



Nephrotoxizität unter Aminosalicylaten bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)- Daten aus CEDATA-GPGE®

A. Pappa¹, C. Wendt², J. de Laffolie² und CEDATA-GPGE®

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen
² Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Justus-Liebig-Universität, Giessen

Aktuelle Mitglieder der CEDATA-GPGE Arbeitsgemeinschaft: S. Buderus (Bonn, Deutschland), M. Claßen (Bremen, Deutschland), S. Dammann (Stuttgart, Deutschland), J. de Laffolie (Giessen, Deutschland), A. Hauer (Graz, Österreich), K.M. Keller (Wiesbaden, Deutschland), S. Koletzko (München, Deutschland), A. Krahl (Darmstadt, Deutschland), M. Laab (Dresden, Deutschland), T. Lang (Regensburg, Deutschland), C. Posovszky (Ulm, Deutschland), B. Rodeck (Osnabrück, Deutschland), S. Trenkel (Potsdam, Deutschland), KP Zimmer (Giessen, Deutschland)

Conflict of interests: none declared

Einleitung und Ziele: Unter der Behandlung mit Aminosalicylaten wurden Fälle von Nephrotoxizität beschrieben, z.B. interstitielle Nephritis. Reversible Kreatininerhöhung wird mit einem Risiko von 1:100 angegeben, klinisch signifikante Einschränkung der Nierenfunktion mit seltener als 1:500 aus der allgemeinen gastroenterologischen Literatur [1]. Aus dem pädiatrischen Gebiet erschienen nur einzelne oder gesammelte Fallbeschreibungen [2][3]. Ziel dieser Studie ist es die Häufigkeit und Art von Nierenschädigung bei pädiatrischen CED-Patienten in CEDATA GPGE, die mit Aminosalicylaten behandelt wurden, sowie deren Verlauf zu beschreiben.

Methode: Aus dem CEDATA-GPGE®-Register wurden 4119 Datensätze ausgewertet (2004-05/2015). Patienten unter Aminosalicylattherapie und mit alters- und geschlechtsabhängigem Kreatinin im Normbereich [4] (Kohorte 1, n=2355) wurden verglichen mit Patienten unter Aminosalicylattherapie, deutlicher (15% über den oberen Kreatinin-Grenzwert) und persistierender (2. Erhöhung innerhalb von 138-228 Tage nach der 1.) Kreatininerhöhung (Kohorte 2, n=77). Desweiteren wurden alle Patienten ausgewählt, die eine Nierenerkrankung angegeben hatten (n=26). Weitere Informationen zu diesen Patienten wurden mittels Zusatzfragebögen aus den Ambulanzen erhalten. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat Test, Shapiro-Wilks, Kolmogorov Smirnov Test und Wilcoxon Test für unverbundene Stichproben. Als deskriptive Zahlen wurden der Median und der Interquartilabstand verwendet.

Ergebnisse: In der Kohorte 1 (n=2355) hatten 61,6% einen Morbus Crohn (MC), 33,6% eine Colitis ulcerosa (CU) und 4,8 % eine unklassifizierte CED (CED-U) (Fig.1). In der Kohorte 2 hatten 49,4 % einen MC, 42,9 % eine Colitis ulcerosa und 7,8 % eine CED-U (Fig.2). Die deskriptive Beschreibung der Kohorten ist in Tab.1 und Tab.2 dargestellt.

Dabei gab es keine signifikante Jungenwendigkeit, jedoch einen männlichen Anteil von 57,14% in der Kohorte 2. Die Kohorte 2 hatte eine signifikant niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (berechnet nach der Schwartz-Formel) s. Fig.3) sowie einen signifikant höheren Kreatininwert s. Fig.4) im Vergleich zur Kohorte 1. Das Vorstellungsalter war signifikant niedriger in der Kohorte 2, s. Fig. 5) während die Behandlungsdauer in Jahren mit Aminosalicylaten signifikant höher in der Kohorte 2 war (p<0,0001, Fig. 6). Für die Mesalazin- sowie die Sulfasalazin-Dosis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten aufgezeigt werden.

Für 26 Patienten wurde eine Nierenerkrankung angegeben, davon waren 9 (34,6%) mit Aminosalicylaten genannt worden (Tab.3). Ein Patient hatte eine Nephrolithiasis, bei einem lag schon zuvor ein Schwartz-Bartter-Syndrom vor.

Von den angegebenen mit Salicylatsen behandelten Nierenkranken zeigte ein Patient ein akutes Nierenversagen, davon erholte er sich nach einem Monat. Bei allen Betroffenen aus dieser Gruppe wurden die Salicylate abgesetzt, Normalisierung der Nierenfunktion bzw. Erholung von der Nierenerkrankung wurde nach 1-12 Monaten erreicht.

Fig.1: Diagnoseverteilung der Kohorte 1 (n=2355)

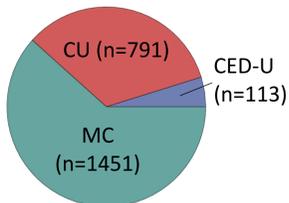
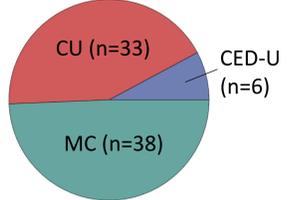


Fig.2: Diagnoseverteilung der Kohorte 2 (n=77)



***= p<0,0001, MW=Mittelwert

Fig. 3: Glomeruläre Filtrationsrate

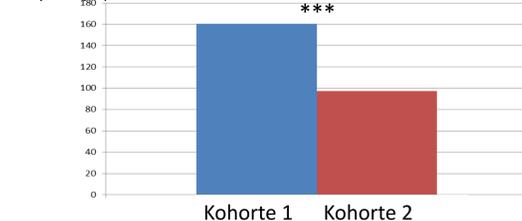


Fig. 4: Kreatininkonzentration

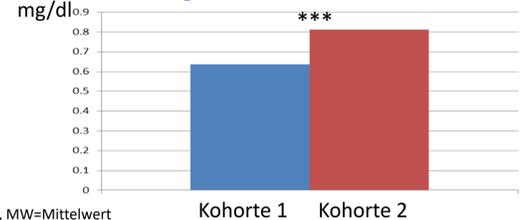


Fig. 5: Vorstellungsalter

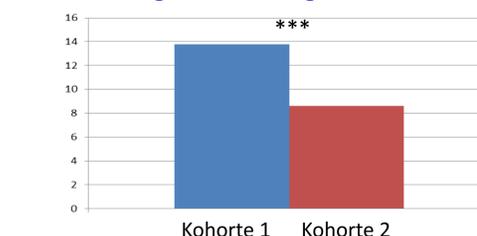
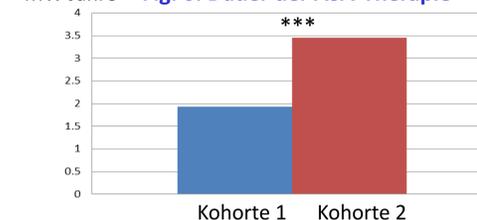


Fig. 6: Dauer der ASA-Therapie



Tab. 1: Deskriptive Statistik der Kohorte 1

| | | Patienten ohne Kreatininerhöhung unter Aminosalicylattherapie (n=2355) | | |
|---------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| | | MC (n=1451) | CU (n=791) | CED-U (n=113) |
| Geschlecht | m | 818 | 366 | 65 |
| | w | 632 | 422 | 48 |
| Alter bei Diagnose | | 12,9 | 12,6 | 12,7 |
| | | IQA:4,3 (n=1375) | IQA:4,6 (n=743) | IQA:6,4 (n=104) |
| Alter bei Vorstellung | | 14,6 | 14,3 | 14,1 |
| | | IQA:3,8 (n=1393) | IQA:4,0 (n=785) | IQA:5,7 (n=106) |
| Kreatinin mg/dl | | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| | | IQA:0,2 (n=1193) | IQA:0,3 (n=656) | IQA:0,3 (n=88) |
| Aminosalicylate (ASA+SASP) | | | | |
| | | (n=1451) | (n=791) | (n=113) |
| Mesalazin (ASA) (mg/kg Körpergewicht) | | 42,9 | 42,4 | 41,7 |
| | | IQA:19,1 (n=1179) | IQA:20,5 (n=615) | IQA:19,3 (n=90) |
| Sulfasalazin (SASP) (mg/kg Körpergewicht) | | 39,8 | 41,1 | 38,0 |
| | | IQA:19,1 (n=238) | IQA:19,1 (n=157) | IQA:25,4 (n=20) |
| Dauer der Aminosalicylat-Therapie in Jahren | | 1,4 | 1,4 | 1,1 |
| | | IQA:2,1 (n=1157) | IQA:2,2 (n=609) | IQA:1,8 (n=79) |
| GFR (ml/min/1,73m ²) (Schwartzformel) | | 156,4 | 150,0 | 150,6 |
| | | IQA:50,6 (n=1116) | IQA:43,6 (n=614) | IQA:56,2 (n=79) |

Tab.2: Deskriptive Statistik der Kohorte 2

| | | Deutliche und persistierende Kreatininerhöhung unter Aminosalicylattherapie (n=77) | | |
|---------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| | | MC (n=38) | CU (n=33) | CED-U (n=6) |
| Geschlecht | m | 26 | 16 | 2 |
| | w | 12 | 17 | 4 |
| Alter bei Diagnose | | 6,6 | 8,3 | 3,5 |
| | | IQA:6,0 (n=38) | IQA:7,0 (n=33) | IQA:4,5 (n=4) |
| Alter bei der ersten Kreatininerhöhung* | | 8,2 | 9,2 | 7,6 |
| | | IQA:6,2 (n=38) | IQA:5,0 (n=33) | IQA:1,7 (n=6) |
| Kreatinin mg/dl | | 0,7 | 0,8 | 0,7 |
| | | IQA:0,3 (n=38) | IQA:0,3 (n=33) | IQA:0,2 (n=6) |
| Aminosalicylate (ASA+SASP) | | | | |
| | | (n=25) | (n=27) | (n=5) |
| Mesalazin (ASA) (mg/kg Körpergewicht) | | 46,3 | 49,4 | 36,2 |
| | | IQA:16,9 (n=22) | IQA:18,4 (n=20) | IQA:19,7 (n=4) |
| Sulfasalazin (SASP) (mg/kg Körpergewicht) | | 24,5 | 46,3 | (n=0) |
| | | IQA:51,3 (n=3) | IQA:22,5 (n=7) | |
| Dauer der Aminosalicylat-Therapie in Jahren | | 2,3 | 3,6 | 5,5 |
| | | IQA:3,0 (n=30) | IQA:3,7 (n=33) | IQA:5,4 (n=6) |
| GFR (ml/min/1,73m ²) (Schwartzformel) | | 100,3 | 96,6 | 98,2 |
| | | IQA:20,6 (n=37) | IQA:16,7 (n=32) | IQA:16,9 (n=6) |

* entspricht Alter bei Vorstellung

Tab. 3: Patienten mit Nierenerkrankung*

| | | MC (n=20) | CU (n=6) |
|----------------------------------------------------|---|------------------------|-----------------------|
| Geschlecht | m | (n=15) | (n=3) |
| | w | (n=5) | (n=3) |
| Nierenkrank vor CED | | (n=1) | (n=1) |
| Kreatinin mg/dl | | 0,8 IQA: 0,4 (n=18) | 0,7 IQA: 0,5 (n=6) |
| Aminosalicylate (ASA+SASP) | | | 0 |
| Mesalazin (mg/kg Körpergewicht) | | 38,7 IQA: 13,3 (n=5) | |
| Sulfasalazin (mg/kg Körpergewicht) | | 65,2 IQA:10,6 (n=3) | |
| Cyclosporin | | (n=1) | 0 |
| GFR (ml/min/1,73 m ²) (Schwartzformel) | | 116,0 IQA: 70,1 (n=18) | 135,8 IQA: 39,9 (n=6) |

*Keine Fälle von CED-U

Schlussfolgerung: In der Literatur wurde eine männliche Prädominanz beschrieben, in unserer Gruppe war nur eine Tendenz dazu sichtbar.

Unsere Patienten mit stärkerer und persistierender Kreatinin-Erhöhung unter Salicylatanwendung waren jünger und hatten einen längeren Gebrauch dieser Medikamente als die Vergleichsgruppe, die Dosis zeigte sich nicht unterschiedlich. Allgemein wird von einer idiosynkratischen toxischen Reaktion ausgegangen [5].

Achtsamkeit auch in der pädiatrischen CED-Patientengruppe unter dieser sehr verbreiteten Therapie erscheint notwendig. Nach Frandsen et al [6] werden Kontrollen z.B. mittels Serumkreatinin vor Beginn, monatlich in den ersten 3 Monaten, 3monatlich in den nächsten 9 Monaten, dann 6 monatlich bei Mädchen und Jungen - empfohlen. Bei Auffälligkeiten ist weitere Diagnostik und Absetzen dieser Medikamente zu empfehlen, frühes Erkennen kann den möglichen Progress zu einer terminalen Niereninsuffizienz verhindern und eine Erholung der Nierenfunktion ermöglichen.

Danksagung: Wir danken allen Mitgliedern und Mitarbeitern der CEDATA-GPGE® study group sowie allen Patienten und ihren Familien. CEDATA GPGE wurde unterstützt durch Falk Foundation, Vifor Pharma, Takeda, AbbVie und die DCCV.

Literatur: [1] Corrigan G, Stevens PE Aliment Pharmacol Ther 2000;14-16

[2] Behrens R, Ruder H Klin. Pädiatr. 204, 1992

[3] Co ML, Gorospe EC Pediatrics International

[4] Thomas L Labor und Diagnose, 7. Auflage, S. 536, 2007

[5] Gisbert JP, Gonzalez-Lama, Y, Maté J Inflamm Bowel Dis vol 13, no 5, pp629-38, 2007

[6] Frandsen NE et al Nephron 2002; 92:200-2

e-mail: apappas@ukaachen.de