

Natriumphosphat enthaltende Darmreinigungsmittel – eine Gefahr für die Niere?

Stefan Russmann^a, Thomas Szeless^a, Andreas Bock^b, Gerd A. Kullak-Ublick^a

^aKlinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, ^bAbteilung für Nephrologie, Kantonsspital Aarau

Quintessenz

- In mehreren gut dokumentierten Fällen trat nach der Verwendung von Darmreinigungsmitteln mit Natriumphosphat (z.B. Colophos[®]) ein akutes reversibles oder selten auch irreversibles Nierenversagen mit renalen Kalziumphosphatablagerungen auf.
- Weder in randomisierten klinischen noch in epidemiologischen Studien war Natriumphosphat bei Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung eindeutig mit Nierenschäden assoziiert.
- Wahrscheinlich haben aber gerade Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkungen und anderen Risikofaktoren, welche in solchen Studien nicht ausreichend berücksichtigt wurden, ein relevant erhöhtes Risiko von Nierenschäden durch Natriumphosphat.
- Empfehlungen für die Praxis:
 1. Routinemässige Bestimmung der Nierenfunktion mittels Abschätzung der GFR vor der Verschreibung von Natriumphosphat enthaltenden Darmreinigungsmitteln.
 2. Bei Verwendung von Natriumphosphat ist unbedingt auf eine ausreichende Hydrierung zu achten: zu jeder 90-ml-Flasche Colophos[®] zwei Liter Flüssigkeit trinken.
 3. Bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung (GFR <60 ml/min) sowie bei Vorliegen anderer Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Einnahme von ACE-Hemmern, AT2-Antagonisten und Diuretika, vorbestehende Dehydrierung und Elektrolytstörungen, hohes Alter) muss auf Natriumphosphat unter Substitution durch polyethylenglykolphaltende Darmreinigungsmittel (z.B. Cololyt[®]) verzichtet werden.

Summary

Bowel preparations containing Sodium phosphate – a risk for renal damage?

- *There are several well-documented cases of acute irreversible renal failure involving renal calcium phosphate deposits after the use of bowel preparations containing sodium phosphate (e.g., Colophos[®]).*
- *Neither randomised clinical nor epidemiological studies have established an association between sodium phosphate use and renal damage in patients without preexisting renal dysfunction.*
- *However, it is likely that patients with preexisting renal dysfunction and other risk factors were not sufficiently represented and analysed in these studies, and may be at increased risk of (further) renal damage through sodium phosphate.*
- *Recommendations for clinical practice:*
 1. *Routine determination of renal function through GFR estimation before prescription of bowel cleansing preparations containing sodium phosphate.*

Natriumphosphat enthaltende Darmreinigungsmittel (NaP) sind vielerorts Präparate erster Wahl zur Vorbereitung von Koloskopien sowie intestinalen Röntgenkontrastaufnahmen und chirurgischen Eingriffen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Fälle von akutem Nierenversagen kurz nach der Einnahme von NaP berichtet. Im Folgenden fassen wir aktuelle Erkenntnisse aus Fallberichten, klinischen und epidemiologischen Studien zu diesem Thema zusammen und leiten daraus konkrete Empfehlungen für den praktischen Alltag ab.

Fallbeschreibungen

Einer der ersten Fallberichte mit histologischen Befunden stammt aus dem Jahr 2003 [1]. Bei einer 71-jährigen Patientin wurde zwei Wochen nach Einnahme von NaP ein akutes Nierenversagen diagnostiziert. Der Serumkreatininwert stieg nach NaP-Einnahme von 88 auf 398 µmol/l an. Ein Jahr später war das Nierenversagen mit einem Kreatininwert von 150 µmol/l nur partiell reversibel. In der Nierenbiopsie fielen intratubuläre kristalline Kalziumphosphatablagerungen auf, so dass dieser Bericht auch den Begriff der «akuten Phosphatnephropathie» prägte. Nachfolgend wurden zahlreiche ähnliche Berichte publiziert, von denen besonders grössere Fallserien erwähnenswert sind [2, 3]. Fast alle diese Patienten waren über 70 Jahre alt und/oder hatten vorbestehende Nierenerkrankungen, Begleiterkrankungen, welche den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt beeinträchtigen können, oder nahmen ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten oder Diuretika ein. Auch wurden vorbestehende Nierenfunktionseinschränkungen offensichtlich nicht immer erkannt, wenn nur der Kreatininwert, nicht aber die geschätzte GFR berücksichtigt wurde. So entspricht etwa auch der Kreatininwert von 88 µmol/l im oben erwähnten Fall einer MDRD-GFR von lediglich 58 ml/min/1,73 m². In einigen wenigen Fällen wurde auch die empfohlene NaP-Höchstdosis überschritten. Die Latenzzeit zwischen NaP-Einnahme und Diagnose des Nierenversagens variierte zwar zwischen einem Tag und mehreren Wochen. Es ist allerdings gut möglich, dass es auch bei den Fällen mit

2. *If sodium phosphate is administered, sufficient hydration is crucial: 2 L of fluids should be consumed with each 90 ml bottle of Colophos®.*
3. *Sodium phosphate should not be used in patients with preexisting renal dysfunction (GFR <60 ml/min), and in those with other risk factors (heart failure, concomitant use of ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and diuretics, preexisting dehydration and electrolyte disorders, old age). Bowel preparations containing polyethylene glycol (e.g., Cololyt®) should be given to these patients.*

«langer Latenzzeit» zu einem frühen Nierenversagen ohne klinische Symptome kam, und lediglich die Diagnose verzögert gestellt wurde. Bei anderen Patienten kam es hingegen bereits kurz nach NaP-Einnahme zu Nausea, Lethargie, Verwirrheitszustand, Krämpfen und Tetanie, d.h. klinischen Symptomen, die mit akuten Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts vereinbar sind. In den meisten Fällen erholte sich die Nierenfunktion im weiteren Verlauf wieder. Doch auch ein irreversibler Verlauf wie im oben genannten Fall wurde mehrfach berichtet, und in zahlreichen Fällen, bei denen eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, zeigte sich das Bild einer Nephrokalzinose.

Auch in der Schweiz wurden zwischenzeitlich mehrere gut dokumentierte vergleichbare Fälle berichtet [4]. Speziell erwähnenswert ist, dass in einem Fall ein Missverständnis bezüglich der empfohlenen Flüssigkeitseinnahme vorausging, so dass nach der zweiten NaP-Dosis anstatt der empfohlenen zwei Liter überhaupt keine Flüssigkeit getrunken wurde; nachfolgend wurden dann ausgeprägte klinische Zeichen einer arteriellen Hypotonie beobachtet. Die entstehende schwere Niereninsuffizienz war irreversibel.

Zwar erlauben Fallberichte nur selten eine sichere kausale Zuordnung, da im Einzelfall alternative Ursachen gewöhnlich nicht zuverlässig ausgeschlossen werden können. Sie liefern auch keine zuverlässigen Informationen zur Identifikation von Risikofaktoren oder Häufigkeit. Die Gesamtheit der Berichte legt aber nahe, dass NaP in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen verursachen kann. Dementsprechend wurde dieses «Signal» von Behörden, Herstellern, Patienten sowie verschreibenden Ärzten vielerorts sehr ernst genommen und hat zu Warnungen vor möglichen Risikofaktoren und Änderungen des Verschreibungsverhaltens von NaP geführt.

Pathophysiologische Erklärungen

NaP-enthaltende Darmreinigungsmittel wirken laxativ, da die stark hyperosmolare Natriumphosphatlösung einen raschen Flüssigkeitseinstrom in den Darm bewirkt. Zwei 90-ml-Flaschen Colophos® ziehen mit diesem osmotischen Effekt rechnerisch über drei Liter

Flüssigkeit in den Darm, weshalb die aktuelle Produktinformation die Einnahme von ein bis zwei Litern Flüssigkeit nach *jeder* 90-ml-Flasche vorschreibt. Geschieht dies nicht, können ein prärenales Nierenversagen und sekundär dazu eine verminderte renale Phosphatclearance mit Anstieg des Serumphosphors die Folge sein. Ein variabler Teil des Natriumphosphats wird resorbiert und führt zu kurzfristigen Serumelektrolytveränderungen, insbesondere zur Verstärkung der Hyperphosphatämie [5, 6]. Somit könnte es bei Vorliegen prädisponierender Faktoren zu einer Verschiebung des Kalzium-Phosphat-Lösungsgleichgewichts mit nachfolgender intratubulärer Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen kommen, wie sie für das histologische Bild der Phosphatnephropathie typisch sind. Pathogenetisch ist auch über eine direkte tubulotoxische Wirkung der Hyperphosphatämie spekuliert worden [2]. Zusammenfassend werden die genannten Fallberichte also durch plausible pathophysiologische Überlegungen gestützt.

Randomisierte klinische und epidemiologische Studien

In scheinbarem Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien zu NaP mit mehreren Tausend Patienten, in denen Verträglichkeit und Sicherheit von NaP positiv beurteilt wurden [7]. Fälle von schwerem irreversiblen Nierenversagen, vergleichbar mit den oben erwähnten, wurden dort nicht beobachtet. Ein oft unterschätzter und möglicherweise gerade in diesem Fall besonders relevanter Nachteil klinischer Studien ist allerdings, dass Patientencharakteristika und Arzneimittelanwendung nicht notwendigerweise mit den Bedingungen im klinischen Alltag übereinstimmen. Insbesondere sind Risikopatienten in klinischen Studien oft unterrepräsentiert. Patienten mit Niereninsuffizienz, schweren Begleiterkrankungen, hohem Alter oder unter Therapie mit ACE-Hemmern, AT2-Antagonisten oder Diuretika sind auch in den klinischen Studien mit NaP kaum vertreten oder wurden gleich von vornherein ausgeschlossen. Weiterhin können sehr seltene Nebenwirkungen nur in grösseren Patientenzahlen mit ausreichender statistischer Zuverlässigkeit erfasst werden. Für eine Nebenwirkung, die in 1 von 10 000 Patienten auftritt, müssten rund 30 000 Patienten untersucht werden, was für klinische Studien nicht realistisch ist.

In dieser Situation können epidemiologische Studien einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit leisten, und mehrere solcher Studien haben daher auch das Risiko von Nierenfunktionseinschränkungen in Assoziation mit NaP unter realen Alltagsbedingungen untersucht. Davon wurden drei Kohortenstudien durchgeführt, in denen Patientengruppen mit

Gebrauch von NaP vs. Polyethylenglykol (PEG) verglichen, Fallkriterien definiert und potentielle Fälle anschliessend mittels Sichtung von Patientenakten validiert wurden [8–10]. Zwei dieser Studien fanden keine Assoziation von NaP mit Nierenfunktionseinschränkungen [8, 10], eine Studie dagegen ein etwa zweifach erhöhtes Risiko [9]. Sowohl bezüglich der Definition der Fallkriterien als auch des übrigen Studiendesigns gab es Unterschiede zwischen diesen Studien, und es ist möglich, dass die unterschiedlichen Ergebnisse zumindest teilweise darauf zurückzuführen sind. Andererseits überlappen sich die 95% Konfidenzintervalle der Risikoabschätzungen aller drei Studien, und die Unterschiede könnten somit auch zufallsbedingt sein. Interessanterweise ergaben aber auch diese Studien Hinweise darauf, dass die Einnahme von ACE-Hemmern oder AT2-Antagonisten das Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung nach Einnahme von NaP erhöht. Auch in diesen drei Studien waren allerdings Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung nur schwach repräsentiert. Eine neu vorliegende epidemiologische Studie, welche erstmals ausschliesslich Patienten mit vorbestehender GFR <60 ml/min untersuchte, fand bei dieser Patientengruppe aber in der Tat ein vielfach erhöhtes Risiko für einen weiteren Kreatininanstieg nach NaP im Vergleich zu PEG [11].

Risikofaktoren

Fasst man die Erkenntnisse aus Fallbeschreibungen, pathophysiologischen Überlegungen sowie klinischen und epidemiologischen Studien zusammen, so muss davon ausgegangen werden, dass Risikofaktoren eine erhebliche Rolle für das Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung nach NaP-Einnahme spielen. Zwischenzeitlich sind diese auch in den Produktinformationen ausführlich erwähnt und im Folgenden am Beispiel der Schweizer Fachinformation zu Colophos® aufgelistet.

Kontraindikationen für die Anwendung: Eingeschränkte Nierenfunktion oder -perfusion, vorbestehende Elektrolytstörung, schwere Herzinsuffizienz.

Faktoren, welche das Auftreten einer Nephrokalziose begünstigen können: unzureichende Flüssigkeitszufuhr, eingeschränkte Nierenfunktion oder -perfusion, Elektrolytstörungen, arterielle Hypertonie, Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern, AT2-Antagonisten oder nicht-steroidalen Antirheumatika, Alter >50 Jahre.

Wenn diese Risikofaktoren eine zentrale Rolle bei Nierenschädigungen durch NaP spielen, dann sind unter anderem die Ergebnisse von zwei epidemiologischen Studien, welche auch speziell die Umstände des Gebrauchs von NaP in der Praxis in den USA untersucht haben, von besonderem

Interesse [10, 11]: Bei 70% aller Patienten, welche NaP einnahmen, lag kein Kreatininwert innerhalb der vorangehenden 60 Tage vor, und von den übrigen 30% hatten 15% eine MDRD-GFR unter 60 ml/min, 29% die Diagnose einer Herzinsuffizienz, und 41% eine kürzliche Verschreibung von ACE-Hemmern oder AT2-Antagonisten sowie 55% von Diuretika [11]. Darüber hinaus kann spekuliert werden, ob mangelnde Flüssigkeitseinnahme, im schlimmsten Falle wie im oben erwähnten Schweizer Bericht, kein Einzelfall und in der Praxis vielleicht sogar einer der wichtigsten Risikofaktoren ist.

Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen

Die eindrücklichen Fallberichte und die Ergebnisse klinischer und epidemiologischer Studien mögen auf den ersten Blick widersprüchlich erscheinen. So erstaunt auch nicht, dass die Sicherheit von NaP kontrovers diskutiert wird. Nimmt man aber die neu beschriebenen Erkenntnisse aus Fallberichten, klinischen und epidemiologischen Studien sowie pathophysiologische Überlegungen zusammen, so zeichnet sich ein plausibles Bild ab: Das Risiko einer NaP-induzierten Nierenschädigung scheint bei gesunden Patienten mit ausreichender Hydrierung allenfalls minimal zu sein. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, insbesondere vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung und ungenügender Hydrierung, kann NaP aber eine akute und evtl. irreversible Nierenschädigung verursachen. Diese Situation könnte man mit der akuten Niereninsuffizienz unter nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) vergleichen: Bei jungen Patienten ist die Prostaglandinhemmung für die Nierenfunktion nicht relevant und sie weisen ein gutes renales Sicherheitsprofil auf; bei älteren dehydrierten Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern oder AT2-Antagonisten und vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung ist das Risiko für eine NSAR-induzierte akute Niereninsuffizienz hingegen erhöht.

Wichtigste Massnahmen zur Prävention NaP-induzierter Nierenschäden sind daher die Bestimmung der Nierenfunktion mit einer etablierten GFR-Schätzung vor NaP-Verschreibung bei allen Patienten, die Beachtung der Kontraindikationen und die Patientenaufklärung bezüglich ausreichender Flüssigkeitseinnahme. Bei Risikopatienten sollten als Alternative zu NaP unbedingt PEG (auch Macrogol genannt) enthaltende Präparate wie z.B. Cololyt® verwendet werden. Im Gegensatz zu NaP verursachen diese kaum Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen. Das grosse Volumen der PEG-enthaltenden Fertigpräparate mag zwar unbequem sein und kann dazu führen, dass manche Patienten nicht die gesamte Menge trinken (mit dementsprechend verminderter Wirk-

samkeit). Genau diese Patienten würden aber möglicherweise auch nicht die geforderte Menge Flüssigkeit nach NaP-Einnahme trinken und hätten damit ein erhöhtes Risiko für NaP-induzierte Nierenschäden und andere Nebenwirkungen.

Letztlich ist NaP auch ein Paradebeispiel dafür, wie der Arzneimittelgebrauch in der Praxis ein wesentlicher Faktor ist, welcher die Sicherheit eines Produkts mitbestimmt. Somit sollten alle verschreibenden Ärzte hier die Möglichkeit nutzen, das Nebenwirkungsrisiko durch die genannten Massnahmen zu vermindern. Dort wo bereits

elektronische Verschreibungssysteme im Einsatz sind, kann zudem eine Funktion implementiert werden, welche automatisch MDRD-GFR und Begleitmedikation vor Freigabe einer NaP-Verschreibung abfragt.

Danksagung

Wir danken Prof. Michael Fried, Zürich, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med.* 2003;349(10):1006–7.
- Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(1):101–6.
- Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3389–96.
- Bock A, Stamm B. Unexplained renal failure after colonoscopy: sodium phosphate is dangerous! *Swiss Med Wkly.* 2006;136(Suppl.154):6S.
- Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafter U, Chagnac A. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):803–8.
- Caswell M, Thompson WO, Kanapka JA, Galt DJ. The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(3):e260–74.
- Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006;8(4):247–58.
- Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3199–205.
- Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, Oliver DK, Das NP, Gao SW, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3192–8.
- Russmann S, Lamerato L, Marfatia A, Motsko SP, Pezzullo JC, Olds G, et al. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2655–63.
- Russmann S, Lamerato L, Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. In patients with preexisting renal dysfunction oral sodium phosphate is associated with creatinine increase compared to polyethyleneglycol. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2707–16.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Stefan Russmann
 Klinik für Klinische Pharmakologie
 und Toxikologie
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
stefan.russmann@usz.ch