

Akutes Nierenversagen unter Novaminsulfon

E. Doublali, B. Hess

Fallbericht

Ein 71-jähriger ehemaliger Treuhänder litt während 10 Tagen unter zunehmender Müdigkeit, Inappetenz und Übelkeit. Bei einem Vorwert von 122 $\mu\text{mol/L}$ wurde der Patient mit einem aktuellen Serum-Kreatinin von 675 $\mu\text{mol/L}$ wegen akuter Niereninsuffizienz hospitalisiert.

Anamnese

Zwischen 1938 und 1956 Appendektomie, Tonsillektomie, Pyelonephritis und Nephrolithiasis. Während Jahren Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus (1975 sistiert). 1996 zerebrovaskulärer Insult mit Hemisyndrom links, konsekutiver schwerer Spastik, chronischem Schmerzsyndrom und Depression. 1998 postthrombotisches Syndrom nach ausgedehnter tiefer Beinvenenthrombose links. Tabelle 1 fasst die Eintrittsmedikation zusammen.

Eintrittsstatus

Reduzierter Allgemeinzustand, afebril, wach, bewusstseinsklar, kardiopulmonal und hämodynamisch kompensiert, Blutdruck 118/75 mm Hg, Puls 64/Min., regelmässig, Halsvenen gefüllt. Nierenlogen bds. klopfdolent, Abdomen sonst unauffällig. Neurologisch: Hemisyndrom links mit ausgeprägter schmerzhafter Spastik.

EKG: normokarder Sinusrhythmus, Frequenz 64/Min., Linkslagetyp, unspezifische Repolarisationsstörungen inferior und anteroseptal. Labor: Hämoglobin 145 g/L, Hämatokrit 42%, MCV 101 fl (Norm 83–100), MCH von 35 pg (27–33), Thrombozyten $236 \times 10^9/\text{L}$, Leukozyten $7,2 \times 10^9/\text{L}$. Blutchemische Werte: Kalium 6,1 mmol/l (3,5–5,0), Phosphat 1,54 mmol/l (0,87–1,45), Ca^{++} 1,28 mmol/L, Harnstoff 19,4 mmol/L (2,0–8,3), Kreatinin 643 $\mu\text{mol/L}$ (70–130), Harnstoff/Kreatinin 30,2 mmol/mmol (<60), CRP 37,4 mg/L (<5). Spoturin: Natrium 67 mmol/L, fraktionierte Natrium-Exkretion (FE_{Na}) 6,8%, pH 6,0, spez. Gew. 1005, Proteinurie 0,23–0,64 g/L, Sediment bis auf wenige hyaline Zylinder unauffällig, keine Infektzeichen. 24-Stunden-Urin: Volumen 2670 mL, Kreatinin-Clearance 9 mL/Min./1,73 m², Protein 214 mg. Sonographisch Ausschluss einer postrenalen Ursache der akuten Niereninsuffizienz, keine Zeichen einer chronischen Nephropathie.

Nierenbiopsie (5. Hospitalisationstag): 2 von 12 Glomeruli global sklerosiert, restliche Glomeruli bis auf etwas verdickte Basalmembran unauffällig. Im Interstitium (Abb. 1, 2) fokal betontes chronisches lymphozytäres entzündliches Infiltrat mit vermehrten eosinophilen Granulozyten, mässig- bis mittelgradige Fibrose. Tubuli atroph mit verdickter tubulärer

Tabelle 1. Liste der vom Patienten eingenommenen Medikamente.

Atenolol 50 mg morgens
Losartan 25 mg abends
Torasemid 5 mg morgens und mittags
Magnesium-Aspartat-Brausetabletten 1 morgens
Phenprocoumon 3 mg nach INR
Mianserin-HCl 60 mg abends
Venlafaxin 25 mg morgens
Zolpidem 5 mg zum Schlafen
Tizanidin-MR 6 mg mittags und abends
Botulinumtoxin-Injektion alle 5 Monate
Diazepam 5 mg in Reserve
Novaminsulfon 0,5 g in Reserve
Bisacodyl 5 mg und Lactitol 10 g zur Stuhlregulation

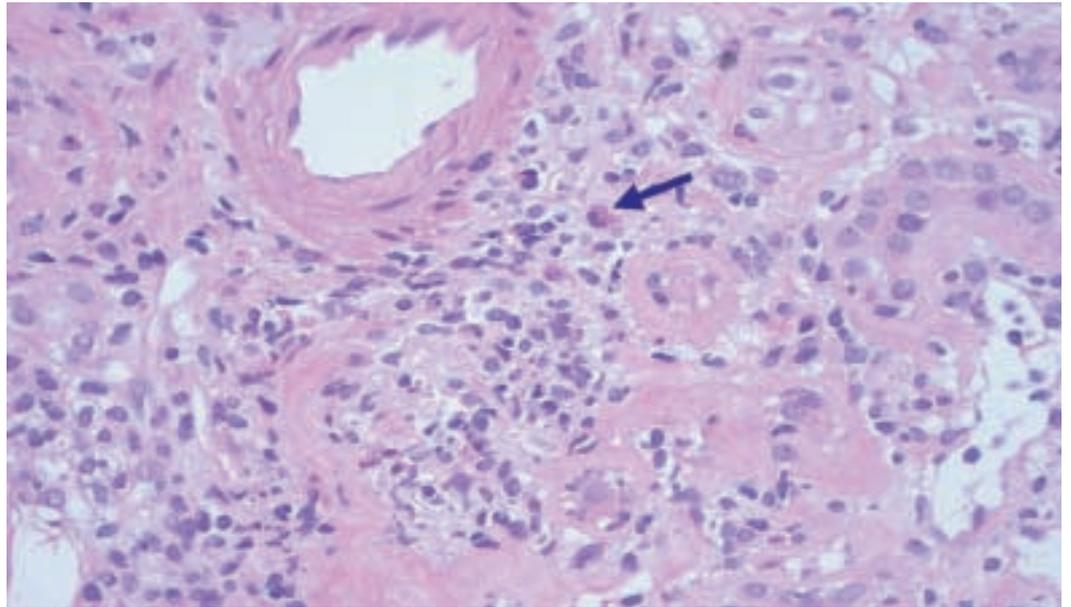
Medizinische Klinik,
Spital Zimmerberg, Wädenswil

Korrespondenz:
PD Dr. B. Hess
Chefarzt Medizinische Klinik
Spital Zimmerberg
CH-8820 Wädenswil

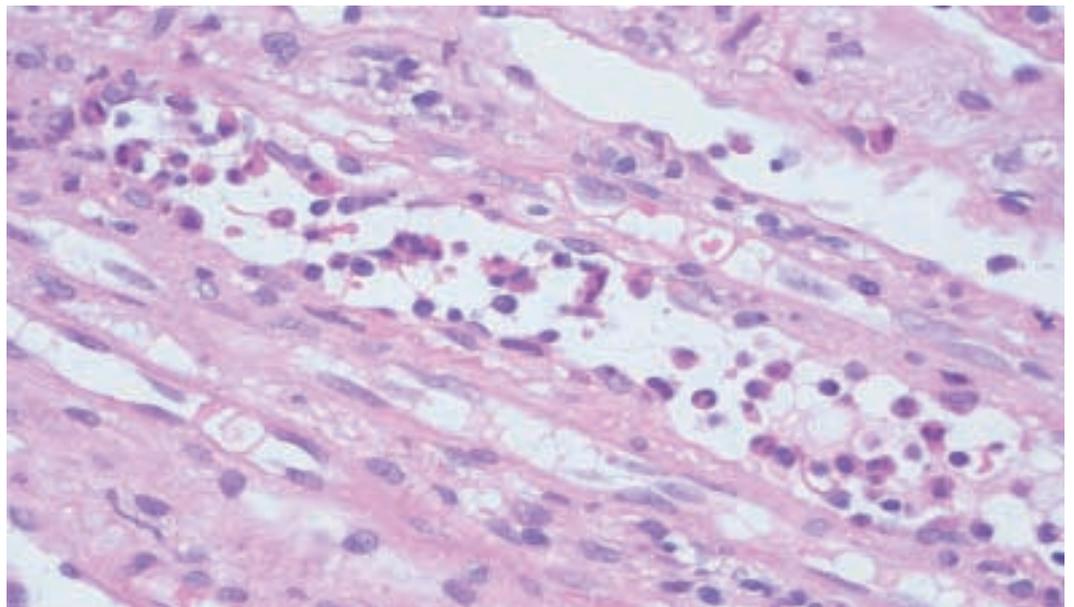
b.hess@spital-zimmerberg.ch

Abbildung 1.

Nierenbiopsieschnitt mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose. Im Interstitium findet sich ein lymphozytäres entzündliches Infiltrat, vereinzelt sind eosinophile Granulozyten (Pfeil) zu erkennen. HE-Färbung.

**Abbildung 2.**

Nierenbiopsieschnitt mit peritubulärer Kapillare mit reichlich eosinophilen Granulozyten. HE-Färbung.



Basalmembran, intraluminal doppelbrechende Kalziumoxalat-Kristalle und hyaline Zylinder. Elektronenmikroskopisch keine Immunkomplexe.

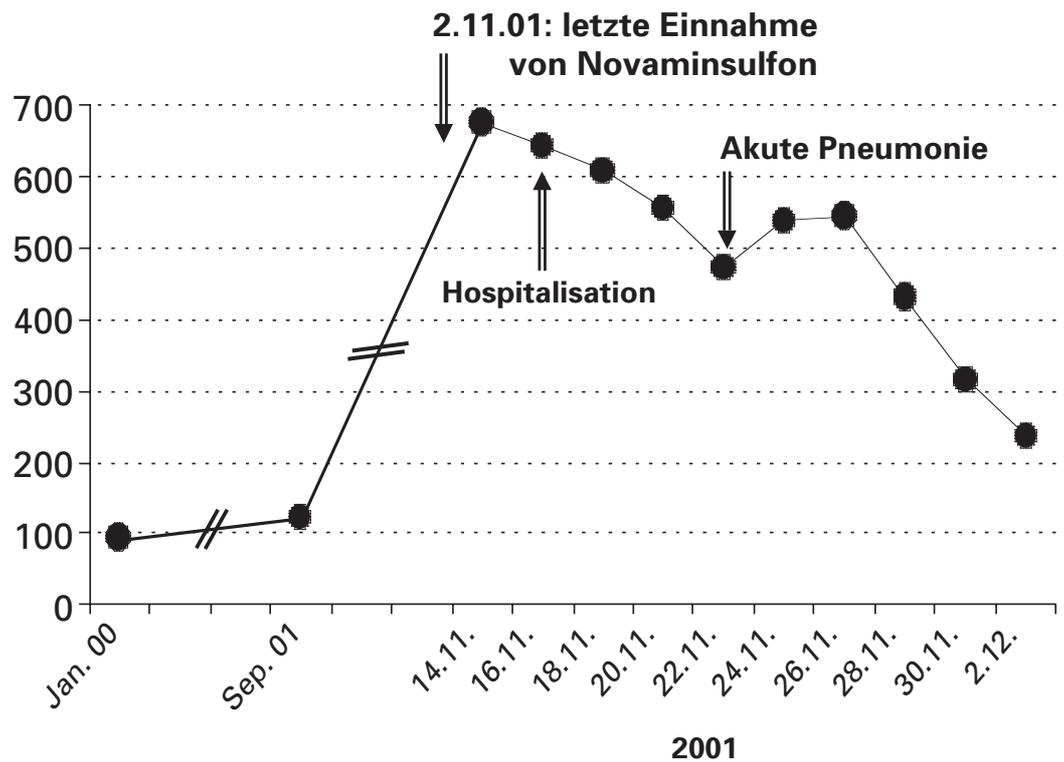
Verlauf (Abb. 3)

Therapie der Hyperkaliämie mit Glukose/Actrapid-Infusion, Stop des potentiell die Nierenfunktion beeinträchtigenden Losartans, spontane Erholung der Urämiesymptome. Am 12. Hospitalisationstag interkurrente Pneumonie, kurzfristiger Kreatininanstieg (Abb. 3), antibiotische Therapie. Austritt nach 21 Tagen, Harnstoff 6,1 mmol/L, Kreatinin 208 μ mol/L.

Kommentar

Im vorliegenden Fall mit akutem Nierenversagen wurden aufgrund von Klinik (Halsvenen gefüllt), Labor (Harnstoff/Kreatinin im Serum <60 mmol/mmol, Natriumkonzentration im Spoturin >40 mmol/l, FE_{Na} 6,8%) eine prärenale [1] und mittels Sonographie eine postrenale Ursache weitestgehend ausgeschlossen. Bei geringgradiger Proteinurie war eine akute Glomerulonephritis/Vaskulitis nicht sehr wahrscheinlich, so dass als häufigste Ursache einer **akuten intrinsischen Niereninsuffizienz** die ischämisch/toxisch bedingte Tubulusnekrose [2] am wahrscheinlichsten war. Der biopsische Befund mit Tubulusatrophie, Tubulusepithelschäden, interstitieller Fibrose und entzündli-

Abbildung 3.
Verlauf des Serum-Kreatinins.



chem Infiltrat mit Eosinophilen sprach aber für eine interstitielle Nephritis bei vorbestehendem toxischem Nierenschaden.

Eine **interstitielle Nephritis** findet sich in 1–15% der Biopsien, welche wegen akuter Nierenerkrankung durchgeführt werden [3]. Für die Diagnose einer voll ausgeprägten akuten interstitiellen Nephritis waren die histopathologischen Veränderungen im vorliegenden Fall mit eher geringgradigen akut-entzündlichen Veränderungen und fehlendem interstitiellem Ödem nicht ausreichend [3], auch weil chronische Veränderungen das Bild dominieren (Abb. 1). Allerdings können fibrotische Veränderungen bereits 7 bis 10 Tage nach Beginn einer inflammatorischen Reaktion gesehen werden [3].

Als auslösende **Ursache** einer interstitiellen Nephritis kommen Bakterien, Viren, Erreger wie Mykoplasmen und Chlamydien sowie Medikamente in Frage, u.a. Antibiotika, Diuretika, Captopril, Allopurinol, Phenytoin und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) [3, 4]. Im vorliegenden Fall war ein Infekt sehr unwahrscheinlich, so dass Medikamente als Auslöser im Vordergrund standen. Die vom Patienten regelmässig eingenommenen Medikamente (Tab. 1) kamen aufgrund der verfügbaren Angaben über Nebenwirkungen [5] und einer Medline-Suche nach «interstitieller Nephritis» ursächlich nicht in Frage. Hingegen existieren von Novaminsulfon (Noramidopyrin, Metamizol), welches vom Patienten unregelmässig als «letzte Schmerzreserve» eingenommen wurde, in der Literatur 5 Fallberichte [4, 6–8]

über eine bioptisch gesicherte interstitielle Nephritis.

Wie Berruti et al. [8] betonen, präsentiert sich die Novaminsulfon-induzierte interstitielle Nephritis im Gegensatz zur «gewöhnlichen» NSAR-induzierten Nephritis, welche innerhalb von Wochen bis Monaten zum Vollbild der interstitiellen Nephritis mit massiver Proteinurie führt, innert Tagen, und die Proteinurie beträgt meist weniger als 1 Gramm pro Tag [8]. Bei unserem Patienten lag die letzte Einnahme von Novaminsulfon knapp 3 Wochen zurück, was zum klinischen Verlauf der publizierten Fälle von Novaminsulfon-induzierter interstitieller Nephritis ebenso passt wie die Proteinurie von nur 214 mg pro Tag.

Ausser unter Novaminsulfon wurde vereinzelt auch unter Diazepam, von unserem Patienten wegen Spastik ebenfalls wiederholt eingenommen, eine interstitielle Nephritis gefunden [4, 9]. Gegen Diazepam als Auslöser des akuten Nierenversagens in unserem Fall spricht aber die Tatsache, dass sich die Nierenfunktion laufend verbesserte, obwohl der Patient wegen Krampferscheinungen regelmässig zwischen 2,5 und 17,5 mg Diazepam pro Tag erhielt. Somit dürfte am ehesten Novaminsulfon das akute reversible Nierenversagen ausgelöst haben.

Der Schweregrad der **histologischen Veränderungen** bei Novaminsulfon-induzierter interstitieller Nephritis scheint dosisabhängig zu sein [8]. Während unser Patient, welcher Novaminsulfon in gelegentlichen Einzeldosen von 0,5–1,0 g eingenommen hatte, ein wenig

dramatisches akutes histopathologisches Bild mit geringem Anteil an Eosinophilen zeigte, war in einem publizierten Fall nach Einnahme von 30 g Novaminsulfon über nur 2 Tage ein massives interstitielles Infiltrat mit zahlreichen mononukleären Zellen und reichlich Eosinophilen nachweisbar [8].

Zusammenfassend beschreiben wir ein akutes Nierenversagen mit interstitiellen histopathologischen Veränderungen als sehr seltene,

aber auch im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz [5] erwähnte Komplikation der Therapie mit Novaminsulfon.

Verdankung

Wir danken Frau Dr. A. Gaspert, Oberärztin, Departement Pathologie, Universitätsspital Zürich, für das Überlassen der Fotografien der histopathologischen Schnitte.

Literatur

- 1 Rose BD, Post TW. Hypovolemic states. In: Rose BD, Post TW (Hrsg). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th ed., chapt. 14. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 2 Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM (Hrsg.) *Brenner & Rector's The Kidney*, 6th ed., vol. 1, chapt. 28. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
- 3 Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: Brenner BM (Hrsg.) *Brenner & Rector's The Kidney*, 6th ed., vol. 2, chapt. 32. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
- 4 Kleinknecht D, Vanhille P, Morel-Maroger L, Kanfer A, Lemaitre V, Mery JP, et al. Acute interstitial nephritis due to drug hypersensitivity: an up-to-date review with a report of 19 cases. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1983;12:277-308.
- 5 *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. Basel: Documed, 2002.
- 6 Riou B, Richard C, Rimalho A, Bottineau, Truncard MD, Auzepy P. Acute immunoallergic interstitial nephritis due to noramidopyrine. *Presse Med* 1984;13:1377-80.
- 7 Baños Gallardo NI. Nephritis interstitial aguda con fracaso renal secundario a drogas. *Rev Clin Esp* 1987;118:3372-4.
- 8 Berruti V, Salvidio G, Saffioti S, Pontremoli R, Arnone O, Giannoni M, et al. Noramidopyrine (Metamizol) and acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2110-2.
- 9 Sadjadi SA, McLaughlin K, Shah RM. Allergic interstitial nephritis due to diazepam. *Arch Intern Med* 1987; 147:579.