

Mirko Karle
Dr. med.

Untersuchung zur Nephrotoxizität verschiedener intravenös verabrechter Immunglobuline an Ratten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

Geboren am 07.03.1969 in Neckarsulm

Reifeprüfung am 25.04.1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1998

Physikum am 25.03.93 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg/Stans (Schweiz)

1. Staatsexamen am 24.03.94 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

2. Staatsexamen am 21.03.97 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

3. Staatsexamen am 27.05.98 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin/Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Konrad Andrassy

Aufgrund zunehmender Einsatzmöglichkeiten intravenöser Immunglobuline zur Immunsubstitution bei primären und sekundären Immundefizienzen sowie zur Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen häufen sich in jüngster Zeit Berichte über das Auftreten eines akuten Nierenversagens unter Therapie mit IVIG.

Angeschuldigt werden einerseits die Immunglobuline selbst, andererseits die in den IVIG-Präparaten als Stabilisator beigefügten Zucker, vor allem Saccharose.

In 80 % der Fälle eines ANV unter IVIG-Therapie wurde Sandoglobulin® eingesetzt und häufig hatten die behandelten Patienten eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung. Dabei wird in zahlreichen Veröffentlichungen hauptsächlich die Saccharose für die Nephrotoxizität verantwortlich gemacht. Sie kann, in hoher Dosierung, eine Saccharosenephropathie mit Vakuolisierung und Schwellung der proximalen Tubuluszellen verursachen.

Diese Beobachtungen führten zu der Fragestellung ob sich im tierexperimentellen Versuch bei Ratten die Nephrotoxizität intravenöser Immunglobuline reproduzieren läßt und ob hierbei die Immunglobuline oder die Saccharose das schädigende Agens sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde Sandoglobulin®, Saccharose, Sandoglobulin (dialysiert) und zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung in zwei unterschiedlichen Dosierungen (0,4 g/kg KG x 5 Tage und 1,0 g/kg KG x 2 Tage) an nierengesunden und, in zwei Modellen (5/6 Nephrektomie und Puromycinnephrose), nierenvorgeschädigten Tieren auf Nephrotoxizität untersucht.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die Immunglobuline bzw. die Saccharose zunächst 5/6 nephrektomierten Tieren *intraperitoneal* in den beiden nach Imbach et al. empfohlenen Dosierungen im Bolus verabreicht.

Gemessen an den harnpflichtigen Substanzen im Serum und der Proteinurie kam es weder nach niedriger (0,4 g/kg KG x 5 Tage) noch nach hoher Dosierung (1,0 g/kg KG x 2 Tage) von Sandoglobulin[®] zu signifikanten Veränderungen. Auch nach alleiniger Gabe der Saccharose (niedrig dosiert: Harnstoff: 90 mg/dl; Kreatinin: 0,85 mg/dl; hoch dosiert: Harnstoff: 98,9 mg/dl; Kreatinin: 0,88 mg/dl) bzw. des dialysierten Sandoglobulins kam es weder nach niedriger noch nach hoher Dosierung zu einer signifikanten Erhöhung der Retentionswerte.

Jedoch fiel in den Gruppen Sandoglobulin[®] und Sandoglobulin (dialysiert) bei hoher Dosierung eine, wenn auch nicht signifikante, Erhöhung der Retentionswerte im Vergleich zur niedrigen Dosierung beider Gruppen auf.

In der histopathologischen Untersuchung der Nieren fanden sich typische Veränderungen nach 5/6 Nephrektomie, jedoch keine durch die Medikamente verursachte zusätzliche tubuläre Schädigung mit Vakuolisierung oder additiven glomerulären Veränderungen. Es ließen sich auch keine Immunkomplexablagerungen nachweisen.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden wiederum in niedriger und hoher Dosierung, die Substanzen (Sandoglobulin[®], Saccharose, Sandoglobulin (dialysiert) und NaCl-Kontrolle *intravenös* über einen Femoralisvenenverweilkatheter 4 h (0,4 g/kg KG x 5 Tage) bzw. 10 h (1,0 g/kg KG x 5 Tage) verabreicht.

Es kam auch hier in keiner der Gruppen im Vergleich zur Kochsalzkontrolle zu einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion.

Weder Serum-Kreatinin noch die Proteinurie der Immunglobulin-, bzw. Saccharosegruppen unterschieden sich signifikant von der NaCl-Kontrollgruppe oder den Untersuchungsergebnissen, die mit *intraperitoneal* verabreichtem Sandoglobulin[®], Sandoglobulin (dialysiert) oder Saccharose erzielt wurden.

Auch in dieser Versuchsreihe waren die Retentionswerte der hoch dosierten Immunglobulingruppen (Sandoglobulin[®] und Sandoglobulin (dialysiert)) im Vergleich zur niedrigen Dosierung nicht signifikant erhöht.

Die histopathologische Untersuchung der Nieren ergab keine signifikante Veränderung zur der *intraperitonealen* Applikation. Wiederum waren weder tubuläre noch glomeruläre Veränderungen nach Medikamentenapplikation nachweisbar.

Die vorliegenden Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, daß weder bei nierengesunden noch bei durch 5/6 Nephrektomie vorgeschädigten Ratten eine durch *intraperitoneale* oder *intravenöse* niedrig oder hoch dosierte Applikation sowohl der Immunglobuline als auch der Saccharose zu einem akuten Nierenversagen bzw. zu entsprechenden histopathologischen Veränderungen im Tierversuch führen.

Um eine unzureichende Nierenvorschädigung im 5/6 Nephrektomie-Modell mit Verlust der Nephrone und fehlendem glomerulären Schaden mit Proteinurie auszuschließen, wurde ein weiteres etabliertes Tierversuchsmodell, die Puromycinnephropathie mit hauptsächlich glomerulärer Schädigung untersucht. Hier war die Proteinurie gegenüber dem 5/6 Nephrektomie-Modell 20fach erhöht. Auch hier wurde den Tieren wiederum Sandoglobulin[®], Saccharose oder Sandoglobulin (dialysiert) im Vergleich zu einer NaCl-Kontrolle intravenös einmal niedrig und ein weiteres Mal hoch dosiert appliziert. Durch diese andersartig gestaltete Vorschädigung konnte nach hoch dosierter Immunglobulingabe (1,0 g/kg KG x 2 Tage) eine Retention harnpflichtiger Substanzen beobachtet werden.

Sandoglobulin[®] und dialysiertes Sandoglobulin, nicht aber die Saccharose führten zu signifikant erhöhten Harnstoffkonzentrationen im Serum im Vergleich zur NaCl-Kontrolle. Die Kreatininwerte waren am Ende des Versuchs in allen Gruppen vergleichbar. Jedoch fielen sie in den Gruppen Sandoglobulin[®] und Sandoglobulin (dialysiert) im Vergleich zur Saccharose- und NaCl-Kontrollgruppe im Verlauf langsamer ab.

Auch die Proteinurie und der Protein-/Kreatinin-Quotient im Urin stiegen bei diesen Substanzen im Vergleich zur NaCl-Kontrolle und Saccharose signifikant an.

Durch niedrig dosiertes Sandoglobulin[®] bzw. Sandoglobulin (dialysiert) war hingegen kein signifikanter Anstieg der Retentionswerte bzw. der Proteinurie im Vergleich zur Saccharose- und NaCl-Kontrollgruppe zu erzielen.

Die Nierenhistologie zeigte die charakteristische vorbestehende Schädigung durch Puromycin mit Podozytenhypertrophie und initialer segmentaler Glomerulosklerose sowie tubulären Veränderungen mit intrazytoplasmatischen Eiweißtropfen und vereinzelt tubulären Zylindern, jedoch konnten keine zusätzlichen tubulären oder glomerulären Schäden beobachtet werden, weder nach hoch noch nach niedrig dosierter Applikation der Immunglobuline bzw. der Saccharose.

Es bleibt also festzuhalten, daß nach hoch dosierter Applikation der Immunglobuline Sandoglobulin[®] und Sandoglobulin (dialysiert) im Puromycinmodell eine Nephrotoxizität mit signifikanter Erhöhung des Harnstoffs und verzögerter Erholung der Kreatininwerte nach Absetzen der Medikation gezeigt werden konnte. Nicht die Saccharose, sondern die Immunglobuline selbst setzen also, im Gegensatz bisheriger Vermutungen, den renalen Schaden.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen also, daß der Einsatz intravenöser Immunglobuline zur Therapie von Immundefizienzen und Autoimmunerkrankungen, vor allem bei nephrotischen Patienten, einer strengen Indikationsstellung unterliegen und ausschließlich in niedrig dosierter Form (0,4 g/kg KG x 5 Tage) über einen Zeitraum von 4 oder mehr Stunden appliziert werden sollten.

Damit besteht die berechtigte Hoffnung, daß bei Einhaltung der von Imbach et al. empfohlenen Dosierung (0,4 g/kg KG x 5 Tage) und langsamer Applikation der Immunglobuline ein akutes Nierenversagen als Nebenwirkung einer intravenösen Immunglobulintherapie verhindert werden kann.