDINTA | 14 |
| | |
| LÄHTEET | 16 |

1 JOHDANTO

1.1 Peritoneaalidialyysi

1.1.1 Epidemiologia

Peritoneaali- eli vatsakalvodialyysi (PD) on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan munuaiskorvaushoidon yksi hoitovaihtoehto. Muita loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan hoitovaihtoehtoja ovat veritie- eli hemodialyysi (HD), sekä munuaisensiirto. Ensimmäiset PD-hoidot toteutettiin 1920-luvulla, mutta laajempaan lääketieteelliseen käyttöön PD vakiintui 1960-luvulla. Vuonna 2021 arviolta noin 3,8 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti sai joko PD- tai HD-hoitoa loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan (Teitelbaum 2021).

PD-hoitoa saavien potilaiden määrä on vuosien kuluessa kasvanut. Vuonna 2009 julkaistussa tutkimuksessa arviolta 1,77 miljoonaa potilasta maailmanlaajuisesti sai dialyysihoidon. Näistä potilaista 1,58 miljoonan hoitomuotona oli HD ja noin 190 000:n potilaan hoitomuotona oli PD. (Lameire ym. 2009.) Vuonna 2016 PD-potilaiden maailmanlaajuinen lukumäärä oli kasvanut arviolta 272 000:een potilaaseen, mikä prosentuaalisesti vastasi noin 11 %:a kaikista dialyysihoidon piirissä olevista potilaista (Li ym. 2016). Tämä suhteellinen osuus on pysynyt samana vuosina 2018 ja 2020 teetetyissä tutkimuksissa (Cho ym. 2020, Himmelfarb ym. 2020). PD-potilaiden määrän on vuosittain arvioitu kasvavan noin 8 %, mikä on enemmän kuin HD-potilaiden määrän arvioitu kasvu (Li ym. 2016).

Amerikkalaisessa vuonna 2020 teetetyssä tutkimuksessa havaittiin, että naiset valitsivat PD:n ensisijaiseksi dialyysimuodoksi todennäköisemmin kuin miehet. Kun tuloksissa huomioitiin vielä ikä, etninen alkuperä, loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan johtanut sairaus, komorbiditeetit, tulotaso, työllisyystilanne sekä hoitoviive nefrologin hoitoon päättymiselle, kasvoi tämä ero entisestään siten, että naiset valitsivat PD:n 12 % todennäköisemmin kuin miehet. (Vogel ym. 2020.)

1.1.2 Peritoneaalidialyysin toimintaperiaate

PD:ssä potilaan puoliläpäisevää vatsakalvoa (peritoneum) hyödynnetään dialyysikalvona. Elimistöön kumuloituvat kuona-aineet kulkeutuvat peritoneumin kapillaareista osmoottisen gradientin mukaisesti vatsaonteloon valutettuun dialyysinesteeseen. Osmoottisen gradientin saavat aikaan sokerimolekyylit, joilla dialyysineste on väkevöity. Mitä väkevämpää dialyysineste on, sitä korkeampi on osmoottinen paine ja sitä enemmän vettä ja kuona-aineita kulkeutuu dialyysinesteeseen. Elimistöstä dialyysinesteeseen diffundoituu mm. ureaa, kreatiniinia, kaliumia ja muita ureemisia toksineja. Dialyysinesteessä oleva glukoosi saattaa puolestaan diffundoitua asteittain peritoneumin kapillaareihin ja niiden kautta verenkiertoon nostoen verensokeria.

Dialyysineste valutetaan vatsaonteloon ihon läpi kanavoidun PD-katetrin kautta ja vaihdetaan ulosvalutuksen kautta periodisesti uuteen puhtaaseen dialyysinesteeseen. Tämä on edellytys sille, että osmoottisen gradientin suuntaisesti tapahtuva kuona-aineiden ja ylimääräisen veden poistuminen olisi mahdollisimman tehokasta ja jatkuvaa, sillä dialyysinesteestä elimistöön diffundoitua glukoosi laskee hiljalleen dialyysinesteen väkevyyttä ja siten pienentää osmoottista gradienttia.

PD-potilaiden vatsakalvojen toimintakykyä arvioidaan nk. PET-testauksella (peritoneal equilibration test), jossa lasketaan neljäksi tunniksi vatsaonteloon valutetun PD-nesteen ja plasman kreatiniinin suhde. Saatavan arvon (D/P Kreatiniini) perusteella vatsakalvot voidaan luokitella hitaiksi, hitaahkoiksi, nopeahkoiksi ja nopeiksi. PET-testistä saatava tieto auttaa ohjelmoimaan sopivimman PD-hoitomuodon kullekin potilaalle.

PD-katetri asennetaan vatsanpeitteiden läpi siten, että katetrin kärki asettuu pikkulantion alueelle. Katetri kulkee rectus abdominis -lihaksen läpi ja kulkee sitten subkutaanisesti tunnelloituna ulostuloaukolle (exit site) (Teitelbaum 2021). Toimiva ja oikein asennettu katetri on perusedellytys onnistuneelle PD-hoidolle. Maailmanlaajuisesti käytetyimmät katetrityypit ovat Dacron- sekä Tenckhoff-katetrit. Sopivan katetrityyppin valinnan, kunnollisen preoperatiivisen arvion ja oikein tehdyn asennuksen lisäksi asianmukainen postoperatiivinen hoito on edellytys menestyksekkäälle PD:lle (Crabtree ja Chow 2017).

1.1.3 Peritoneaalidialyysin toteutusmuodot, potilasvalinta ja potilasohjaus

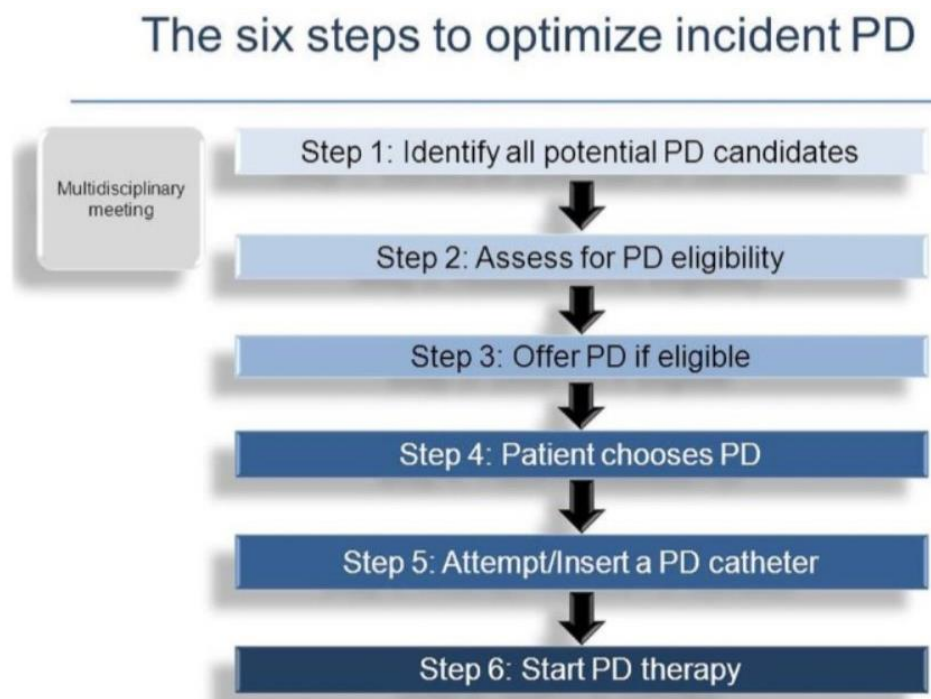
PD voidaan toteuttaa lähtökohtaisesti CAPD- tai APD-muotoisena. CAPD eli continuous ambulatory peritoneal dialysis tarkoittaa ns. käsivaihdoin ilman koneellista apua toteutettavaa PD:a. APD, eli automated peritoneal dialysis tarkoittaa puolestaan koneavustettua hoitomuotoa, jossa hoito tapahtuu yleensä potilaan nukkuessa ja yön aikana dialyysikone toteuttaa dialyysinesteiden sisään- ja ulosvalutukset. Kumpikin näistä hoitomuodoista toteutetaan lähtökohtaisesti potilaan kotona kotidialyysinä. Lisäksi PD voidaan toteuttaa hoidon laajuutta asteittain nostamalla jäljellä olevan munuaisfunktion mukaisesti (inkrementaalinen dialyysi) tai vastaavasti myös ns. urgent-start-PD:na eli akuutti-PD:na äkkinäisissä munuaistoimintakyvyn menetyksissä.

APD:lla ei ole kliinisten hoitotulosten osalta todettu olevan merkittäviä etuja CAPD:hen nähden, mutta APD:n voidaan silti ajatella olevan suositeltavampi vaihtoehto tietyille potilasryhmille, kuten nuorille ja työssäkäyville sen psykososiaalisten etujen vuoksi (Rabindranath ym. 2007). APD:ta on pidetty sopivampana modaaliteettina myös nopeamman vatsakalvon omaaville potilaille. Muita APD:n etuja ovat mahdollisesti parempi hoitomyöntyvyys, matalampi intraperitoneaalinen paine sekä peritoniittien pienempi esiintyvyys. (Rodriguez-Carmona ym. 1999, Roumeliotis ym. 2020.) Toisaalta on myös näyttöä siitä, ettei APD varsinaisesti laske peritoniittiriskiä CAPD-hoitoon verrattuna tai tuota merkittävästi parempia hoitotuloksia (Lan ym. 2014).

Suunniteltaessa PD:n aloittamista, on oikea potilasvalinta ja potilasohjaus tärkeää. Monissa maissa on käytössä ns. PD first -malli, jonka mukaan dialyysiä tarvitsevien potilaiden kanssa pyritään ensisijaisesti PD-hoitoon. Hong Kongin PD first -mallin mukaan on havaittu, että ei ole tiettyä potilasryhmää, jolle PD:a ei voisi aloittaa, lukuun ottamatta potilaita, joilla on merkittäviä kliinisiä ongelmia vatsan alueella (esim. korjaamaton tyrä, vaikea tulehduksellinen suolistosairaus tai laajoja vatsan alueen

leikkauksia, joiden seurauksena vatsakalvo voi olla PD-hoitoon kelpaamaton) (Li ja Chow 2009). Seikkoja, joihin tulisi potilasvalinnassa kiinnittää huomiota ovat mm. diabetes, potilaan erityisen suuri tai pieni koko, vatsakalvotyypä, ikä sekä sosioekonominen tilanne (Li ja Chow 2009, Eroglu ym. 2020). PD:lle on kuitenkin myös absoluuttisia kontraindikaatioita, joihin lukeutuvat mm. riittämätön ympäristön hygieniat hoidon ja vaihtojen toteuttamiseksi, riittämätön kognitiivinen tai fyysinen toimintakyky potilaan tai avustajan osalta hoidon toteuttamiseksi tai kliinisesti komplisoitunut vatsaontelo esim. arpimuodostuksen vuoksi (Teitelbaum 2021).

PD-hoidon aloittamiseen on ehdotettu kuuden vaiheen toimintamallia optimaalisen lopputuloksen saavuttamiseksi (Kaavio 1, Blake ym. 2013). On myös havaittu, että asianmukainen perehdytys lisäsi todennäköisyyttä valita PD dialyysihoitomuodoksi (Devoe ym. 2016).



Kaavio 1: Kuuden vaiheen toimintamalli PD-hoidon aloittamisvaiheessa optimaalisen lopputuloksen saavuttamiseksi (Blake ym. 2013).

1.1.4 Komplikaatiot ja ennusteeseen vaikuttavat tekijät

PD:n komplikaatiot voidaan karkeasti jakaa hoitoon liittyviin infektoihin ja ei-infektiivisiin komplikaatioihin. Infektiokomplikaatioihin kuuluvat peritoneaalidialyysiperitoniitit (PD-peritoniitti) sekä exit-site- ja tunneli-infektiot. Yleisin infektiokomplikaatio on bakteerin aiheuttama PD-peritoniitti, joista suurin osa on gram-positiivisten bakteerien aiheuttamia (Li ym. 2016). Gram-negatiiviset bakteerit aiheuttavat PD-peritoniitteja vähemmän ja sieniperäiset taudinaiheuttajat ovat harvinaisia. PD-peritoniitti on yleisin syy PD-hoidon päättymiselle ja toiseen munuaiskorvaushoidon muotoon siirtymiselle (Davenport 2009). Ei-infektiivisiin komplikaatioihin lukeutuvat PD-katetrin toimintaongelmat (heikentynyt sisään- tai ulosvalutus, vuoto PD-katetrin juuresta (leak), kipu sisään- tai ulosvalutuksen aikana),

vatsaontelon paineeseen liittyvät ongelmat (esimerkiksi tyrät, tai hydrothorax) sekä metaboliset ongelmat (hypokalemia, metabolinen oireyhtymä (MBO)).

PD on hyvä hoitovaihtoehto erityisesti omatoimisille potilaille, joilla ei ole diabetesta. PD:a suositellaan usein hoidoksi kotidialyysiin soveltuville potilaille, joille kotihemodialyysin toteuttaminen olisi hankalaa. Ylipaino ennustaa merkittävästi PD-hoidon epäonnistumista ja vaikeasti ylipainoiset potilaat ohjataan usein hemodialyysiin. Tutkimuksissa on havaittu, että ravitsemukseltaan terveet potilaat, joilla ei ole tupakkahistoriaa tai toistuvia PD-peritoniitteja, pärjäävät PD-hoidossa verrokkeja pidempään (Abraham ym. 2010).

Merkittävän komplikaation (esim. toistuva/sitkeä/vaikea PD-peritoniitti, hankala tyrä tai hydrothorax) ilmaantuessa PD:sta täytyy siirtyä kokonaan tai väliaikaisesti yleensä HD:iin. Hoitomuodon vaihtamisen ennustevaikutuksia on laajasti tutkittu. Ensimmäisten PD-peritoniittien yhteydessä toteutetun tilapäisen HD:iin siirtymisen ei ole havaittu vaikuttavan negatiivisesti potilaiden ennusteeseen (Cho ym. 2014). On myös havaittu, että pysyvästi PD:sta HD:iin siirtyneiden potilaiden kuolleisuus oli tutkimuksissa korkeampi, kuin niiden, joilla HD oli alusta asti ensisijainen munuaiskorvaushoidon hoitomuoto. Kuolleisuus oli suurentunut ensimmäisen 12 kuukauden ajan PD:stä HD:iin siirtymisen jälkeen. (Szeto ym. 2010.) Vuonna 2014 julkaistussa slovenialaisessa tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että kun potilas HD:iin siirtymisen jälkeen selviää ensimmäiset 60 vuorokautta, ei negatiivisia vaikutuksia ennusteeseen ollut enää havaittavissa (Pajek ym. 2014). Potilaan ennusteen kannalta on myös tärkeää, että mahdollinen siirtyminen PD:sta HD:iin tehdään ajoissa (Panagoutsos ym. 2006).

1.2 PD-peritoniitti

1.2.1 Määritelmä

PD-peritoniitti, eli vatsakalvon tulehdus on yleinen PD:n infektiokomplikaatio. Tavallisimmin sen aiheuttaa ihon bakteeri, joka pääsee vatsaonteloon PD-katetrin välityksellä. Muita vaihtoehtoja ovat ns. exit-site-infektion tai tunneli-infektion kautta vatsaonteloon levinnyt infektio. PD-peritoniitti on yleisin syy PD-potilaiden sairaalahoitoihin sekä merkittävä syy PD:n epäonnistumiselle (Brunier 1995, Szeto ja Li 2019).

1.2.2 Epidemiologia ja riskitekijät

The International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) on suosittanut, että PD-potilaiden hoidossa tulisi pyrkiä PD-peritoniittien ilmaantuvuuden osalta alle 0,5 episodiin per potilasvuosi (Li ym. 2016). PD-peritoniitteja voidaan myös hoitaa avohoidossa, mutta noin 50 % peritoniiteista johtaa kuitenkin sairaalahoitoon (Perl ym. 2020). TYKS:n munuaiskeskuksessa kaikki PD-peritoniittien hoidot aloitetaan sairaalassa.

Vuonna 1988 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin PD-peritoniittien ilmaantuvuutta CAPD-hoidon aikana. PD-peritoniittitapauksia todettiin 228 yhteensä 2365 hoitokuukautta kestäneen seurannan aikana. Tutkimuksessa havaittiin, että PD-peritoniitin kehittämisen riski oli 55 % ensimmäisen hoitovuoden ja 89 % ensimmäisten kolmen hoitovuoden aikana. (Tranæus ym. 1988.)

Exit-site-infektion ja PD-peritoniitin välisiä yhteyksiä on tutkittu runsaasti. Vuonna 2012 tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että hoidetun exit-site-infektion ja sitä seuranneen PD-peritoniitin välillä oli merkittävä yhteys erityisesti ensimmäisten 60 päivän aikana alkuperäisen exit-site-infektion toteamisen jälkeen (van Diepen ym. 2012). Toisaalta PD-peritoniittiriskin on exit-site-infektion jälkeen havaittu olevan koholla riippumatta exit-site-infektion asianmukaisesta antibiootihoidosta. Kohonnut riski liittyy erityisesti *S. aureuksen* sekä koagulaasinegatiivisen stafylokokin (CNS) aiheuttamiin infektioihin. (Lloyd ym. 2013.) Exit-site-infektion ja PD-peritoniitin ilmaantumisen tarkempaa ajallista yhteyttä tutkittiin vuonna 1996 Pittsburghissa julkaistussa tutkimuksessa, jossa seurattiin kaikkia exit-site-infektioon liittyneitä PD-peritoniitteja. Tutkimuksessa havaittiin, että 66 %:ssa tapauksista exit-site-infektio diagnosoitiin samaan aikaan tai heti PD-peritoniitin diagnosoimisen jälkeen ja lopuissa tapauksissa exit-site-infektio diagnosoitiin PD-peritoniittia mediaani 40 päivää aiemmin. (Gupta ym. 1996.)

PD:n toteutusmuodon on havaittu olevan joissakin tutkimuksissa yhteydessä PD-peritoniittien ilmaantuvuuden kanssa siten, että APD-potilailla esiintyy PD-peritoniitteja CAPD-potilaita vähemmän (Piraino ja Sheth 2010). Vuonna 2014 julkaistussa tutkimuksessa ei toisaalta havaittu eroa PD-peritoniitin ilmaantuvuudessa PD-modaliteettien välillä, mutta APD:iin todettiin liittyvän mahdollisesti pienempi riski sairastua gram-positiivisen bakteerin aiheuttamaan PD-peritoniittiin CAPD:iin verrattuna (Lan ym. 2014). Exit-site-infektioiden on todettu esiintyvän molemmissa modaliteeteissa yhtä usein. PD-peritoniitin ennusteessa ei ole havaittu eroja PD-modaliteettien välillä. (Rodriguez-Carmona ym. 1999.)

Hoitoisuuden ja exit-site-infektion lisäksi muita havaittuja riskitekijöitä PD-peritoniitille ovat esim. kolonoskopia (6,3 % riski ilman antibiootiprofylaksiaa), malnutritio, hypokalemia CAPD-potilailla, albumiinitason lasku sekä potilaan ikä PD-hoitoa aloitettaessa (Prasad ym. 2007, Yip ym. 2007, Chuang ym. 2009, Ozturk ym. 2009, Nishina ym. 2014).

1.2.3 Diagnostiikka ja yleisimmät aiheuttajat

PD-peritoniitin tavallisimmat oireet ovat vatsakipu ja kuume. Lisäksi dialyysineste muuttuu usein sameaksi. Näissä tapauksissa suositellaan diagnostisten näytteiden ottoa ja tämän jälkeen empiirisen antibiootihoidon aloittamista. Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja samealle dialyysinestelle ovat esim. kalsiumkanavansalpaajalääkitys, hemoperitoneum, maligniteetti tai dialyysinesteen eosinofilia. (Li ym. 2016.)

Potilasta haastateltaessa käydään läpi oirekuvan lisäksi PD-hoidon sujuminen ja hygienia, katetrin toiminta, mahdolliset endoskooppiset tai gynekologiset toimenpiteet sekä vatsan toiminta (ummetus, ripuli). Lisäksi käydään läpi myös aiempi PD-peritoniitti- tai exit-site-infektiohistoria. PD-peritoniittipotilaan vatsakipu on yleensä

laaja-alaista ja diffuusia, mutta osalla potilaista kipua ei juurikaan esiinny. PD-peritoniittia epäiltäessä tulee aina pitää mielessä myös vatsakivun kirurgiset erotusdiagnostiset syyt. (Li ym. 2016.)

PD-peritoniittia epäiltäessä dialyysinestettä kerätään näytteeksi ja siitä tutkitaan valkosolujen kokonaismäärä, valkosolujen erittelylaskenta, eli diffi, gram-värjäys sekä mikrobiviljely. Bakteeriviljely otetaan myös PD-katetrin juuresta. PD-peritoniittiin vahvasti viittaava valkosolumäärä (WBC, white blood cell count) on > 100/ul erityisesti, jos yli 50 % on polymorfonukleaarisia neutrofiileja. PD-nesteen viljelyn ja gram-värjäyksen tarkoituksena on tunnistaa aiheuttajamikrobi. Diagnostiikassa ei lähtökohtaisesti tarvita veriviljelyjä. (Bieber ym. 2014, Li ym. 2016.)

Muita erotusdiagnostiikassa hyödyllisiä lisätutkimuksia ovat leukosyyttien liuskatutkimus ja bakteeriviljely virtsasta, endotoksiinin osoittaminen PD-nesteestä (peräisin gram-negatiivisten bakteereiden ulkokuoresta), amylaasi (korkea amylaasi viittaa haimaperäiseen sairauteen) sekä PCR-tutkimus (hyötyä esim. viljelynegatiivisten peritoniittien jatkotutkimuksissa tai relapsiriskin arvioimisessa) (Keane ym. 2000, Akman ym. 2005, Johnson ym. 2006, Bieber ym. 2014).

Yleisimmät PD-peritoniittien aiheuttajapatogeenit ovat CNS (esim. *S. epidermidis*) sekä *S. aureus*, jotka vastaavat yhdessä noin 50 %:sta infektiosta (Salzer 2018). CNS:t aiheuttavat usein toistuvia PD-peritoniitteja (Nessim ym. 2012). Australialaisessa vertailututkimuksessa puolestaan havaittiin, että *S. aureus* aiheutti muita patogeeneja enemmän uusiutuvia PD-peritoniitteja, mutta saman verran hospitalisaatioita, katetrinpoistoja ja siirtymisiä HD:iin. Metisilliiniresistentti *S. aureus* ennusti puolestaan pysyvää siirtymistä HD:iin sekä suurempaa hospitalisaatoriskiä. (Govindarajulu ym. 2010.)

Sieniperitoniitti on pelätyin PD-hoidon komplikaatio. Arviolta 1–15 % PD-peritoniiteista on sieni-infektion aiheuttamia. Sieniperitoniittien kuolleisuus saattaa olla jopa 50 %. Sieniperitoniitin jälkeen PD-hoitoa ei yleensä voida enää jatkaa. (Prasad ja Gupta 2005.) Sieniperitoniittien yleisimmät aiheuttajat ovat candida-suvun patogeenejä (erityisesti *candida albicans*) ja sieniperitoniitin mahdollisuus tulisi aina pitää mielessä PD-peritoniittia epäiltäessä, erityisesti hiljattain antibiooteilla hoidetun bakteeriperitoniitin jälkeen (Miles ym. 2009).

1.2.4 Hoito ja ehkäisy

PD-peritoniittien hoidossa tärkeää on empiirisen intraperitoneaalisen antibiootihoidon aloittaminen mikrobiologisten näytteiden ottamisen jälkeen jo ennen bakteeriviljelyiden valmistumista. Antibiootihoidoa kohdennetaan näytteiden valmistumisen jälkeen. Alkuun pyritään kattamaan sekä gram-positiiviset, että gram-negatiiviset bakteerit. Gram-positiiviset bakteerit suositellaan katettavaksi vankomysiinilla tai ensimmäisen polven kefalosporiinilla ja gram-negatiiviset aiheuttajat kolmannen polven kefalosporiinilla tai aminoglykosidilla. Antibiootihoidon kohdentamisen lisäksi jatkohoidossa tulee tilanteesta riippuen huomioida kivun hoito, mahdollinen profylaksia sieniperitoniitin varalta ja tarvittaessa intraperitoneaalinen hepariini PD-katetrin fibriinitulppien ehkäisemiseksi. (Li ym. 2016.)

Antibioottien ensisijainen annostelureitti on intraperitoneaalinen, lääkkeet tiputetaan PD-katetrin kautta. Epäiltäessä systeemi-infektiota i.v.-annostelu voi myös tulla kyseeseen (Ballinger ym. 2014, Li ym. 2016).

Suurin osa potilaista alkaa voida paremmin 48 tuntia antibiootihoidon aloittamisesta. Jos 96 tunnin kohdalla ei paranemista ole havaittavissa, on syytä tehdä uusi tilannearvio ja tarvittaessa harkittava PD-katetrin poistamista. Hoidon kesto suunnitellaan aiheuttajamikrobin mukaan ISPD:n ohjeistuksia noudattaen. Lisäksi kliininen vaste auttaa hoidon keston määrittelyssä. Gram-positiivisen CNS:n tai streptokokin aiheuttamia peritoniitteja suositellaan hoidettavan 2 viikon antibiootikuurilla. S. aureuksen aiheuttamissa PD-peritoniiteissa suositellaan sen sijaan 3 viikon hoitoa. Komplisoitumattomissa gram-negatiivisen bakteerin (esim. E. coli) aiheuttamissa PD-peritoniiteissa 3 viikon hoito yleensä riittää, mutta Pseudomonas aeruginosan aiheuttamissa infektioissa hoitoaika ulotetaan joskus neljään viikkoon asti. Sieniperitoniittien kohdalla PD-katetri poistetaan aina ja antimikrobihoidon tulisi kestää vähintään 3–4 viikkoa. (Keane ym. 2000.) Polymikrobiaalisessa PD-peritoniitissa katetri joudutaan usein poistamaan ja antibioottihoito kestää vähintään 3 viikon ajan. Jatkossa tulee selvittää esim. kolonoskopian tai vatsan TT:n avulla, löytyykö useamman mikrobin aiheuttamalle peritoniitille jokin kirurginen altistava tekijä, kuten esim. suolistofisteli tai perforaatio. (Barraclough ym. 2010.)

PD-peritoniittien ehkäisyssä avainasemassa ovat PD-katetrin hyvä hygienia, katetrin juuren tulehdusten nopea ja asianmukainen hoito, sekä tarvittaessa profylaktiset antibiootit ennen endoskooppisia tai gynekologisia toimenpiteitä (Szeto ja Li 2019). PD-katetria asennettaessa preoperatiivinen kerta-annos i.v. vankomysiiniä (Suomessa käytössä laajalti i.v. kefuroksiimi) laskee postoperatiivisen PD-peritoniitin riskiä. Toisaalta ilman profylaksiaa toteutetun PD-katetrin asennuksen on todettu olevan yhteydessä kohonneen postoperatiiviseen PD-peritoniitin riskin kanssa (Gadallah ym. 2000). Lisäksi laajojen hammastoimenpiteiden yhteydessä suositellaan 2 g kerta-annosta amoksisilliiniä (Keane ym. 2000).

On havaittu, että kaksoiskuffillinen PD-katetri laskee todennäköisyyttä sairastua S. aureuksen aiheuttamaan peritoniittiin (Nessim ym. 2010). Lisäksi S. aureuksen kantajilla nasaalisesti annostellun mupirosiinin on havaittu vähentävän riskiä sairastua exit-site-infektioon, muttei PD-peritoniittiin (Strippoli ym. 2004).

1.2.5 Komplikaatiot ja vaikutukset ennusteeseen

PD-peritoniittien on todettu lisäävän kuoleman riskiä (Fried ym. 1996). PD-peritoniitin ilmaantuvuuden on myös havaittu kasvavan PD-potilaiden elämän loppupuolella, erityisesti viimeisten 30 päivän aikana (Boudville ym. 2012). Yleisesti PD-potilaiden kuolleisuus on muuhun väestöön verrattuna suurempaa ja PD-peritoniitteihin liittyvän kuolleisuuden on havaittu lisääntyvän PD-hoidon pitkittyessä yli kahden vuoden kestoiseksi verrattuna potilaisiin, joiden PD on kestänyt lyhyemmän aikaa (Ye ym. 2017).

Uusiutuvien PD-peritoniittien asianmukaisella hoidolla päästään usein vastaaviin lopputuloksiin, kuin komplisoitumattomissa PD-peritoniiteissa, mutta ne johtavat useammin katetrin poistoon ja PD-hoidosta luopumiseen. (Burke ym. 2011.) PD-

peritoniitti voi olla myös viljelynegatiivinen ja sille altistaa erityisesti aiempi antibioottihoito (Fahim ym. 2010).

Kardiovaskulaarisairauksia sairastavilla potilailla on myös todettu suurentunut kuoleman riski PD-peritoniittien jälkeen (Fried ym. 1996). Monet tekijät, jotka ennustavat suurentunutta mortaliteettia PD-peritoniittipotilailla ennustavat myös huonompaa kokonaisennustetta kardiovaskulaarisairauksia sairastavilla PD-potilailla. Näihin kuuluvat mm. ikä, sukupuoli, jäljellä oleva munuaisfunktio, tulehdusparametrit, malnutritio sekä depressio. Näiden yhtäläisyyksien on arveltu osittain selittävän, miksi kardiovaskulaaritapahtuma on merkittävä kuolinsyy PD-peritoniittipotilailla. (Pérez Fontan ym. 2005.) Kardiovaskulaarisen päätetapahtuman riskin on myös havaittu kasvavan toistuvien PD-peritoniittien myötä (Pecoits-Filho ym. 2018).

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö toteutettiin kliinisenä potilastutkimuksena, jonka tavoitteena oli aihepiiriin soveltuvaan tutkimustietoon perehtymisen ja kirjallisuuskatsauksen laatimisen lisäksi analysoida PDAF-tutkimuksessa kerätyn potilasaineiston perusteella PD-peritoniittien ilmaantuvuutta ja vaikutusta kuolleisuuteen PD-potilailla. Lisäksi tavoitteena oli perehtyä PD-hoidon ja PD-peritoniittien perusteisiin, epidemiologiaan, hoitojen toteutukseen, komplikaatioihin ja niiden ennustevaikutuksiin.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Opinnäytetyön aineistona käytettiin PDAF-tutkimusta (tutkimusnumero T 156/2019) varten kerättyä potilasaineistoa. PDAF- tutkimus on retrospektiivinen potilasrekisteritutkimus ja aineiston muodostavat TYKS:n nefrologian yksikössä vuosina 2009–2019 peritoneaalidialyysin aloittaneet potilaat. Tutkimushenkilöt on identifioitu potilasrekisteristä kliinisen tietopalvelun tietohaulla ICD-10-diagnoosikoodistoa (koodina Z49.2 – Muu dialyysi) hyödyntäen. Aineiston potilaiden sairaustiedot sekä seurantatiedot PD-hoidon ajalta sekä muut olennaiset muuttujatiedot on kerätty sairauskertomuksista manuaalisesti ja koottu yhteiseen anonyymiin tietokantaan. Datan kerääjillä on ollut käytössään yliopistolta anottut etälukuoikeudet potilastietojärjestelmiin. Potilaat, joilla sairauskertomuksen tietojen mukaan ei koskaan aloitettu PD-hoitoa tai seurantatietoja ei ollut saatavilla, suljettiin tutkimuksesta pois.

Seuranta-ajalta (aika, jonka potilas oli PD-hoidon piirissä) on kerätty tiedot kunkin potilaan sairastamista PD-peritoniiteista (lukumäärä), sairastettujen PD-peritoniittien ajankohta, kunkin PD-peritoniitin aiheuttaneen mikrobin luokka (viljelynegatiivinen, gram-negatiivinen bakteeri, gram-positiivinen bakteeri, sieni) sekä kunkin PD-peritoniitin aiheuttaneen mikrobin nimi (esim. *S. aureus*). Lisäksi potilaista on kerätty myös tiedot kuolleisuudesta seuranta-ajalta ja sen ulkopuolelta.

Tässä opinnäytetyössä esitellään yhteensä 210 PDAF-tutkimuksen potilaan välianalyysien tuloksia.

Koska pohjana käytetty tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen potilasrekisteritutkimus, se ei edellyttänyt eettisen toimikunnan lausuntoa.

Tulokset raportoidaan kategoristen muuttujien osalta lukuarvoina ja suhteellisina prosentiosuuksina ja jatkuvat muuttujat keskiarvoina ja standardideviaatioina (normaalisti jakautuneet jatkuvat muuttujat) tai mediaaneina ja kvartaaliväleinä (interquartile range, IQR) (epänormaalisti jakautuneet jatkuvat muuttujat). Jatkuvien muuttujien normalisuus testattiin Kolmogorov-Smirowin ja Shapiro-Wilkin testeillä.

PD-peritoniitin kanssa yhteydessä olevia muuttujia testattiin kahdessa vaiheessa Cox proportional hazards regressioanalyysillä. Ensin analysoitiin kunkin tutkitun muuttujan assosiaatio PD-peritoniitin ilmaantuvuuden kanssa yksimuuttujamallissa ja tästä kaikki < 0.10 p-arvon saavuttaneet assosiaatiot lisättiin monimuuttujamalliin, jonka tulokset on raportoitu taulukossa 3.

Kaikki testit olivat kaksipuolisia ja p-arvoa < 0.05 pidettiin tilastollisesti merkittävänä. IBM SPSS Statistics software 26.0 -ohjelmaa käytettiin kaikkien tilastollisten analyysien tekemiseen.

4 TULOKSET

Tämä tutkimus käsittelee PDAF-tutkimuksen 210 ensimmäisenä kerätyn potilaan datasta tehdyt välianalyysit. Kaikista tutkituista potilaista seuranta-aikana 107 (51 %) sairasti ja 103 (49 %) ei sairastanut PD-peritoniittia ja molempien potilasryhmien taustatiedot on esitelty taulukossa 1. Viive hoidon alusta ensimmäiseen PD-peritoniittiin oli mediaani 189 (76–405) vuorokautta. PD-peritoniitin sairastaneista potilaista 71 (67.6 %) potilaan hoitomodaliteetti oli APD ja 36 (34.3 %) potilaan CAPD. Seuranta-aikana 94 (44.8 %) potilasta sairasti ainakin yhden PD-katetrin exit-site infektiota. Exit-site infektioiden kokonaismäärä seuranta-aikana koko aineistossa oli 177, joista 30 oli viljelynegatiivisia ja 147 viljelypositiivisia. Exit-site infektiot ja muut päätetapahtumat on esitelty taulukossa 2.

PD-peritoniitin sairastaneilla yleisin loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan syy oli diabeettinen nefropatia. Laboratoriokoetuloksissa (viimeisimmät kokeet ennen PD-hoidon aloittamista) ei PD-peritoniitin sairastaneiden ja tältä välttyneiden välillä ollut eroja.

Kaikista 210 PD-potilaasta suurimmalla osalla (134 potilasta, 63,8 %) PD-hoidon modaliteetti oli APD. Yleisin vatsakalvotyyppejä oli HA, eli nopeahko vatsakalvo (83 potilasta, 39,5 %), mutta data PET-testin tuloksista puuttui kuitenkin 30 (14,3 %) potilaasta.

Tutkimuspotilaiden seurantatiedot ja päätetapahtumat on koottu taulukkoon 2. Tutkittujen potilaiden hospitalisaatioiden yleisin syy oli infektio ja niistä yleisin oli PD-peritoniitti. Ensimmäisen vuoden kohdalla 20 (9,5 %), 3 vuoden kohdalla 48 (22,9 %) ja 5 vuoden kohdalla 78 (37,1 %) potilaista oli menehtynyt.

Taulukko 1. Potilastiedot, sairaushistoria ja hoidon aloitusta edeltävät laboratoriotiedot PD-peritoniitin sairastaneilla ja ei PD-peritoniittia sairastaneilla tutkimuksen seuranta-aikana.

| | Ei PD-peritoniittia (n = 103) | PD-peritoniitti (n = 107) | p-arvo |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------|
| Ikä (mediaani, IQR) | 67 (58–73) | 70 (54–80) | 0.29 |
| Naissukupuoli | 48 (46.6) | 30 (28.0) | <0.01 |
| Tupakointi (lopettanut tai jatkuva) | 48 (46.6) | 54 (50.5) | 0.58 |
| Aiempi munuaissirre | 11 (10.7) | 7 (6.6) | 0.33 |
| Aiempi dialyysi | 23 (22.8) | 30 (28.3) | 0.43 |
| Hypertensio | 94 (91.3) | 99 (92.5) | 0.80 |
| Diabetes | 55 (53.4) | 48 (44.9) | 0.27 |
| Dyslipidemia | 64 (62.1) | 64 (59.8) | 0.78 |
| Sepelvaltimotauti | 18 (17.5) | 26 (24.3) | 0.24 |
| Aiempi sydäninfarkti | 17 (16.5) | 21 (19.6) | 0.59 |
| Aiempi ohitusleikkaus | 7 (6.9) | 10 (9.3) | 0.62 |
| Aiempi flimmeri | 18 (17.5) | 22 (20.6) | 0.60 |
| Sydämen vajaatoiminta | 22 (21.4) | 31 (29.0) | 0.27 |
| Perifeerinen valtimotauti | 7 (7.0) | 8 (7.5) | 1.0 |
| Aiempi aivoinfarkti | 15 (14.6) | 23 (21.5) | 0.21 |
| ESRD etiologia: | | | 0.14 |
| - Nefroskleroosi | 13 (12.7) | 23 (21.7) | |
| - Diabeettinen nefropatia | 45 (44.1) | 37 (34.9) | |
| - ADPKD (polykystinen munuaistauti) | 8 (7.8) | 6 (5.7) | |
| - Glomerulonefriitti | 21 (20.6) | 21 (19.8) | |
| - Tubulointerstitielli nefropatia | 1 (1.0) | 8 (7.5) | |

| | | | |
|--|---------------|---------------|------|
| - Virtsatieobstruktio | 2 (2.0) | 2 (1.9) | |
| - Sekalainen/ei tiedossa | 12 (11.8) | 9 (8.5) | |
| COPD | 8 (7.8) | 10 (9.4) | 0.81 |
| Uniapnea | 10 (9.7) | 7 (6.5) | 0.46 |
| Reumasairaus | 6 (5.9) | 8 (7.5) | 0.78 |
| IBD | 4 (3.9) | 2 (1.9) | 0.44 |
| Hypertyreosi | 9 (8.7) | 2 (1.9) | 0.03 |
| Hypotyreosi | 16 (15.5) | 14 (13.1) | 0.70 |
| Maligniteetti (aikaisemmin tai tällä hetkellä) | 10 (9.7) | 16 (15.0) | 0.30 |
| Lab-kokeet ennen PD:n aloitusta: | | | |
| - Hb (mediaani, g/l) | 108 (100–116) | 109 (103–115) | 0.56 |
| - CRP (mediaani, mg/l) | 2 (1–9) | 3 (1–10) | 0.71 |
| - kreatiniini (mediaani, umol/l) | 519 (460–613) | 518 (442–603) | 0.72 |
| - eGFR (mediaani, ml/min)* | 8 (7–10) | 9 (7–10) | 0.48 |
| APD hoitomuotona (vs. CAPD) | 63 (61.8) | 71 (67.6) | 0.39 |

* Data puuttuu 78 (45,9 %) potilaasta

Lyhenteet: PD = peritoneal dialysis; IQR = interquartile range; ESRD = end stage renal disease; ADPKD = autosomal dominant polycystic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; IBD = inflammatory bowel disease; Hb = hemoglobiini; CRP = c-reactive protein; eGFR = estimated glomerular filtration rate

Taulukko 2. PD-hoidon tiedot ja päätetapahtumat tutkimuksen seuranta-ajalta.

| | |
|--------------------------------|------------|
| Potilasmäärä | 210 |
| Pääasiallinen PD-modaliteetti: | |
| - CAPD | 73 (34.8) |
| - APD | 134 (63.8) |

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. PD:n riittävyystesti (mediaani, Kt/V)* | 2.7 (1.9–4.0) |
| 1. Vatsakalvotesti (PET-testi):** | |
| - L | 1 (0.5) |
| - LA | 28 (13.3) |
| - HA | 83 (39.5) |
| - H | 68 (32.4) |
| Hospitalisaatiot syittäin: | |
| - Nesteretentio | 32 (15.2) |
| - Nesteretentio (kokonaismäärä) | 41 |
| - Nesteretentio (potilasvuotta kohden) | 0,09/pv (pv = potilasvuosi) |
| - Infektio | 72 (34.3) |
| - Infektio (kokonaismäärä) | 145 |
| - Infektio (potilasvuotta kohden) | 0,33/pv |
| - PD-peritoniitti: | 107 (50.1) |
| Viljelynegatiivinen / positiivinen / kokonaismäärä | 37 / 164 / 201 |
| Kokonaismäärä potilasvuotta kohden | 0,46/pv |
| Hospitalisaatiot, kokonaismäärä | 140 (66.7) |
| Hospitalisaatiot (sisäänottojen määrä) | 387 |
| Hospitalisaatiot kokonaismäärä potilasvuotta kohden | 0,89/pv |
| PD-katetrin exit-site-infektio: | 94 (44.8) |
| - Viljelynegatiivinen / positiivinen / - kokonaismäärä | 30 / 147 / 177 |
| - Kokonaismäärä potilasvuotta - kohden | 0,41/pv |
| Kuolleisuus: | 87 (41.4) |
| - 1 vuosi | 20 (9.5) |

| | |
|------------|-----------|
| - 3 vuotta | 48 (22.9) |
| - 5 vuotta | 78 (37.1) |

* Data puuttuu 24 (11,4 %) potilaasta. ** Data puuttuu 30 (14,3 %) potilaasta. ** Potilaat, joilla aiempi flimmi 40 (19,0 %) jätetty pois analyysistä

Lyhenteet: PD = peritoneal dialysis; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD = automated peritoneal dialysis; PET = peritoneal equilibration test; L = low; LA = low average; HA = high average; H = high

PD-peritoniitin ilmaantuvuutta tutkivien Cox yksi- ja monimuuttujaregressioanalyysien tulokset on esitelty taulukossa 3. Yksimuuttujamallissa PD-peritoniitin ilmaantuvuuden kanssa p-arvolla < 0.05 olivat yhteydessä miessukupuoli (p=0.017), hypertyreosi (p=0.033), amiodaronilääkitys (p=0.020) sekä pienimolekyylisen hepariinin (LMWH) käyttö (p=0.017).

Monimuuttuja-analyysissä LMWH:n käyttö oli suoraan (HR 1.543, luottamusväli 1.098–2.168, p=0.012) ja hypertyreosi käänteisesti (HR 0.221, luottamusväli 0.054–0.907, p=0.036) yhteydessä PD-peritoniitin ilmaantuvuuden kanssa.

Yksimuuttujamallissa exit-site-infektiot eivät olleet yhteydessä PD-peritoniittien kanssa (p=0.441), eivätkä PD-peritoniitit kuolleisuuden kanssa (p=0.460), mutta PD-peritoniitit olivat merkittävässä yhteydessä sairaalahoitoon joutumiseen riskin kanssa (HR 4.941, CI95 % 3.335–7.321, p≤0.0001).

Taulukko 3. PD-peritoniitin kanssa yhteydessä olevat muuttujat tutkimuksen seuranta aikana yksimuuttuja- ja monimuuttujamallissa.

| Kovariaatti | Univariaatti | | | Multivariaatti | | |
|-----------------------|--------------|--------------|-------|----------------|-------------|-------|
| | HR | CI95% | p | HR | CI95% | p |
| Miessukupuoli | 1.673 | 1.097–2.552 | 0.017 | - | - | - |
| Pulmonaalihypertensio | 2.356 | 0.865–6.419 | 0.094 | - | - | - |
| Hypertyreosi | 0.217 | 0.053–0.885 | 0.033 | 0.221 | 0.054–0.907 | 0.036 |
| Lähtötason eGFR | 1.068 | 0.990–1.152 | 0.091 | - | - | - |
| Amiodaroni | 3.962 | 1.239–12.671 | 0.020 | - | - | - |
| LMWH | 1.522 | 1.079–2.148 | 0.017 | 1.543 | 1.098–2.168 | 0.012 |
| Klopidogreeli | 0.354 | 0.112–1.121 | 0.078 | - | - | - |

Lyhenteet: eGFR = estimated glomerular filtration rate; LMWH = low-molecular-weight heparin

5 POHDINTA

Noin puolet tutkimusaineiston potilaista sairasti PD-peritoniitin seuranta-aikana ja exit-site infektion lähes joka toinen. Viiden vuoden kuluessa potilaista melkein 40 % oli menehtynyt, mutta PD-peritoniitti ei ollut tilastollisesti merkittävässä yhteydessä kuolleisuuden kanssa. Sen sijaan PD-peritoniitin sairastaneet potilaat päätyivät useammin sairaalahoitoon kuin potilaat, jotka eivät sairastuneet PD-peritoniittiin.

APD oli yleisin PD-hoidon modaliteetti tutkimuskohortissa ja hoitomodaliteetti ei ollut yhteydessä PD-peritoniitin ilmaantuvuuden kanssa. Tämä havainto on linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa, joiden mukaan PD:n hoitomodaliteeteilla ei ole juurikaan ollut vaikutusta PD-peritoniittien ilmaantuvuuteen (Lan ym. 2014).

Monimuuttuja-analyysissä havaittiin, että LMWH:n käyttö oli suoraan ja hypertyreoosi käänteisesti yhteydessä PD-peritoniittin insidenssin kanssa. Hypertyreoosin ei ole aiemmissa tutkimuksissa kuvattu olevan yhteydessä PD-peritoniittien ilmaantuvuuteen. Aiemmissä tutkimuksissa vapaan T4:n määrän elimistössä on osoitettu olevan yhteydessä PD-potilaiden kuolleisuuden kanssa. Jung ym. tutkimuksessa havaittiin, että matala tyroksiinin määrä elimistössä ennusti suurempaa kokonais- ja infektiokuolleisuutta kliinisesti eutyreoottisilla PD-potilailla (Jung ym. 2014). Kilpirauhassairauksista hypotyreoosilla näyttääkin olevan enemmän merkitystä infektoriskin ja infektion seurauksien suhteen kuin hypertyreoosilla (Angelousi ym. 2010, Kim ym. 2021). Syy tässä tutkimuksessa havaittuun assosiaatioon hypertyreoosin ja PD-peritoniittien välillä jää epäselväksi ja löydös vaatii lisää tutkimuksia.

LMWH:n käytön yhteys suurempaan PD-peritoniittiriskiin on myös erikoinen havainto. Lienee mahdollista, että ihon alle vatsanahkaan annettavat LMWH-pistokset saattavat altistaa PD-infektioille, sillä PD-katetri usein sijaitsee lähellä LMWH-injektioiden pistopaikkoja. Aiheesta ei kuitenkaan ole olemassa kliinistä tutkimusnäyttöä. PD-peritoniitin hoidossa on tosin käytetty intraperitoneaalisesti tavallista hepariinia ehkäisemään PD-katetriä tukkivien fibriinipaakkujen muodostumista. Eläinkokeissa on myös saatu viitteitä hepariinin potentiaalisesti terapeuttisista vaikutuksista peritoniittien hoidossa (Hau ja Simmons 1978).

Exit-site-infektiot eivät tässä tutkimuksessa olleet yhteydessä PD-peritoniittien ilmaantuvuuden kanssa. Tämä löydös on ristiriidassa aiempien tutkimustulosten kanssa, sillä exit-site-infektioiden ja PD-peritoniittien välillä on havaittu ajallinen yhteys useammissa tutkimuksissa (van Diepen ym. 2012, Lloyd ym. 2013). Tätä havaintoa saattaa selittää välianalyysin pieni otoskoko ja toisaalta myös exit-site infektioiden varhainen toteaminen ja hoidon käynnistäminen. Toisaalta on näyttöä myös siitä, että assosiaatio PD-peritoniittien ja exit-site infektioiden välillä säilyy exit-site infektioiden asianmukaisesta hoidosta huolimatta (Lloyd ym. 2013).

PD-peritoniitit eivät olleet yhteydessä kuolleisuuden kanssa tässä tutkimuksessa. Valtimotautitapahtumat ovat suurin kuolleisuuteen vaikuttava tekijä PD-potilailla ja samalla infektioiden kanssa kilpaileva kuolinsyy. Mielenkiintoinen ja odotettu löydös oli se, että PD-peritoniitin sairastaneet potilaat joutuivat useammin sairaalahoitoihin kuin potilaat, jotka eivät sairastaneet PD-peritoniittia, mikä vastaa aiempien tutkimusten

tuloksia (Fried ym. 1996, Ye ym. 2017). PD-peritoniittien yhteys sairaalahoitoon joutumisen kanssa ei ole yllättävää huomioon ottaen Suomen terveydenhuollossa käytettävän toimintamallin, jossa käytännössä kaikkien PD-peritoniittien hoito käynnistetään lähtökohtaisesti sairaalassa.

Rajoitukset:

Tutkimuslöydöksistä tehtävien johtopäätöksiä arvoa heikentää se, että tutkimus on retrospektiivinen ja suoria syy-seuraussuhteita ei voida tukevasti osoittaa. Lisäksi otoskoko välianalyysissä oli pienekkö. Tutkimusaineisto oli kuitenkin erittäin tarkasti ja kattavasti kerätty ja tutkimus tarjosi jo välianalyysivaiheessa tarkkaa havainnoivaa tietoa PD-peritoniitin epidemiologiasta ja seurauksista tutkimuksen tavoitteiden mukaisesti. Lisäksi tutkimustulokset tulevat tarkentumaan lopullisen tutkimusaineiston valmistuessa.

Yhteenveto:

PD-peritoniittien ilmaantuvuus oli tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa erittäin suuri ja PD-peritoniittiin sairastuminen oli merkittävässä yhteydessä sairaalahoitoon joutumisen riskin kanssa.

LÄHTEET

Abraham G, Kumar V, Nayak KS, Ravichandran R, Srinivasan G, Krishnamurthy M, Prasath AK, Kumar S, Thiagarajan T, Mathew M, Lesley N: Predictors of long-term survival on peritoneal dialysis in South India: A multicenter study. *Perit Dial Int* 30: 29–34, 2010

Akman S, Uygun V, Guven AG. Value of the urine strip test in the early diagnosis of bacterial peritonitis. *Pediatr Int* 2005; 47:523–7.

Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb;164(2):147-55. doi: 10.1530/EJE-10-0695. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21078686.

Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, *et al*. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD005284.

Barraclough K, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Polymicrobial peritonitis in peritoneal dialysis patients in Australia: Predictors, treatment, and outcomes. *Am J Kidney Dis* 55: 121–131, 2010

Bieber SD, Anderson AE, Mehrotra R. Diagnostic testing for peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2014; 27:602–6.

Blake PG, Quinn RR, Oliver MJ. Peritoneal dialysis and the process of modality selection. *Perit Dial Int*. 2013 May-Jun;33(3):233-41. doi: 10.3747/pdi.2012.00119. PMID: 23660605; PMCID: PMC3649891.

Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, *et al*. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1398–405.

Brunier G. Peritonitis in patients on peritoneal dialysis: a review of pathophysiology and treatment. *ANNA J*. 1995 Dec;22(6):575-84; quiz 585-6. PMID: 8633902.

Burke M, Hawley CM, Badve SV, McDonald SP, Brown FG, Boudville N, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Relapsing and recurrent peritoneal dialysis-associated peritonitis: A multicenter registry study. *Am J Kidney Dis* 58: 429–436, 2011

Cho Y, Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Boudville N, *et al*. Peritoneal dialysis outcomes after temporary haemodialysis transfer for peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1940–7.

Cho Y, Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, Bellorin-Font E, Gharbi MB, Davison SN, Ghnaimat M, Harden P, Htay H, Jha V, Kalantar-Zadeh K, Kerr PG, Klarenbach S, Kovesdy CP, Luyckx V, Neuen B, O'Donoghue D, Ossareh S, Perl J, Rashid HU, Rondeau E, See EJ, Saad S, Sola L, Tchokhonelidze I, Tesar V, Tungsanga K, Kazancioglu RT, Yee-Moon Wang A, Yang CW, Zemchenkov A, Zhao MH, Jager KJ, Caskey FJ, Jindal KK, Okpechi IG, Tonelli M, Harris DC, Johnson DW. Peritoneal Dialysis Use and Practice Patterns: An International Survey Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):315-325. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.032. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32800844.

Chuang YW, Shu KH, Yu TM, Cheng CH, Chen CH: Hypokalaemia: an independent risk factor of *Enterobacteriaceae* peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1603-1608

Crabtree JH, Chow KM. Peritoneal Dialysis Catheter Insertion. *Semin Nephrol.* 2017 Jan;37(1):17-29. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.004. PMID: 28153191.

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.

Devoe DJ, Wong B, James MT, Ravani P, Oliver MJ, Barnieh L, Roberts DJ, Pauly R, Manns BJ, Kappel J, Quinn RR. Patient Education and Peritoneal Dialysis Modality Selection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Sep;68(3):422-33. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.053. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27125246.

Eroglu E, Heimbürger O, Lindholm B. Peritoneal dialysis patient selection from a comorbidity perspective. *Semin Dial.* 2020 Oct 22. doi: 10.1111/sdi.12927. Epub ahead of print. PMID: 33094512.

Fahim M, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Culture-negative peritonitis in peritoneal dialysis patients in Australia: Predictors, treatment, and outcomes in 435 cases. *Am J Kidney Dis* 55: 690–697, 2010

Fried L, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2176–82.

Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J, Patel D, Mitchell L, Tatro S. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1014–9.

Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev.* 2015 Jun 1;4(2):28-33. doi: 10.12861/jrip.2015.07. PMID: 26060834; PMCID: PMC4459725.

Govindarajulu S, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Staphylococcus aureus peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: Predictors, treatment, and outcomes in 503 cases. *Perit Dial Int* 30: 311–319, 2010

Gupta, B. , Bernardini, J. , Piraino, B. Peritonitis associated with exit site and tunnel infections. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 415–19.

Hau T, Simmons RL. Heparin in the treatment of experimental peritonitis. *Ann Surg.* 1978 Mar;187(3):294-8. doi: 10.1097/00000658-197803000-00014. PMID: 637586; PMCID: PMC1396420.

Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Oct;16(10):573-585. doi: 10.1038/s41581-020-0315-4. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32733095; PMCID: PMC7391926.

Johnson G, Wilks M, Warwick S, Millar MR, Fan SL. Comparative study of diagnosis of PD peritonitis by quantitative polymerase chain reaction for bacterial DNA vs culture methods. *J Nephrol* 2006; 19:45–9.

Jung HY, Cho JH, Jang HM, Kim YS, Kang SW, Yang CW, et al. Free thyroxine level as an independent predictor of infection-related mortality in patients on peritoneal dialysis: a prospective multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014;12, e112760.

Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000; 20:396–411.

Kim SY, Yoo DM, Min CY, Choi HG. The Effects of Previous Thyroid Disease on the Susceptibility to, Morbidity of, and Mortality Due to COVID-19: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *J Clin Med*. 2021 Aug 11;10(16):3522. doi: 10.3390/jcm10163522. PMID: 34441818; PMCID: PMC8396860.

Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Feb;6(2):75-82. doi: 10.1038/nrneph.2009.210. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20010897.

Lan PG, Johnson DW, McDonald SP, Boudville N, Borlace M, Badve SV, et al. The association between peritoneal dialysis modality and peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1091–7.

Li PK, Chow KM. Peritoneal dialysis patient selection: characteristics for success. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009 May;16(3):160-8. doi: 10.1053/j.ackd.2009.02.001. PMID: 19393965.

Li PK, Chow KM, Van de Luitgaarden MW, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, Naicker S, Pecoits-Filho R, Yu XQ, Lameire N. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Feb;13(2):90-103. doi: 10.1038/nrneph.2016.181. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28029154.

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. Erratum in: *Perit Dial Int*. 2018 Jul-Aug;38(4):313. PMID: 27282851; PMCID: PMC5033625.

Lloyd A, Tangri N, Shafer LA, Rigatto C, Perl J, Komenda P, et al. The risk of peritonitis after an exit site infection: a time-matched, case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1915–21.

Miles R, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW: Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 76: 622–628, 2009

Nessim SJ, Bargman JM, Jassal SV. Relationship between double-cuff versus single-cuff peritoneal dialysis catheters and risk of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2310–14.

Nessim SJ, Nisenbaum R, Bargman JM, Jassal V: Microbiology of peritonitis in peritoneal dialysis patients with multiple episodes. *Perit Dial Int* 2012;Feb

Nishina M, Yanagi H, Kakuta T, Endoh M, Fukagawa M, Takagi A. A 10-year retrospective cohort study on the risk factors for peritoneal dialysis-related peritonitis: a single-center study at Tokai University Hospital. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18:649–54.

Ozturk S, Soyluk O, Karakaya D, Yazici H, Caliskan YK, Yildiz A, Bozfakioğlu S: Is decline in serum albumin an ominous sign for subsequent peritonitis in peritoneal dialysis patients?. *Adv Perit Dial* 2009;25:172-177

Pajek J, Hutchison AJ, Bhutani S, Brenchley PE, Hurst H, Perme MP, *et al.* Outcomes of peritoneal dialysis patients and switching to hemodialysis: a competing risks analysis. *Perit Dial Int* 2014; 34:289–98.

Panagoutsos, S. , Kantartzi, K. , Passadakis, P. , Yannatos, E. , Mourvati, E. , Theodoridis, M. Timely transfer of peritoneal dialysis patients to hemodialysis improves survival rates. *Clin Nephrol* 2006; 65: 43–7.

Pecoits-Filho R, Yabumoto FM, Campos LG, Moraes TP, Figueiredo AE, Olandoski M, Shimakura SE, Barretti P; BRAZPD Investigators. Peritonitis as a risk factor for long-term cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients: The case of a friendly fire? *Nephrology (Carlton)*. 2018 Mar;23(3):253-258. doi: 10.1111/nep.12986. PMID: 28010053.

Pérez Fontan M, Rodríguez-Carmona A, García-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdés F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25:274–84.

Perl J, Fuller DS, Bieber BA, Boudville N, Kanjanabuch T, Ito Y, Nessim SJ, Piraino BM, Pisoni RL, Robinson BM, Schaubel DE, Schreiber MJ, Teitelbaum I, Woodrow G, Zhao J, Johnson DW. Peritoneal Dialysis-Related Infection Rates and Outcomes: Results From the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2020 Jul;76(1):42-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.016. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932094.

Piraino B, Sheth H. Peritonitis - does peritoneal dialysis modality make a difference? *Blood Purif*. 2010;29(2):145-9. doi: 10.1159/000245641. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20093820.

Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2005 May-Jun;25(3):207-22. PMID: 15981767.

Prasad N, Gupta A, Sharma RK, Sinha A, Kumar R. Impact of nutritional status on peritonitis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2007; 27:42–7.

Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, MacLeod AM, Vale L, Cody J, Wallace SA, Daly C. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;2007(2):CD006515. doi: 10.1002/14651858.CD006515. PMID: 17443624; PMCID: PMC6669246.

Rodríguez-Carmona, A. , Perez Fontan, M. , Garcia Falcon, T. , Fernandez Rivera, C. , Valdes, F. A comparative analysis of the incidence of peritonitis and exit site infection in CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 253–8.

Roumeliotis A, Roumeliotis S, Leivaditis K, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. APD or CAPD: one glove does not fit all. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jun;53(6):1149-1160. doi: 10.1007/s11255-020-02678-6. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051854; PMCID: PMC7553382.

Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018 Jun 11;11:173-186. doi: 10.2147/IJNRD.S123618. PMID: 29928142; PMCID: PMC6001843

Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD004679.

Szeto, C.C. , Kwan, B.C.H. , Chow, K.M. , Pang, W.F. , Kwong, V.W.K. , Leung, C.B. Outcome of hemodialysis patients who had failed peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: C300–6.

Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1100-1105. doi: 10.2215/CJN.14631218. Epub 2019 May 8. PMID: 31068338; PMCID: PMC6625612.

Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1786-1795. doi: 10.1056/NEJMra2100152. PMID: 34731538.

Tranæus, A. , Heimbürger, O. , Lindholm, B. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Risk factors, clinical severity, and pathogenetic aspects. *Perit Dial Int* 1988; 8: 253–63.

van Diepen AT, Tomlinson GA, Jassal SV. The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1266–71.

Vogel SL, Singh T, Astor BC, Waheed S. Gender differences in peritoneal dialysis initiation in the US end-stage renal disease population. *Perit Dial Int*. 2020 Jan;40(1):57-61. doi: 10.1177/0896860819878656. PMID: 32063143.

Ye H, Zhou Q, Fan L, Guo Q, Mao H, Huang F, Yu X, Yang X. The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 5;18(1):186. doi: 10.1186/s12882-017-0588-4. PMID: 28583107; PMCID: PMC5460447.

Yip T, Tse KC, Lam MF, Cheng SW, Lui SL, Tang S, Ng M, Chan TM, Lai KN, Lo WK: Risks and outcomes of peritonitis after flexible colonoscopy in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2007;27:560-564