

Mesalazin-assoziierte interstitielle Nephritis

G. Mancuso^a, A. Gaspert^b, M. Möddel^a, G. Keusch^a

Fallbeschreibung

Eine 1975 geborene und bis zum Alter von 16 Jahren gesunde Frau erkrankte im September 1991 erstmals an wässrigen Durchfällen mit Blutbeimengungen. Die darauf durchgeführte Koloskopie zeigte eine unspezifische linksseitige Kolitis mit dem histologischen Befund einer ausgeprägten chronischen Entzündung und vereinzelt Granulomen. Es wurde eine Therapie mit **Mesalazin** (5-Aminosalicylsäure, Asacol[®]) 3 × 800 mg p.o. eingeleitet und bei gutem Ansprechen bis 1993 weitergeführt. Im Januar 1995 trat ein erstes Kolitis-Rezidiv auf. Eine erneut durchgeführte Koloskopie zeigte eine Pankolitis und im Caecum einen grossen gestielten Polypen ohne Malignitätszeichen. Die Patientin wurde zunächst mit Deflazacort (Calcort[®]) und Azathioprin (Imurek[®]) behandelt. Wegen einer Pankreatitis musste nach einem Monat das Azathioprin abgesetzt werden, und es wurde erneut eine Therapie mit Mesalazin 3 × 800 mg p.o. zusammen mit intermittierend Mesalazin- und Prednisolon-Einläufen (Corti-Clyss[®]) begonnen, worauf erneut eine Remission erzielt werden konnte. Nachdem bis 1992 wiederholte Bestimmungen des Serumkreatinins im Normbereich waren, wurde Ende August 1998 erstmals eine Erhöhung des Serumkreatinins auf 415 µmol/L festgestellt. Die Mesalazin-Therapie wurde sistiert. Im November 1998 wurde eine Komplementärbehandlung mit Akupunktur sowie homöopathischen und pflanzlichen Arzneimitteln begonnen. Das Serumkreatinin war im Ja-

nuar 2000 auf 239 µmol/L gesunken. Zur weiteren ambulanten nephrologischen Abklärung wurde die Patientin im Februar 2000 ins Stadtspital Waid Zürich überwiesen.

Bei der klinischen Untersuchung war die Patientin in einem reduzierten Allgemeinzustand. Das Körpergewicht betrug 50 kg und die Körpergrösse 165 cm (BMI 18,4 kg/m²). Der Blutdruck betrug im Sitzen 140/90 mm Hg und der Puls 99/min. Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Werte: eine Eisenmangelanämie mit einer Hämoglobinkonzentration von 11,8 g/dL; Glukose 4,8 mmol/L, Kreatinin 223 µmol/L, Harnstoff 9,2 mmol/L, Harnsäure 326 µmol/L, Natrium 142 mmol/L, Kalium 3,7 mmol/L, Kalzium 2,27 mmol/L, anorganisches Phosphat 0,95 mmol/L, GOT 15 U/L, GPT 9 U/L, alkalische Phosphatase 56 U/L. Die Kreatinin-Clearance war mit 27,0 mL/min/1,73 m² deutlich vermindert.

Der Urinstatus ergab ein spez. Gewicht von 1010, pH 6,0, Eiweiss 0,75 g/L, Glukose negativ. Das Urinsediment zeigte eine Erythrozyturie mit 2–7 Ec/GF. Die 24-Stunden-Eiweissausscheidung war mit 0,8 g/24 Std. geringgradig erhöht. Die immunologischen Untersuchungen ergaben keinen pathologischen Befund.

Sonographisch fanden sich verkleinerte Nieren (Längsdurchmesser rechts 8,2 cm, links 8,3 cm) mit einem verschmälerten Parenchymsaum. Die anschliessend durchgeführte Nierenbiopsie zeigte eine chronische interstitielle Nephritis. 10 von 24 Glomerula waren global sklerosiert. In zahlreichen übrigen Glomerula fand sich eine unterschiedlich ausgeprägte periglomeruläre Fibrose und teils gewellte glomeruläre Basalmembran. Das Interstitium zeigte eine herdförmig betonte Fibrose und Tubulusatrophie sowie Infiltrate vorwiegend bestehend aus Lymphozyten und einzelnen Histiozyten. (Abb. 1). In der Elektronenmikroskopie waren keine Depots vom Immunkomplex-Typ nachweisbar.

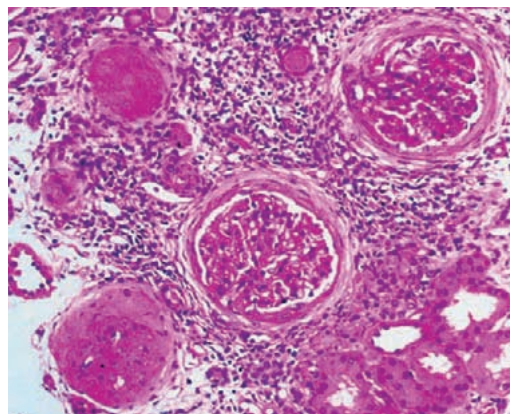
Im weiteren Verlauf verzeichnete man eine leichte Abnahme des Serumkreatinins auf 217 µmol/L. Eine wegen erneut aufgetretenen blutigen Durchfällen Ende August 2000 durchgeführte Koloskopie zeigte eine Pankolitis, welche unter einer weiteren Therapie mit Deflazacort abklang. Die Patientin war im Februar 2001 wieder beschwerdefrei.

^a Abteilung Nephrologie,
Medizinische Klinik Stadtspital
Waid Zürich
^b Institut für klinische Pathologie
Universitätsklinik Zürich

Korrespondenz:
Dr. G. Keusch
Stadtspital Waid
Tièchestrasse 99
CH-8037 Zürich

gerald.keusch@waid.stzh.ch

Abbildung 1.
Nierenbiopsie 5 Jahre nach
Beginn der Behandlung mit
Mesalazin (5-ASA): Diese zeigt
eine ausgeprägte interstitielle
und periglomeruläre Fibrose, vor-
wiegend lymphozytäre entzünd-
liche Infiltrate und einzelne global
sklerosierte Glomerula.



Kommentar

Im vorliegenden Fallbericht wird eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung einer Therapie mit Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) beschrieben. Mesalazin, welches Ähnlichkeiten mit der chemischen Struktur von Aspirin und Phenacetin aufweist, wurde 1985 in die Klinik eingeführt und gehört heute zu den Mitteln erster Wahl bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Peroral verabreichtes Mesalazin weist eine Ummantelung mit Eudragit-S auf. Der Wirkstoff wird erst bei einem pH von >7 im terminalem Ileum und im Kolon freigesetzt. Die antiinflammatorische Wirkung erfolgt lokal direkt vom Darmlumen aus. Bereits in der Darmmukosa wird Mesalazin grösstenteils acetyliert und anschliessend resorbiert [4]. Die Resorption beträgt 20–30% und ist vom pH, der intestinalen Passagezeit, der Formulierung des Mesalazins und der Integrität der Darmmukosa abhängig [3].

Der resorbierte Anteil des Mesalazins und des acetylierten Hauptmetaboliten (Acetyl-5-ASA) werden glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus sezerniert. Anschliessend erfolgt eine passive Reabsorption, so dass in der Niere im Vergleich zum Plasma hohe kortikale und medulläre Konzentrationen erreicht werden [3]. Mesalazin-assoziierte interstitielle Nephritiden wurden erstmals 1989 beschrieben, und bis 1997 wurden insgesamt 35 Fälle publiziert [1]. Die Häufigkeit einer leichten reversiblen Kreatininerhöhung wird unter Mesalazin etwa auf 1:100 Patienten und diejenige einer Mesalazin-assoziierten interstitiellen Nephritis etwa auf 1:500 Patienten geschätzt [1, 2].

Pathogenetisch werden für die Schädigung des Nierengewebes ein nephrotoxischer Mechanismus (lokale Hypoxie durch Störung der intrarenalen Mikrozirkulation, evtl. direkte tubuläre Toxizität) oder eine zellvermittelte Immunreaktion diskutiert. Bei vereinzelt Fällen wurde eine Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion mit Fieber und Eosinophilie beobachtet.

Das histologische Bild einer Mesalazin-assozii-

ierten interstitiellen Nephritis ist am häufigsten das einer chronischen interstitiellen Nephritis. Es zeigen sich eine interstitielle Fibrose, Infiltrate bestehend vorwiegend aus Lymphozyten und Makrophagen sowie eine periglomeruläre Fibrose. Die Befunde sind unspezifisch und können bei einer interstitiellen Nephritis anderer Ätiologie, insbesondere ebenfalls medikamentös-toxisch bedingter Nephritis, vorkommen.

50% der interstitiellen Nephritiden treten in den ersten 12 Monaten auf, wobei die Expositionsdauer von Monaten bis zu Jahren variieren kann [1]. Eine Beziehung zwischen Gesamtdosis und Häufigkeit der Mesalazin-assoziierten interstitiellen Nephritis konnte bis heute nicht belegt werden.

Corrigan et al. [2] zeigten, dass in 85% der Fälle es zu einer vollständigen Erholung der Nierenfunktion gekommen war, wenn die Mesalazin-assoziierte interstitielle Nephritis innerhalb von 10 Monaten seit Therapiebeginn diagnostiziert wurde. Erfolgte die Diagnose hingegen mehr als 18 Monate nach Therapiebeginn kam es lediglich in $\frac{1}{3}$ der Fälle nur zu einer partiellen Erholung der Nierenfunktion.

Eine isolierte Erhöhung des Serumkreatinins ist oft der einzige Befund einer Mesalazin-assoziierten interstitiellen Nephritis. Als weitere Laborbefunde können eine Mikrohämaturie (etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle), eine Leukozyturie (etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle) und eine leichte Proteinurie vorkommen.

Unter einer Behandlung mit Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) sollte die Nierenfunktion nach der Empfehlung von World und Mitarbeiter [1] wie folgt überwacht werden: Bestimmung des Serumkreatinins vor Therapiebeginn; monatlich während den ersten 3 Monaten; 3monatlich während den folgenden 9 Monaten; halbjährlich während den folgenden 4 Jahren und jährlich nach 5jähriger Behandlung. Bei einer Kreatinin-Erhöhung soll die Therapie abgesetzt werden. Eine Nierenbiopsie sollte bei einem Kreatinin von $>150 \mu\text{mol/L}$ oder bei einer Proteinurie im nephrotischen Bereich erfolgen.

Literatur

- 1 World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:614–21.
- 2 Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1–6.
- 3 Thuluvath PJ, Ninkovic M, Calam J, Anderson M. Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut* 1994;35:1493–6.
- 4 Klotz U. Pharmacokinetic data for different 5-aminosalicylic acid and budesonide preparations. *Med Klin* 1999;94 (Suppl D):16–22.