

Cholämische Nephropathie versus akute interstitielle Nephritis

Dr. med. Fiorenza Gautschi^a, Dr. med. Christoph Wahl^b, Dr. med. Tobias Gonzenbach^a, Dr. med. Bernd Yuen^a

^a Klinik für Innere Medizin, Spital Bülach;

^b Praxisgemeinschaft und Dialysestation, Hochfelden

Fallbericht

Anamnese

Ein 73-jähriger Patient stellte sich wegen eines neu aufgetretenen, seit vier Tagen bestehenden, schmerzlosen, stark juckenden Ikterus auf unserer Notfallstation vor. In der persönlichen Anamnese bestanden eine hypertensive Herzkrankheit, ein paroxysmales Vorhofflimmern und eine Adipositas Grad I (BMI 33,2). Ein bis vor drei Monaten moderater Alkoholkonsum wurde nach einem Gichtschub vollständig sistiert. Die medikamentöse Therapie bestand aus Rivaroxaban 20 mg, Enalapril 15 mg, Bisoprolol 2,5 mg, Torasemid 5 mg, Allopurinol 300 mg und Paracetamol 3–4 g/Tag. Ausserdem erfolgte seit sechseinhalb Wochen die Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure 625 mg 3 × täglich aufgrund einer Wundheilungsstörung nach operativer Revision einer Syndesmosenruptur des rechten oberen Sprunggelenks bei nicht dislozierter Fibulafaktur.

Status

Die körperliche Untersuchung war bis auf einen generalisierten Ikterus unauffällig, ebenso die Vitalparameter (Blutdruck 140/65 mm Hg, Puls 62/min, Temperatur 36,9 °C).

Befunde

Laborchemisch zeigte sich bei Eintritt eine cholestatische Hepatopathie sowie eine mittelschwere Niereninsuffizienz Stadium G3b mit einer errechneten GFR nach CKD-EPI von 38 ml/min/1,73 m² (Tab. 1). Als Ursache der Leberwerterhöhung stellten wir die Diagnose einer durch Clavulansäure induzierten cholestatischen Hepatitis. Eine Leberbiopsie bestätigte diese Verdachtsdiagnose. Andere mögliche Ätiologien wie eine virale Hepatitis A/B/C, eine Autoimmunhepatitis oder ein Paracetamolspiegel im toxischen Bereich konnten ausgeschlossen werden. Ebenfalls bestanden sonographisch keine Hinweise für eine Galleabflussstörung und die Echokardiographie bestätigte lediglich die hypertensive Herzkrankheit.

Verlauf

Die Niereninsuffizienz erklärten wir uns bei einer fraktionierten Harnstoffexkretion von <35% und nach sonographischem Ausschluss einer postrenalen Ursache primär prärenal bedingt als Folge einer verminderten peroralen Flüssigkeitsaufnahme. Passend dazu verbesserte sich die Nierenfunktion anfänglich unter hydrierenden Massnahmen. Im Verlauf kam es jedoch linear zu steigenden Bilirubinwerten und zu einer progredienten Nierenfunktionsverschlechterung, so dass schlussendlich am Tag 22 nach Eintritt aufgrund einer schweren metabolischen Azidose (pH 7,15, BE -17,2 mmol/l) eine kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration für eine Gesamtdauer von drei Tagen durchgeführt werden musste.

Das trotz adäquaten Volumenstatus und stabiler Hämodynamik progrediente akute Nierenversagen interpretierten wir am ehesten als Folge einer durch die Hyperbilirubinämie verursachten cholämischen Nephropathie («bile cast nephropathy»).

Differentialdiagnostisch erwogen wir eine akute interstitielle Nephritis; für diese Diagnose fehlte jedoch die «klassische Trias» aus Fieber, Eosinophilie und Exanthem und auch das Urinsediment ohne Leukozyturie (0–2 Leukozyten/GF) und Mikrohämaturie (0–2 Erythrozyten/GF) sprach gegen die akute interstitielle Nephritis. Lediglich die leichtgradige Albuminurie mit einer Albumin-Kreatinin-Ratio von 18,4 mg/mmol wäre mit einer akuten interstitiellen Nephritis zu vereinbaren gewesen. Der typische Urinbefund wäre jedoch eine tubuläre Proteinurie. Ebenso bestanden keine Hinweise für ein hepatorenales (Urin-Natrium 73 mmol/l) oder kardiorenales Syndrom (Echokardiographie unauffällig). Therapeutisch wurde bereits bei Eintritt die antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure sistiert. Nach der dreitägigen venovenösen Hämodiafiltration mit Korrektur der metabolischen Azidose war der weitere Spontanverlauf erfreulich. Sowohl die Leber- wie auch die Nierenwerte besserten sich kontinuierlich, so dass der Patient nach einer einmonatigen Hospitalisation entlassen werden konnte.



Fiorenza Gautschi

Tabelle 1: Auflistung der gemessenen Kreatinin-, Harnstoff-, Alkalische Phosphatase- sowie Gesamtbilirubin- und Transaminasenparameter (Auszug, keine vollständige Darstellung).

	Tag 1	Tag 8	Tag 19	Tag 22	Tag 25	Tag 31	Tag 60
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (Cut off 22 $\mu\text{mol/l}$)	152	238	296	277	198	112	44
ASAT U/l (Cut off 59 U/l)	230	123	108	99	103	124	27
ALAT U/l (Cut off 72 U/l)	418	198	132	123	106	159	-
Alk. Phosphatase U/l (Cut off 115 U/l)	382	487	339	426	333	278	226
Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (Cut off 110 $\mu\text{mol/l}$)	158	115	202	362	154	221	138
eGFR nach CKD-EPI	38	56	29	14	-	26	45
Harnstoff mmol/l (Cut off 7,1 mmol/l)	12,7	10,0	16,6	26,2	7,9	14,1	-

Tag 1 = Eintrittstag; Tag 19 = Leberbiopsie; Tag 22 = Beginn Hämodialyse; Tag 25 = Stopp Hämodialyse; Tag 31 = 2 Tage vor Spitalaustritt; Tag 60 = Nachkontrolle.

Diskussion

Wir berichten über den möglichen Fall einer cholämischen Nephropathie («bile cast nephropathy») als Folge einer durch Clavulansäure induzierten schweren cholestatischen Hepatitis.

Eine durch Clavulansäure induzierte cholestatische Hepatitis ist mit einer Inzidenz von 1–17/100 000 relativ häufig. Die Latenzzeit zwischen Beginn der Medikamenteneinnahme und Symptombeginn beträgt im Schnitt 3–4 Wochen [1]. Die Nebenwirkungen werden primär durch die Clavulansäure, weniger durch das Amoxicillin verursacht [2].

Korrespondenz:
Dr. med. Bernd Yuen
Leiter Interdisziplinäre
Intensivstation
Spital Bülach
CH-8180 Bülach
bernd.yuen[at]
spitalbuelach.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine durch Clavulansäure induzierte cholestatische Hepatitis ist häufig und verläuft meistens gutartig. Bei längerer antibiotischer Therapie, insbesondere in Kombination mit Clavulansäure und erhöhtem Risikoprofil, sind regelmässige laborchemische Verlaufskontrollen (Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin) empfohlen.
- Die Diagnose einer cholämischen Nephropathie oder «bile cast nephropathy» soll bei der Kombination aus Hyperbilirubinämie und Nierenversagen in Betracht gezogen werden.
- Sie kann durch eine Nierenbiopsie bestätigt, durch Vorhandensein von Gallezyklindern im Urin gesucht und vermutet werden.
- Die Therapie der cholämischen Nephropathie geschieht durch Behandlung der zugrunde liegenden Hepatopathie und durch die Elimination eines auslösenden Agens.

Ebenso wie die medikamentös induzierte cholestatische Hepatitis ist die medikamentös induzierte akute interstitielle Nephritis eine wichtige Differentialdiagnose einer neu aufgetretenen akuten Niereninsuffizienz. Systemische Symptome wie die klassische Trias aus Fieber, Eosinophilie und Hautausschlag sind heutzutage eher selten (<10–15%). Im Vordergrund der Diagnostik steht der typische Urinbefund mit leichter Proteinurie, steriler Leukozyturie und gelegentlicher Mikrohämaturie [3].

Trotz fehlender Nierenbiopsie gehen wir bei typischer Konstellation der Laborparameter (Hyperbilirubinämie und erhöhte Nierenretentionsparameter) von einer cholämischen Nephropathie oder auch «bile cast nephropathy» als Ursache des Nierenversagens aus. Im weitesten Sinn ist die cholämische Nephropathie ein Überbegriff für eine akute Niereninsuffizienz bei Patienten mit ausgeprägter cholestatischer Hepatopathie, welche histologisch durch intratubuläre Zylinderformationen und tubulär-epitheliale Zellschädigungen charakterisiert ist. Als hauptpathogenetischer Faktor gelten die erhöhten Gallensäuren, welche einerseits zu einer tubulären Obstruktion durch Gallezyklindern («bile casts») und andererseits direkt toxisch auf das tubuläre Epithel wirken [4]. Die Entstehung der Zylinder wird wiederum durch hohe Konzentrationen von Bilirubin wie auch durch einen tiefen pH im distalen Tubulus begünstigt [5]. Die cholämische Nephropathie als Ursache eines akuten Nierenversagens ist in den letzten Jahrzehnten in Vergessenheit geraten, bei entsprechender Anamnese, Klinik und Laborkonstellation muss, unabhängig von der Ursache der Leberschädigung, diese Diagnose differentialdiagnostisch berücksichtigt und idealerweise mittels Nierenbiopsie nachgewiesen werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Herrero-Herrero JJ, García-Aparicio J. Corticosteroid therapy in a case of severe cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanate. *J Med Toxicol.* 2010;6(4):420–3.
- 2 Beraldo DO, Melo JF, Bonfim AV, Teixeira AA, Teixeira RA, Duarte AL. Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8789–92.
- 3 Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. Mini review. *Kidney Int.* 2010;77:956–61.
- 4 Krones E, Wagner M, Eller K, Rosenkranz AR, Trauner M, Fickert P. Bile acid-induced cholemic nephropathy. *Dig Dis.* 2015;33:367–75.
- 5 Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013;84(1):192–7.