

Eine Azidose der anderen Art ...

Der Fallbericht einer 5-Oxoprolin-Azidose unter Medikation mit Paracetamol und Flucloxacillin

Dominik Camenzind^a, Hans-Rudolf Rätz^b

^a Oberarzt Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Baden; ^b Leitender Arzt Nephrologie, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Baden

Schlüsselwörter

Metabolische Azidose, 5-Oxoprolin, Paracetamol, Flucloxacillin

Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall eines 82-jährigen Patienten mit Spondylodiszitis, der nach drei Wochen Hospitalisation mit Tachypnoe und Apathie auf die Überwachungsstation verlegt wurde. Als Ursache der Verschlechterung seines Zustandes fand sich eine metabolische Azidose mit deutlich erweiterter Anionenlücke durch die Akkumulation der organischen Säure 5-Oxoprolin. Als Risikofaktoren für die Entstehung dieser Azidose bestanden beim Patienten die Medikation mit Paracetamol und Flucloxacillin, ein Infekt, Malnutrition und Niereninsuffizienz. Es kam dadurch zu einer Störung des Stoffwechsels von Glutathion mit vermehrter Bildung und vermindertem Abbau des Metaboliten 5-Oxoprolin. Nach Sistieren der Verabreichung von Paracetamol und Flucloxacillin, Gabe von Acetylcystein sowie unter adäquater enteraler Ernährung konnte innerhalb von fünf Tagen eine Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes erreicht werden.


Hintergrund

Die durch 5-Oxoprolin verursachte Azidose wird selten diagnostiziert. Sie zeichnet sich durch eine deutlich erweiterte Anionenlücke aus und geht typischerweise mit einer Bewusstseinsstörung einher.

Nebst der hier diskutierten erworbenen Form der 5-Oxoprolin-Azidose gibt es auch hereditäre Defekte der Enzyme Glutathionsynthetase und 5-Oxoprolinase, die zur Akkumulation von 5-Oxoprolin führen können. Die erworbene Form der 5-Oxoprolin-Azidose wurde erstmalig im Jahre 1989 beschrieben. Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung gilt der Einsatz von Paracetamol. In der Mehrzahl der über 40 publizierten Fälle erfolgte die Verabreichung von Paracetamol in therapeutischen Dosen über längere Zeit. Einige Fälle traten auch im Rahmen einer akuten Intoxikation mit Paracetamol auf [1, 2]. Als zusätzliche Risikofaktoren sind Malnutrition, Infektionen, eine antibiotische Therapie mit Flucloxacillin oder Netilmicin sowie der Einsatz des Antiepileptikums Vigabatrin beschrieben. Ebenso wurden weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen mit der 5-Oxoprolin-Azidose in Verbindung gebracht.

Fallbeschreibung

Ein 82-jähriger Patient wurde bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Tachypnoe und Apathie von der Abteilung auf die Überwachungsstation verlegt. Drei Wochen zuvor war er infolge einer Spondylodiszitis im Bereich der Lendenwirbelkörper 1/2 mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* in den Blutkulturen eingetreten. Die antibiotische Therapie erfolgte mit Flucloxacillin 6 × 2 g/Tag und Ciprofloxacin 2 × 750 mg/Tag. Ciprofloxacin wurde zusätzlich eingesetzt, weil beim Patienten im Vorfeld der Hospitalisation *Campylobacter jejuni* im Stuhl nachgewiesen worden war und sich die Entzündungsparameter unter Monotherapie mit Flucloxacillin kaum regredient zeigten. Zur Analgesie wurden Paracetamol 2 g/Tag und Metamizol 4 g/Tag verabreicht. Im Rahmen der schweren Erkrankung nahm der Patient nur wenig Nahrung zu sich. Als Begleitdiagnosen bestanden eine akute Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Morbus Parkinson, mikroskopische Kolitis mit zusätzlicher *Campylobacter*-Enteritis, Vitamin-D-Mangel und eine makrozytäre Anämie bei Vitamin-B₁₂-Mangel.

Bei Übernahme auf die Überwachungsstation präsentierte sich ein somnolenter, verwirrter, afebriler und kreislaufstabiler Patient mit vertiefter Atmung, einer gesteigerten Atemfrequenz von 25/min und einem BMI von 19,3 kg/m². In der Blutgasanalyse fand sich als Ursache der Hyperventilation eine ausgeprägte metabolische Azidose mit einem pH-Wert von 7,2 und einem Bicarbonat von 7,2 mmol/l (Tab. 1 ). Die Anionenlücke war mit 29,6 mmol/l deutlich erweitert. Im Labor zeigte sich eine Hypalbuminämie und eine mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von 46 ml/min nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärungen ergaben sich laborchemisch und anamnestisch keine Hinweise für eine Azidose durch Lactat, Ketonkörper, Urämie oder eine Intoxikation mit Salicylsäure, Alkoholen und Paraldehyden. Stattdessen liess sich im Urin ein deutlich erhöhter 5-Oxoprolin-Spiegel von 1600 mmol/mol Kreatinin nachweisen (Referenzwert des Kinderspitals Zürich: <20 mmol/mol).

Nach Sistieren der Medikation mit Paracetamol und Flucloxacillin, Gabe von Acetylcystein p.o. (3 × 600 mg/Tag) sowie unter adäquater enteraler Ernährung via Magensonde kam es innerhalb von fünf Tagen zu einer Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes. Klinisch wurde

Tabelle 1
Laborwerte am Tag des Eintrittes auf die Überwachungsstation.

pH	7,2
pCO ₂ venös (kPa)	2,5
Bicarbonat (mmol/l)	7,2
Natrium (mmol/l)	145
Kalium (mmol/l)	3,8
Chlorid (mmol/l)	112
Anionenlücke (mmol/l): [Na] + [K] – [HCO ₃] – [Cl] (Normwert 12 ± 4)	29,6
Albumin (g/l)	21,4
Kreatinin (µmol/l)	124
CRP (mg/l)	84
Hämoglobin (g/dl)	10,6
Leukozyten (Tsd/µl)	12,0

der Verlauf durch ein hyperaktives Delir kompliziert, das den Einsatz von Neuroleptika nötig machte.

Diskussion

Metabolische Azidosen mit erweiterter Anionenlücke werden in der Regel durch Laktatazidosen, Ketoazidosen, Urämie sowie Intoxikationen mit Salicylsäure, Alkoholen oder Paraldehyden verursacht. Dies war bei diesem Patienten nicht der Fall. Stattdessen ergab sich als Ursache der Azidose eine Akkumulation der organischen Säure 5-Oxoprolin.

Auf molekularer Ebene werden verschiedene Mechanismen beschrieben, die zu einer Akkumulation der organischen Säure 5-Oxoprolin (Pyroglutaminsäure) führen können (Abb. 1). 5-Oxoprolin ist ein Metabolit des

Glutathion-Stoffwechsels. Glutathion besteht aus den drei Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin. Es wird im Körper in vielen Stoffwechselprozessen als Antioxidans benötigt. Zum Beispiel reduziert es Methämoglobin, das den Sauerstoff nicht mehr transportieren kann, zu Hämoglobin. Ebenso spielt Glutathion beim Transport von Aminosäuren in die Zelle im Rahmen des γ -Glutamylzyklus eine wichtige Rolle. Eine Depletion von Glutathion führt zur vermehrten Bildung von 5-Oxoprolin. Dies wird durch den Wegfall der hemmenden Wirkung von Glutathion auf die Synthese von γ -Glutamylcystein, einer gemeinsamen Vorstufe von 5-Oxoprolin und Glutathion erklärt. Gemäss der klassischen Theorie kommt es in der Folge zu einem vermehrten Anfall von γ -Glutamylcystein mit konsekutiver Überlastung der Glutathion Synthetase und damit zur Überproduktion von 5-Oxoprolin [3]. Eine kürzlich publizierte Hypothese stellt diesen Erklärungsansatz jedoch wieder in Frage [4]. Es wird postuliert, dass ein Mangel der Aminosäure Cystein kombiniert mit der Depletion von Glutathion zur Akkumulation von 5-Oxoprolin führt. γ -Glutamylcystein kann bei einem Cystein-Mangel nicht vollständig synthetisiert werden. Das Vorläufermolekül γ -Glutamyl-Phosphat wird stattdessen durch spontane Zyklisierung direkt zu 5-Oxoprolin metabolisiert. Dies geschieht unter doppeltem ATP-Verbrauch. Durch die sinkende intrazelluläre ATP-Konzentration soll damit auch der enzymatische Abbau von 5-Oxoprolin beeinträchtigt werden, da dieser ebenfalls ATP benötigt. Der zusätzliche Wegfall der hemmenden Wirkung von Glutathion auf diese Prozesse führt dann letztlich zur Akkumulation von 5-Oxoprolin.

Paracetamol führt zu einer Depletion von Glutathion, indem sein Metabolit N-Acetylbenzoquinonimin irreversibel an Glutathion bindet. Zusätzlich verbraucht der Abbau von Paracetamol auch Cystein. Durch oxidativen Stress kommt es bei Infektionen ebenfalls zum Verbrauch von Glutathion. Flucloxacillin und Netilmicin wiederum sollen den Abbau von 5-Oxoprolin zu Glutamat hemmen [5]. Eine angeborene Defizienz der 5-Oxoprolinase führt zum gleichen Effekt. Besteht ein Mangel der Aminosäure Glycin bei Malnutrition oder eine angeborene Defizienz der Glutathion-Synthetase wird Glutamylcystein vermehrt zu 5-Oxoprolin umgewandelt.

Die durch 5-Oxoprolin verursachte Azidose wird nur selten diagnostiziert, sie sollte aber nach Ausschluss der oben erwähnten Ursachen und bei vorhandenen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Insbesondere dann, wenn Paracetamol verabreicht wurde. In unserem Fall bestanden als prädisponierende Faktoren die Medikation mit Paracetamol und Flucloxacillin, Malnutrition, ein Infekt sowie eine mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion.

Obwohl Paracetamol in der Praxis breit eingesetzt wird und als Hauptrisikofaktor gilt, werden erstaunlich wenige Fälle der 5-Oxoprolin-Azidose beobachtet. Dies könnte damit zusammenhängen, dass mehrere zusätzliche Risikofaktoren nötig sind zur Ausprägung der Störung. Auch eine zusätzliche genetische Disposition durch eine beeinträchtigte Funktion der beteiligten Enzyme spielt möglicherweise eine Rolle. Als weitere Gründe für die seltene Diagnosestellung kommen der geringe Bekanntheitsgrad der Störung, subklinische Verläufe sowie die beschränkte

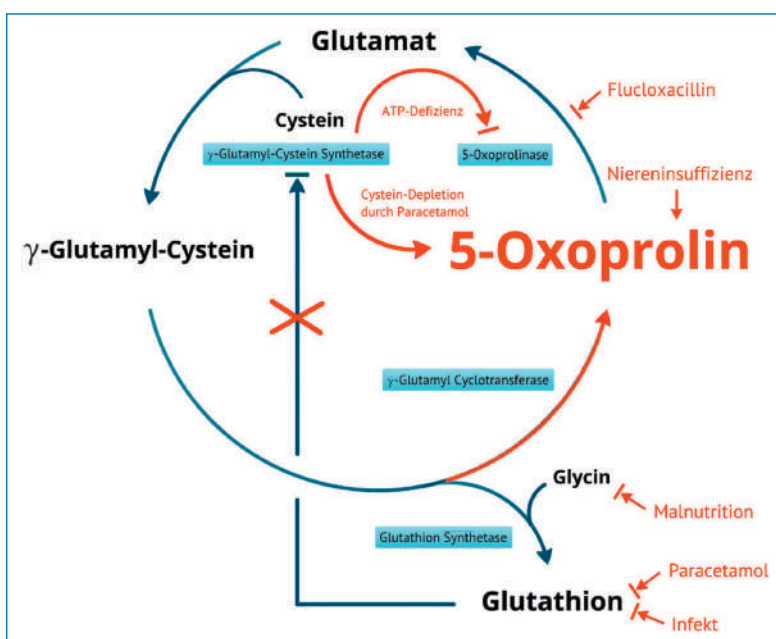


Abbildung 1
Schematische Darstellung der Pathophysiologie der 5-Oxoprolin-Azidose. Die rot markierten Prozesse und Faktoren führen zur Akkumulation der organischen Säure 5-Oxoprolin. Die vier beteiligten Enzyme sind hellblau markiert. Details siehe Text.

Zahl an Anbietern der Analyse auf 5-Oxoprolin in Frage. Die Therapie der 5-Oxoprolin-Azidose besteht primär in der Korrektur der Risikofaktoren. Zusätzlich kann N-Acetylcystein verabreicht werden, das durch den Ausgleich des Cystein-Mangels positive Effekte haben soll. Der Nachweis eines Nutzens durch kontrollierte Studien ist aber bislang nicht erbracht.

Korrespondenz:

Dr. med. Dominik Camenzind
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[dominik.camenzind\[at\]usz.ch](mailto:dominik.camenzind[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Fenves AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV et al. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(3):441–7.
- 2 Lawrence DT, Bechtel LK, Charlton NP, Holstege CP. 5-oxoproline-induced anion gap metabolic acidosis after an acute acetaminophen overdose. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110(9):545–51.
- 3 Humphreys BD, Forman JP, Zandi-Nejad K et al. Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) acquired in hospital. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):143–6.
- 4 Emmett M. Acetaminophen toxicity and 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a tale of two cycles, one an ATP-depleting futile cycle and the other a useful cycle. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):191–200.
- 5 Myall K, Sidney J, Marsh A. Mind the gap! An unusual metabolic acidosis. *Lancet.* 2011;377(9764):526.