

5-Aminosalicylsäure-induzierte Polyserositis

Wenn die medikamentöse Therapie zur Systemerkrankung führt

Maria Triantafyllidou^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Matthias Paul^c; Dr. med. Gerhard Müllner^d; Dr. med. Cyrill Hess^b

^a Departement der Inneren Medizin, Kantonsspital, Luzern; ^b Departement der Inneren Medizin/Gastroenterologie, Kantonsspital, Luzern;

^c Departement der Inneren Medizin/Kardiologie, Kantonsspital, Luzern; ^d Departement der Inneren Medizin/Allergologie, Kantonsspital, Luzern

Fallbericht

Anamnese und Vorbefunde

Bei einem 49-jährigen Kaukasier erfolgte aufgrund von seit mehr als sechs Monaten bestehenden wässrigen, z.T. blutigen Durchfällen (Stuhlfrequenz >15/Tag) ambulant eine Ileo-Koloskopie bei einem niedergelassenen Gastroenterologen. Der Patient war ansonsten gesund, ohne relevante Vorerkrankungen. Allergien oder Medikamentenunverträglichkeiten waren keine bekannt und die Familienanamnese, insbesondere hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen, bland. Die endoskopische Untersuchung zeigte eine mittelschwere, kontinuierliche Pankolitis mit Ödem und Fibrinausschwitzung sowie eine leichtgradige Ileitis terminalis. In den vorangehenden Stuhlkulturen fanden sich keine darmpathogenen Keime oder Parasiten. Aufgrund der Anamnese, Klinik und Endoskopie wurde eine Colitis ulcerosa mit Backwash-Ileitis postuliert und noch am gleichen Tag eine systemische Therapie mit Mesalazin-(Salofalk®)-Granulat (4 g/Tag) sowie Budesonid (Budenofalk®) (9 mg/Tag) eingeleitet. Unter der begonnenen Therapie kam es initial zu einer deutlichen Besserung der Diarrhoe (Stuhlfrequenz 6–8/Tag).

Diagnostik und Verlauf

Ca. 10 Tage nach Therapiebeginn mit oralem Mesalazin und Budesonid trat eine erneute Zunahme der Stuhlfrequenz auf. Zusätzlich bestanden eine progrediente Belastungsdyspnoe, retrosternales atemabhängiges Engegefühl und Palpitationen, welche den Patienten schliesslich auf unsere Notfallstation führten. Auf Nachfragen hin gab er ferner Nachtschweiss und Reizhusten ohne Auswurf an.

Klinisch imponierten eine Tachyarrhythmie sowie hypotone Blutdruckwerte. Die übrigen somatischen Untersuchungsbefunde waren unauffällig. Laborchemisch fanden sich erhöhte systemische Entzündungswerte, positive myokardiale Marker sowie eine leichtgradige Niereninsuffizienz mit aktivem Sediment (Tab. 1).

Das EKG zeigte ein tachykardes Vorhofflimmern. Die transthorakale Echokardiographie wies eine redu-

zierte systolische linksventrikuläre Funktion (EF 40%) mit inferioren und inferolateralen Wandbewegungsstörungen sowie einen hämodynamisch nicht relevanten Perikarderguss nach (Abb. 1). Die durchgeführte Koronarangiographie zeigte unauffällige Koronararterien. Somit waren die echokardiographisch gesehenen Wandbewegungsstörungen am ehesten durch eine Perimyokarditis zu erklären.

Computertomographisch fand sich zudem ein Pleurarguss als weiteres Zeichen einer Polyserositis. Lungenembolien konnten ausgeschlossen werden.

Die Nieren waren morphologisch unauffällig. Die Niereninsuffizienz und das aktive Sediment waren jedoch suggestiv für eine Nephritis. Aufgrund des gutartigen weiteren Verlaufs erübrigte sich jedoch eine weiterführende nephrologische Diagnostik.

Wir interpretierten die Befunde im Rahmen einer generalisierten Reaktion unter Therapie mit Mesalazin. Die Mesalazin-Therapie wurde umgehend abgesetzt und die floride Kolitis primär mittels systemischer Kortikosteroid-Therapie behandelt. Bis zum Austritt waren das Troponin wie auch der Perikarderguss regredient. Die Nierenfunktion erholte sich, und das aktive Sediment verschwand vollständig. In einer kardiologischen Nachkontrolle zwei Monaten nach der Diagnosestellung zeigte der Patient einen erfreulichen Verlauf mit kompletter Erholung der linksventrikulären Pumpfunktion (EF 62%). Seither hat er keine 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA-)Präparate mehr eingenommen und blieb bis auf die Symptome der Kolitis beschwerdefrei.

Diskussion

5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist chemisch ein Aminderivat der Salicylsäure (Abb. 2) und wird seit der Entdeckung von Sulfasalazin in den 1950er Jahren als entzündungshemmender Arzneistoff primär in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) in systemischer und topischer Form (Einlauf, Schaum) angewendet. Insbesondere bei der Therapie der milden bis mittelschweren Colitis ulcerosa gelten



Maria Triantafyllidou

Tabelle 1: Relevantes Labor zum Zeitpunkt der Hospitalisation und vor Entlassung.

| Parameter | Normwert | Eintritt | Austritt |
|--------------------------|----------------|------------|------------|
| Leukozyten | 2,6–7,8 G/l | 7,2 G/l | 8,0 G/l |
| Hämoglobin | 127–163 g/l | 108 g/l | 101 g/l |
| Quick | 70–100% | 66% | |
| Kreatinin | 59–104 µmol/l | 129 µmol/l | 68 µmol/l |
| Myoglobin | <110 µg/l | 86 µg/l | 102 µg/l |
| Troponin-T | <0,014 µg/l | 0,044 µg/l | 0,018 µg/l |
| CK | <190 U/l | 35 U/l | 75 U/l |
| CK-MB | <5 µg/l | 1,3 µg/l | 1,0 µg/l |
| Bilirubin total | <17 µmol/l | 16 µmol/l | |
| ASAT | <50 U/l | 27 U/l | 57 U/l |
| ALAT | <50 U/l | 47 U/l | 70 U/l |
| Alkalische Phosphatase | 40–130 U/l | 395 U/l | 414 U/l |
| γ-GT | 10–71 U/l | 256 U/l | 494 U/l |
| CRP | <5 mg/l | 268 mg/l | <5 mg/l |
| Blutsenkung | 3–8 mm/h | 73 mm/h | |
| TSH | 0,27–4,20 mU/l | 3,61 mU/l | |
| Urinstatus | | | |
| Protein: | Negativ | ++ | Keine |
| Hämoglobin | Negativ | >+++ | Keine |
| Urinsediment | | | |
| Leukozyten | Negativ | 6–10/GF | 0–5/GF |
| Erythrozyten | Negativ | >40/GF | 0–5/GF |
| Glomeruläre Erythrozyten | Negativ | Keine | Keine |
| Hyaline Zylinder | Negativ | +++ | Keine |
| Granulierte Zylinder | Negativ | ++ | Keine |

GF = Gesichtsfeld.

5-ASA-Derivate als Medikamente der ersten Wahl, sowohl zur Remissionsinduktion als auch zum -erhalt [1]. Die entzündungshemmende Wirkung von 5-ASA bei der CED hängt vom Vorhandensein von freiem 5-ASA im Lumen des Kolons ab. Verschiedene 5-ASA-Derivate wie Sulfasalazin, Balsalazin oder Olsalazin werden als Pro-Drug eingenommen und müssen erst durch Darmbakterien in ihre aktive Form, dem 5-ASA, verstoffwechselt werden.

Verschiedene allgemeine Nebenwirkungen der Therapie mit 5-ASA-Derivaten wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und wässrige Diarrhoe werden in über 10% der behandelten Patienten berichtet und sind gut dokumentiert [2]. Diese sind in der Regel dosisabhängig und bessern jeweils mit Reduktion der Medikamentendosis.

Wie im geschilderten Fall können jedoch auch lebensbedrohliche Reaktionen auf 5-ASA-Präparate, wie Perikarditis, Myokarditis, Polyserositis, Pneumonitis, Nephritis und febrile Zustände, auftreten. Die interstitielle Nephritis ist mit einem auf 500 Patienten die Häufigste [3]. Diese Art von unerwünschten Wirkungen ist idiosynkratisch und nicht dosisabhängig sowie unabhän-

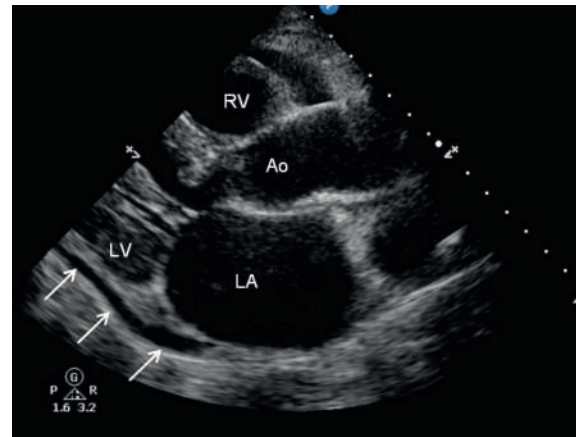


Abbildung 1: Parasternaler Längsschnitt der transthorakalen Echokardiographie bei Eintritt. Der Perikarderguss ist mit Pfeilen markiert. LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; Ao = Aorta ascendens.

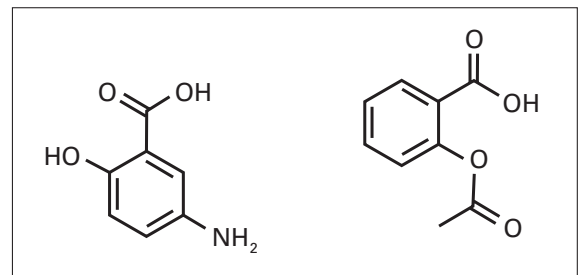


Abbildung 2: 5-Aminosalicylsäure (= Mesalazin, links) ist der Acetylsalicylsäure (rechts) sehr nahe verwandt (aus: www.pharmawiki.ch, mit freundlicher Genehmigung).

gig von der Anwendungsform (systemisch oder topisch). Sie scheinen auf einer Hypersensitivitätsreaktion zu beruhen. Erste Symptome treten meist innerhalb von 2–4 Wochen nach einem Therapiebeginn auf. Von verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen, insbesondere unter Komedikation mit Steroiden, wurde jedoch berichtet. Die häufigsten Symptome sind Dyspnoe (76%), Fieber (68%), Thoraxschmerzen (65%) und Husten (22%) [4]. Eine Bluteosinophilie kann hinweisend auf das Vorliegen einer Hypersensitivitätsreaktion sein. Differentialdiagnostisch kann sich jedoch ein medikamentös induzierter Lupus oder eine konkomitante Kollagenose ähnlich präsentieren. Im Falle der Nephritis ist eine rechtzeitige Diagnose entscheidend und macht bei Therapiebeginn eine regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion unerlässlich. Eine Verschleppung der Diagnose kann eine irreparable Schädigung der Nieren und deren Funktion zur Folge haben [3].

Immer muss bei Patienten, welche sich insbesondere mit Fieber präsentieren und in Kombination mit Immunsuppressiva behandelt werden, eine infektiöse Ursache aktiv gesucht werden. Hinzu kommt, dass sich die CED in ihrer Manifestation nicht nur auf den Darm

Korrespondenz:
Dr. med.
Maria Triantafyllidou
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern
maria.triantafyllidou[at]
luks.ch

beschränkt, sondern eine systemische Erkrankung darstellt, welche praktisch alle Organe befallen kann. Extraintestinale CED-Manifestationen sind häufig (Morbus Crohn ca. 40%, Colitis ulcerosa ca. 30% aller Patienten) [5] und gehen in ihrer Ausprägung oft nicht mit der Aktivität der Darmentzündung einher. Die Prävalenz einer akuten Perikarditis bei CED-Patienten im Verhältnis zur Normalbevölkerung ist mit 3,33 bei Colitis ulcerosa und 3,07 bei M. Crohn deutlich erhöht. Extraintestinale CED-Manifestationen werden mit Sicherheit unterdiagnostiziert [6]! Die Diagnose einer CED-induzierten Serositis stützt sich auf den exsudativen Charakter der Flüssigkeit, die prädominant neutrophilen Zellen und die Sterilität sowohl in der Gram-Färbung als auch in der Kultur ab. Ferner wird ein gutes Ansprechen auf systemische Steroide den Verdacht erhärten.

Unser Patient präsentierte sich mit den Leitsymptomen Dyspnoe und Thoraxschmerzen, was zusammen mit dem positiven Troponin initial zum Verdacht einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung oder Lungenembolie führte. Die prompte, vollständige und bis dato anhaltende Regredienz der Symptomatik nach Absetzen der 5-ASA-Medikation bestätigte den Verdacht einer Medikamentennebenwirkung. Auch die Niereninsuffizienz und das aktive Sediment, Ausdruck einer passageren Nephritis, verschwanden. Auf eine Reexposition zur Bestätigung des Verdachts wurde verzichtet.

Zuverlässige Tests, welche helfen würden, eine Hypersensitivitätsreaktion von anderen Differentialdiagnosen zu unterscheiden, gibt es nicht. Hauttests sind meist nicht konklusiv und Lymphozyten-Transformationstests fallen häufig falsch negativ aus. Beweisend wäre ein Reexpositionsversuch, welcher jedoch aus ethischen Gründen, wie auch in unserem Fall, meist unterbleibt.

Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von Acetylsalicylsäure (Aspirin®, ASS) und deren Derivate (wie die nichtsteroidalen Antirheumatika [NSAR]) und 5-ASA liegt der Verdacht nahe, dass Kreuzreaktionen hinsichtlich einer einmal aufgetretenen Hypersensitivitätsreaktion vorkommen könnten (Abb. 2). In der Literatur finden sich hierzu keine Studien. Fallberichte und Überlegungen, welche die unterschiedlichen Wirkmechanismen beider Medikamentengruppen berücksichtigen, gehen jedoch davon aus, dass Kreuzreaktionen unwahrscheinlich sind. 5-ASA-Präparate sollten Patienten mit bekannter Unverträglichkeit für ASS/NSAR somit keinesfalls vorenthalten werden. Aufgrund der dürftigen Datenlage wird jedoch vorgeschlagen, bei bekannter Unverträglichkeit für ASS/NSAR vor Therapiebeginn mit 5-ASA-Präparaten eine Testdosis (z.B. Mesalazin 1000 mg) unter ärztlicher Kontrolle zu verabreichen [7].

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991–1030.
- 2 Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(3):332–6.
- 3 Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, et al. Five-aminosalicylic acid: an Update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:456895.
- 4 Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(2):104–15.
- 5 Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110–9.
- 6 Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827–36.
- 7 Poh J, Knowles S. Safety of 5-aminosalicylic acid derivatives in patients with sensitivity to acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(1):35–8.

Das Wichtigste für die Praxis

5-Aminosalicylat-Präparate werden als «Firstline»-Therapie zur Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) empfohlen und sind, insbesondere bei der Behandlung der Colitis ulcerosa, eine potente und häufig eingesetzte Medikamentengruppe. Unspezifische Medikamentennebenwirkungen werden unter dieser Therapie häufiger beobachtet und sind dosisabhängig. Wenn auch selten, so sind von diesen Medikamenten neben den dosisabhängigen auch idiosynkratische, potentiell lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen bekannt. Diese gehen mit Perikarditis, Myokarditis, Nephritis und Pneumonitis einher und verschwinden in der Regel nach Absetzen der Medikamente spontan wieder. Die Symptome sind klinisch jedoch leicht zu verpassen und können mit extraintestinalen Manifestationen einer CED oder infektiösen Ursachen verwechselt werden. Spezifische Tests zum Nachweis einer Hypersensitivitätsreaktion gibt es leider nicht.