

Extrahepatische Cholestase

Rhabdomyolyse bei Statintherapie

Dr. med. Alain Pithon^a; Dr. med. Anouk Grandjean^b; Dr. med. Noémie Vecsernyés^b;
Dr. med. Jean-Christophe Laurent^a; Dr. Lucien Roulet^c PhD; Dr. med. Marilène Franchitti^b

^a Service de médecine interne, Etablissements hospitaliers du nord vaudois (eHnv), Yverdon-les-Bains; ^b Service d'anesthésie, Etablissements hospitaliers du nord vaudois (eHnv), Yverdon-les-Bains; ^c Pharmacie des Hôpitaux du Nord-Vaudois et de la Broye, Yverdon-les-Bains

Hintergrund

Die Rhabdomyolyse ist eine seltene, aber potenziell tödliche Entität. Sie entspricht der Zerstörung der quergestreiften Skelettmuskulatur mit extrazellulärer Freisetzung von Enzymen wie der Kreatinkinase (CK), Proteinen wie Myoglobin sowie Elektrolyten (Kalium, Phosphat) und Harnstoff.

Das in den Nieren filtrierte Myoglobin verursacht über diverse Mechanismen Tubulusläsionen, etwa eine Tubulusobstruktion durch Myoglobinausfällung. Ein niedriger pH-Wert, Volumendepletion und die Präsenz von Harnsäure, die infolge der Zytolyse freigesetzt wird, verstärken das Phänomen. Ursachen der Zytolyse können unter anderem eine Infektion, ein Trauma (Kompartmentensyndrom, längere Immobilisierung), eine Ischämie, eine maligne Hyperthermie, eine Autoimmunerkrankung (einschliesslich Polymyositis und Dermatomyositis) und diverse Arzneimittel (etwa Lipidsenker) sein [1].

Fallbeschreibung

Anamnese

Ein 77-jähriger Patient nimmt aufgrund eines in der Vergangenheit erlittenen ischämischen Schlaganfalls Clopidogrel ein, zudem leidet er an arterieller Hypertonie, die mit Torasemid behandelt wird, und an Hypercholesterinämie, die seit einigen Jahren mit Atorvastatin 80 mg und Gemfibrozil 450 mg therapiert wird. Er sucht ärztlichen Rat aufgrund einer Asthenie, die seit mehreren Wochen mit Appetitlosigkeit und allgemeiner Schwäche einhergeht. Weitere Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Pruritus sowie ein Sklerenikterus. Ausserdem berichtet er von einer Dunkelfärbung des Urins.

Status und Befunde

Bei der Aufnahme ist der Allgemeinzustand gut und sind die Vitalparameter normal. In der klinischen Untersuchung finden sich eine Gelbfärbung der Skleren

und ein indolentes Abdomen ohne Organomegalie oder Lymphadenopathie. Der übrige klinische Befund ist unauffällig, abgesehen von der Präsenz diffuser Kratzverletzungen.

Die Laboruntersuchungen ergeben ein normales Blutbild, normale Gerinnungswerte und Elektrolyte. Allerdings ist eine akute Niereninsuffizienz festzustellen (Kreatinin 236 µmol/l mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] von 22 ml/min/1,73 m² nach der CKD-EPI¹-Formel, Harnstoff 22,3 mmol/l) sowie eine Störung des hepatobiliären Systems mit einem Gesamtbilirubin 4× über dem Normwert, einer Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 22× und einer Alanin-Aminotransferase (ALAT) 8× über dem Normwert, einer γ-Glutamyltransferase (GGT) 10× über dem Normwert und einer alkalischen Phosphatase (AP) 3× über dem Normwert. Die Urinuntersuchung mittels Teststreifen ist positiv auf Blut (+++), Proteine (+++) und Urobilinogen (++) , aber negativ auf Nitrit und Leukozyten. Die chemische Urinanalyse ergibt eine fraktionelle Harnstoffexkretion von 12,4%, das Urinsediment 6 Erythrozyten/Gesichtsfeld (Norm: <5) mit einigen granulierten Zylindern.

Elektrokardiogramm und Röntgen-Thorax sind unauffällig. Die Abdomensonographie zeigt eine Dilatation der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Ausdehnung der Gallenblase und Gallengriess («Sludge»), aber ohne Hepatosplenomegalie oder Nierenanomalie. Die ergänzende Cholangio-Magnetresonanztomographie (-MRT) findet ein zentimetergrosses Konkrement an der Ampulla Vateri.

Diagnose, Behandlung und Verlauf

Es wird ein Verschlussikterus infolge einer Choledocholithiasis diagnostiziert und der Patient hospitalisiert. Nach 48 Stunden wird unter Allgemeinanästhesie eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt, um den Stein zu entfernen. Schnell tritt eine Verbesserung ein: Die Magen-Darm-Symptome klingen ab und die Werte der hepatobiliären Enzyme sinken rasch. Die Niereninsuffizienz wird zunächst der Dehydratation im Zusammenhang mit dem

¹ «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»



Alain Pithon

Erbrechen und der Appetitlosigkeit zugeschrieben. Dem Patienten wird eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution verabreicht und ein Katheter gelegt, um die Harnausscheidung zu quantifizieren. In der Folge verschlechtert sich die Nierenfunktion weiter, wobei die Kreatininämie auf $481 \mu\text{mol/l}$ ansteigt (GFR $9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nach der CKD-EPI-Formel) und eine Oligurie von 4 ml/h zu beobachten ist. Eine erneute Sonographie der Harnwege zeigt keine neue Anomalie. Gleichzeitig beklagt der Patient Muskelschmerzen, hauptsächlich an den Beinen. Die Braunfärbung des Urins, die initial der Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs zugeschrieben wurde, bleibt trotz Entfernung des Hindernisses in den Gallenwegen bestehen und gibt Anlass zur Bestimmung der Kreatinkinase, die einen Wert von 35514 U/l ergibt. Mit Verdacht auf Rhabdomyolyse wird der Patient auf die Intensivstation verlegt. Die Flüssigkeitssubstitution wird gesteigert und zusätzlich Hydrogencarbonat verabreicht, um den pH-Wert des Urins zu erhöhen ($\text{pH} \geq 6,5$) und die CK-Konzentration dadurch langsam zu verringern. Eine Hypothyreose wird ausgeschlossen und ein Vitamin-D-Mangel ($6,27 \text{ ng/ml}$) durch Substituierung behandelt. Der Myoglobinwert im Urin ist auf $2450 \mu\text{g/l}$ (Norm: $<21 \mu\text{g/l}$) erhöht. Der Test auf HMG-CoA-Reduktase-Antikörper² verläuft negativ. In der Folge nimmt die Diurese ungeachtet der ausreichenden Flüssigkeitssubstitution weiter ab, auch die Be-

handlung mit Schleifendiuretika zeigt keine Wirkung. Da eine Dyspnoe auftritt, wird der Patient nichtinvasiv beatmet. Schliesslich wird eine Hämodiafiltration durchgeführt (kontinuierlich über 72 Stunden), wodurch die Volämie korrigiert und die Konzentration der CK schrittweise verringert werden kann.

Diskussion

Zur klassischen klinischen Triade der Rhabdomyolyse gehören proximale Muskelschmerzen, eine Erhöhung der CK (im Allgemeinen wird ein Grenzwert von $>1000 \text{ U/l}$ herangezogen) und das Auftreten bräunlich gefärbten Urins («wie kalter Tee») (Abb. 1).

Die Rhabdomyolyse kann vielfältige Ursachen haben (unter anderem Trauma, Arzneimittel, Infektion, Toxine). Bei unserem Patienten wird die – seltene – Möglichkeit einer malignen Hyperthermie in Betracht gezogen, da bei der ERCP eine Dosis von 100 mg Succinylcholin verabreicht wurde. Weil kein anderes Kriterium vorliegt und der Patient in der Vergangenheit bereits Succinylcholin ohne Komplikation erhalten hatte, wird diese Diagnose letztlich nicht gestellt. Eine autoinflammatorische Erkrankung ist angesichts ihrer Seltenheit und des Fehlens kompatibler Hautläsionen wenig wahrscheinlich. Auch für eine infektiöse Ursache werden keine Hinweise gefunden. Schliesslich wird eine medikamentös, nämlich durch Statine, bedingte Rhabdomyolyse diagnostiziert. Der Patient gibt keinen Drogenkonsum an und seine aktuelle und übliche Behandlung umfasst keinen anderen Wirkstoff, der als mögliche Ursache infrage kommt.

Die Inzidenz der statinbedingten Rhabdomyolyse ist niedrig und beträgt weniger als $1/10\,000$ Personenjahre [2]. Statine können die Muskelzellen auf mehreren Ebenen schädigen, indem sie den Zellstoffwechsel stören, die Mitochondrienfunktion beeinflussen und eine Entzündung auslösen. Mithilfe des McMahan-Scores [3] können anhand labormedizinischer und klinischer Parameter bei der Aufnahme (Cut-off ≥ 6 , 12 bei unserem Patienten) jene Personen identifiziert werden, bei denen das Risiko eines schlechten Verlaufs besteht, einschliesslich der Entwicklung einer Niereninsuffizienz, die eine aggressive Volumensubstitution erfordert. Der Score ist auch ein Prädiktor für die Mortalität und den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens. Statine können sehr selten ($1/100\,000$ Behandelte) zu einer nekrotisierenden Autoimmunmyopathie führen, die klinisch einer nicht immunologisch bedingten Myopathie gleicht, aber mit der Präsenz von Autoantikörpern gegen HMG-CoA-Reduktase (Anti-HMGCR) einhergeht. Bei Nichtverbesserung des klinischen Bildes sowie bei schweren Formen statinbedingter Rhabdomyolyse muss diese Erkrankung in Betracht gezo-

2 Anti-3-hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A

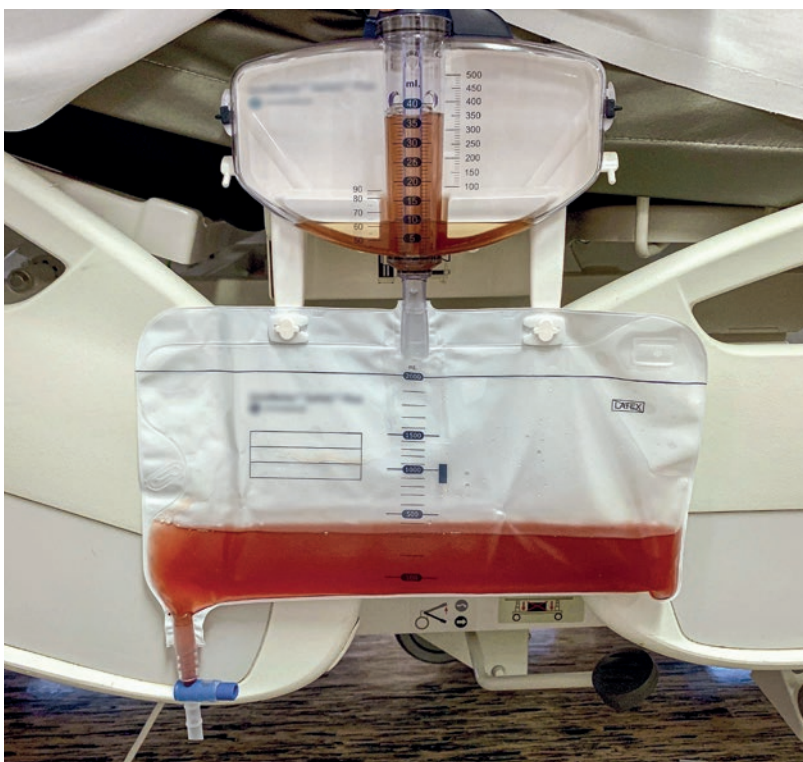


Abbildung 1: Bei Rhabdomyolyse kann Urin, dessen Farbe an kalten Tee erinnert, beobachtet werden.

gen werden, da sie eine Immunsuppression durch hochdosiertes Prednison erfordert, bisweilen kombiniert mit Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil. Der Test auf Anti-HMGCR verlief bei unserem Patienten negativ [4].

Die Anfälligkeit für eine statinbedingte Myopathie kann durch diverse Umstände steigen. In pharmakokinetischer Hinsicht wird Atorvastatin über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und dann nach Umwandlung in der Leber über die Galle ausgeschieden. Die durch die extrahepatische Cholestase bedingte Verringerung der Ausscheidung über die Galle spielte eine Rolle bei der Atorvastatinakkumulation, das ohnehin in Maximaldosis verabreicht wurde. Zu beachten ist, dass die Inzidenz von Rhabdomyolyse tendenziell mit der Statindosis zunimmt [5]. Bei akuter hepatobiliärer Insuffizienz ist darum besondere Vorsicht geboten. Ebenso wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil und einem Statin zur Akkumulation des Statins führen und folglich das Risiko von Myotoxizität erhöhen kann. Eine derartige Kommedikation sollte vermieden werden; Gemfibrozil lässt sich möglicherweise durch Fenofibrat ersetzen, dessen Toxizitätsrisiko erheblich geringer ist [6]. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren die Konzentration zirkulierender Statine ebenfalls steigern. Die Medikation unseres Patienten umfasste keinen CYP3A4-Inhibitor. Wenn eine Kommedikation mit einem CYP3A4-Inhibitor nicht zu vermeiden ist, sollte ein weniger CYP3A4-abhängiges Statin bevorzugt werden, etwa Fluvastatin, Pravastatin (ausser mit einem Makrolidantibiotikum) oder Rosuvastatin (ausser mit einem Proteasehemmer).

Angezeigt sind Untersuchungen zum Nachweis einer allfälligen Hypothyreose, da diese mit Stoffwechsel-

störungen assoziiert sein kann, welche die Muskelzellen für andere myotoxische Faktoren sensibilisieren und so das Rhabdomyolyse-Risiko erhöhen können. Manche Studien weisen zudem auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer statinbedingten Myopathie und einem Vitamin-D-Mangel hin, der – auch wenn es umstritten ist – erfasst und behoben werden sollte [7, 8].

Der wichtigste Eckpfeiler der Rhabdomyolysebehandlung ist – neben dem Absetzen des Lipidsenkers wie in diesem Fall – die frühzeitige Substitution grosser Flüssigkeitsmengen in Form ausgewogener Lösungen. Zunächst können beispielsweise 4 l/24 h verabreicht werden, dann kann – sofern es die Volämie erlaubt – die verabreichte Menge titriert werden, um ein Urinzeitvolumen von $\geq 2\text{--}3$ ml/kg/h zu erreichen. So kann das Myoglobin im Urin verdünnt und seine Ausfällung gehemmt werden. Ein Urin-pH von $>6,5$ sollte ebenfalls zu den Zielen zählen, da Myoglobin im sauren Milieu ausfällt. Der pH-Zielwert kann unter Umständen durch alleinige Korrektur der Volämie erreicht werden. Andernfalls und in Abwesenheit einer Kontraindikation (Alkalose, erhebliche Hypokalzämie) kann eine Alkalisierung des Urins (pH $>6,5$) durch eine Hydrogencarbonatinfusion Teil der Behandlung sein. Angesichts der Risiken (Verringerung des Urin-pH, Verstärkung von Hypokalzämie) und des nicht belegten Nutzens gehören Schleifendiuretika nicht zur Behandlung. Sie können allerdings bei Hypervolämie als letztes Mittel eingesetzt werden, um ein Nierenersatzverfahren zu vermeiden. Da Myoglobin durch die bei der Dialyse und Filtration verwendeten Membranen nur in geringem Ausmass entfernt wird, ist der Nutzen eines Nierenersatzverfahrens zur Senkung der Konzentration oder zur Prophylaxe einer Nierenschädigung bisher nicht belegt. Die Anwendung von Nierenersatzverfahren bleibt darum den üblichen Indikationen vorbehalten [9].

Auf lange Sicht und unter Voraussetzung der Zustimmung der Patientin respektive des Patienten kann erwogen werden, die Statinbehandlung versuchsweise wieder aufzunehmen, falls ihr Nutzen die Risiken überwiegt. Dabei sollte allerdings ein anderer Wirkstoff gewählt werden, etwa Fluvastatin oder Rosuvastatin. Da die Halbwertszeit von Rosuvastatin lang ist, kann eine Verabreichung, die jeden zweiten Tag erfolgt, eine Strategie sein, die zusätzliche Sicherheit bietet [10].

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08665>.

Korrespondenz:

Dr. med. Alain Pithon
Service de médecine interne
Etablissements hospitaliers
du nord vaudois (eHnv)
Rue d'Entremonts 11
CH-1400 Yverdon-les-Bains
[alain.pithon\[at\]gmail.com](mailto:alain.pithon[at]gmail.com)

Das Wichtigste für die Praxis

- An die klinische Triade von Rhabdomyolyse denken: 1. Erhöhung der Kreatinkinase, 2. proximale Muskelschmerzen, 3. Braunfärbung des Urins.
- Gleichzeitige Gabe von Statinen und Gemfibrozil vermeiden. Gemfibrozil gegebenenfalls durch Fenofibrat ersetzen.
- Gleichzeitige Gabe von Statinen und CYP3A4-Inhibitoren vermeiden. Falls dies nicht möglich ist, ein weniger CYP3A4-abhängiges Statin vorziehen, etwa Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin.
- Bei Cholestase oder akuter hepatobiliärer Insuffizienz: Vorsicht bei Wirkstoffen, die auf diesem Weg abgebaut werden.
- Bessert sich das klinische Bild nach Absetzen der Statine nicht, muss eine statinbedingte Autoimmunmyopathie in Betracht gezogen werden (Test auf Autoantikörper gegen HMG-CoA-Reduktase).
- Bei Muskelschmerzen an Vitamin-D-Mangel und Hypothyreose denken.