

# Oberflächlicher papillärer Blasen-tumor mit Myoglobinurie ...

Nicole Ebinger<sup>a</sup>, Robin Ruszat<sup>a</sup>, Thomas Forster<sup>a</sup>, Stephen Wyler<sup>a</sup>, Stefan Schaub<sup>b</sup>,  
Thomas Gasser<sup>a</sup>, Alexander Bachmann<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Urologie, Universitätsspital Basel, <sup>b</sup> Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Basel

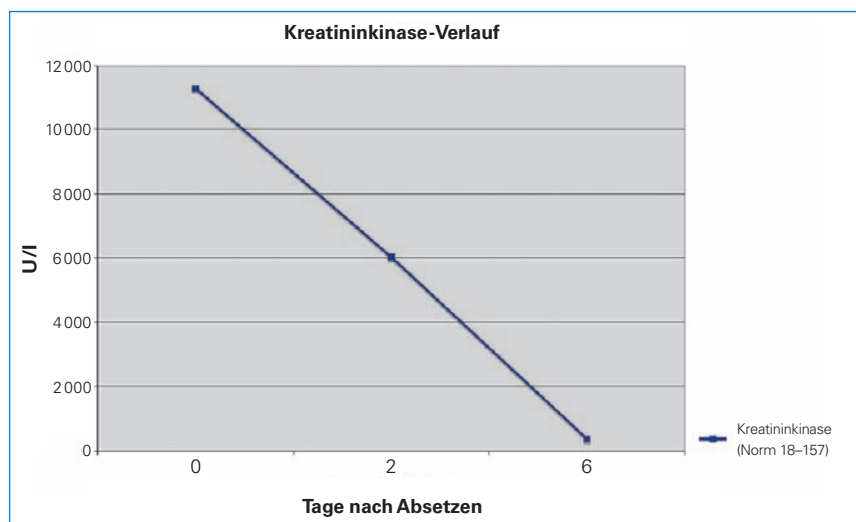
## Summary

### Superficial papillary bladder tumour with myoglobinuria ...

*Cystoscopy for what was thought to be gross haematuria in a 70-year-old female patient revealed a papillary bladder tumour. The patient also complained of muscular pain and weakness. Surprisingly, urinalysis revealed myoglobinuria without erythrocyturia. In the blood sample elevated CK, LDH, ASAT and ALAT were found. The patient had been under immunosuppressive therapy with ciclosporine since kidney transplantation in 1991. She was under simvastatin for elevated cholesterol and colchicine for gout. The cause of the myoglobinuria was identified as drug-induced rhabdomyolysis. After withdrawal of the medication the symptoms subsided and the laboratory findings normalised completely. Transurethral resection of the tumour was then performed.*

## Fallbeschreibung

Eine 70jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand wurde uns durch ihren behandelnden Nephrologen zur transurethralen Resektion einer Geschwulst der Harnblase zugewiesen. Sie war im Vorfeld aufgrund einer neu aufgetretenen «Makrohämaturie» zystoskopisch abgeklärt worden.



**Abbildung 1**

Verlauf der Kreatininkinase bei Eintritt (unter Einnahme von Simvastatin und Colchicin) und 2 Tage bzw. 6 Tage nach Absetzen der Medikamente.

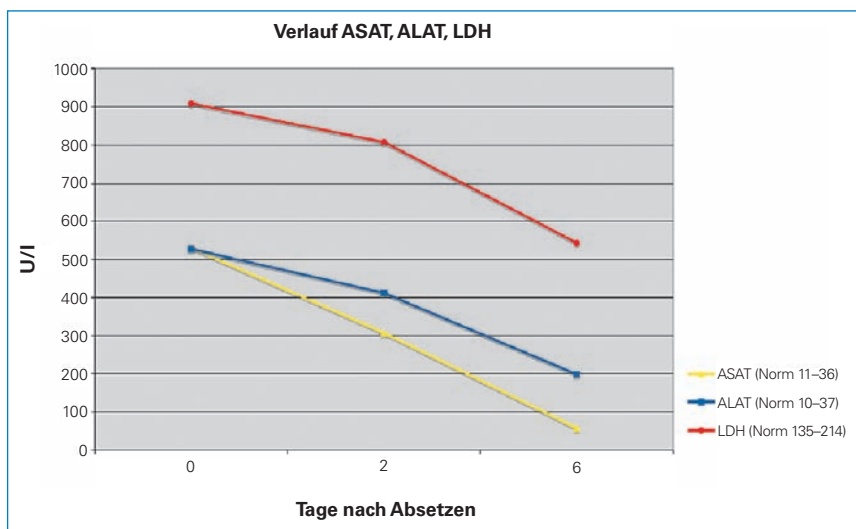
Dabei hatte sich ein kleiner papillärer Blasen-tumor an der rechten Blasenwand gezeigt. Zeitgleich mit der Makrohämaturie bemerkte die Patientin progrediente Muskelschmerzen und Kraftminderung.

Anamnestisch wurde die Patientin 1991 aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz allogentransplantiert, weshalb sie mit Ciclosporin immunsupprimiert wurde. Kurz vor Beginn o.g. Beschwerden wurde die Ciclosporin-Dosis im Rahmen einer Umstellung der immunsuppressiven Medikamente leicht erhöht. Es bestanden zudem eine mit Simvastatin behandelte Hyperlipidämie, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, eine koronare Herzkrankheit, eine arterielle Hypertonie und eine mit Colchicin-Dauertherapie behandelte Gicht.

Bei Eintritt fielen eine erhöhte Kreatininkinase (KK) mit 11 286 U/L, eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) mit 909 U/L und erhöhte Transaminasen (ASAT 531 U/L, ALAT 528 U/L) auf. Das Kreatinin war für diese Patientin mit 147 µmol/L im Normalbereich. Die restlichen Laborwerte einschliesslich Schilddrüsenwerte waren unauffällig. Der Urinstreifentest zeigte starke Positivität für Hämoglobin. Überraschenderweise zeigten sich jedoch im Urinsediment nur drei Erythrozyten pro Gesichtsfeld (Normwert bis 14/GF).

Der Grund des blutig imponierenden Urins war eine Myoglobinurie, bedingt durch eine medikamenteninduzierte Rhabdomyolyse, voraussichtlich ausgelöst durch die Erhöhung der Dosis von Ciclosporin, was zu einer verstärkten systemischen Exposition von Simvastatin geführt hat. Retrospektiv wurde bereits zehn und vierzehn Tage vor Eintritt wiederholt der Nachweis von Hämoglobin im Urinstreifentest ohne Nachweis von Erythrozyten im Urinsediment dokumentiert.

Im weiteren Krankheitsverlauf der Patientin wurden Simvastatin und Colchicin abgesetzt und die geplante transurethrale Resektion des Tumors verschoben. Sechs Tage nach Absetzen waren die KK mit 371 U/L annähernd normwertig (siehe Abb. 1), die ALAT mit 198 U/L und die LDH mit 544 U/L deutlich reduziert und die ASAT mit 57 U/L nur noch ein Bruchteil des Ausgangswertes (siehe Abb. 2). Am dritten Tag nach Absetzen wurde die transurethrale Tumorresektion komplikationslos durchgeführt. Histologisch konnte



**Abbildung 2**  
Verlauf der Leberwerte (ASAT und ALAT) und der LDH bei Eintritt (unter Einnahme von Simvastatin und Colchicin) und 2 Tage bzw. 6 Tage nach Absetzen der Medikamente.

ein oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase pTa (ohne nachweisbare Infiltration), low grade nachgewiesen werden.

**Kommentar**

Neben angeborenen und myotubulären Ursachen bestehen u.a. endokrine, toxisch und äthyltoxisch bedingte sowie arzneimittelinduzierte Myopathien. Letztere werden v.a. durch Steroide, Fibrate oder Statine, antivirale Substanzen, Immunsuppressiva, Colchicin, orale Antidiabetika und Zytostatika verursacht (Tab. 1).

Aufgrund der allogenen Nierentransplantation nahm die Patientin Ciclosporin ein, die Hyperlipidämie wurde mit Simvastatin behandelt und aufgrund der Gicht stand die Patientin unter Dauertherapie mit Colchicin. Somit nahm die Patientin drei der oben genannten myopathieinduzierenden Medikamente ein.

**Tabelle 1. Ursachen der Myopathien.**

Angeboren
Endokrin
Toxisch
Durch Alkohol
Myotubulär
Arzneimittelinduziert
Steroide
Fibrate/Statine
Antivirale Substanzen
Immunsuppressiva
Colchicin
Orale Antidiabetika
Zytostatika

Die Statin-Myopathie ist eine bekannte unerwünschte Wirkung der Statine. Sie hat eine Prävalenz von 0,1 bis 0,5% (für Simvastatin <0,1%) und kommt meist zu Beginn der Behandlung oder zu einem späten Zeitpunkt vor. Typische Symptome sind Myalgien, Krämpfe und Muskelsteifigkeit, welche sich mit proximalen Paresen und Atrophien manifestieren können. Selten sind Nekrosen mit Rhabdomyolyse.

Eine Metaanalyse, die 18 prospektive, randomisierte Studien mit insgesamt 71 108 Patienten und einem Follow-up von 301 374 Personenjahren einschliesst, zeigte eine «number needed to harm» von 7428 [1]. Die Statinmyopathie tritt seltener bei Statinmonotherapie, jedoch häufiger durch Interaktion mit anderen Medikamenten auf, wie z.B. Fibraten, Amiodaron, Ciclosporin, Antibiotika oder Antimykotika. Das Risiko für eine simvastatininduzierte Rhabdomyolyse ist dosisabhängig und beträgt 0,02% bei der Einnahme von 20 mg, 0,08% bei der Einnahme von 40 mg und 0,53% bei der Einnahme von 80 mg Simvastatin täglich. Auch hier ist weniger eine Monotherapie als vielmehr eine Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten, die u.a. als Zytochrom-P450-Hemmer wirken, risikobehaftet. Zusätzlich wird das Risiko durch das Vorliegen anderer Faktoren, wie z.B. einer Hypothyreose, vergrössert. Hervorzuheben ist das Risiko der Rhabdomyolyse bei einer Kombinationstherapie von Statinen mit Ciclosporin, da diese beiden Medikamente von nierentransplantierten Patienten sehr häufig eingenommen werden. Grund dafür ist eine gehäuft nach Nierentransplantationen auftretende Hyperlipidämie, welche u.a. durch eine Therapie mit Ciclosporin mitverursacht wird. Eine Hyperlipidämie zeigt jedoch negative Auswirkungen sowohl auf kardiovaskuläre Ereignisse als auch auf das Outcome des Transplantates [2]. Beide Medikamente wirken über Zytochrom-P450-Isoenzyme (u.a. CYP3A4) und über organische Anionen-Transport-Polypeptide (OATP). Bei Statinen besteht eine (gewünscht) tiefe systemische Bioverfügbarkeit (5–30%) aufgrund eines hohen First-pass-Effektes mit schneller Aufnahme in die Leber, den gewünschten Wirkungsort. So ist das Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen gering. Werden nun gleichzeitig Hemmstoffe für Zytochrome und OATP, wie z.B. Ciclosporin, eingenommen, so kommt es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration auf ein Vielfaches, wodurch das Risiko für systemische Nebenwirkungen steigt [3]. Das Risiko der Rhabdomyolyse wird auch durch die Kombination von Statinen mit Colchicin erhöht, da u.a. sowohl Statine als auch Colchicin das Zytoskelett und dessen Funktion beeinträchtigen.

Bei Ciclosporin allein wird das Risiko für das Auftreten einer Muskelschwäche bis hin zur Myopathie mit 1:10 000 bis 1:1000 angegeben. Die colchicininduzierte Myopathie präsentiert sich in der Regel subakut. Ciclosporin und Colchicin po-

tenzieren sich jedoch in ihrer Toxizität. Zusätzlich steigert eine renale Dysfunktion bei gleichzeitiger Ciclosporin- und Colchicintherapie die myotoxischen Effekte [4]. Sowohl die renale Dysfunktion als auch die Interferenz mit dem hepatischen Stoffwechsel werden als mögliche Mechanismen für die erhöhte Toxizität von Colchicin bei Patienten, die Ciclosporin einnehmen, postuliert [5].

Unter der Therapie mit Ciclosporin wurde die Entwicklung maligner Tumoren und lymphoproliferativer Erkrankungen beobachtet. Häufigkeit und Verteilungsmuster scheinen bei transplantierten Patienten unter Ciclosporin ähnlich zu sein wie bei Patienten unter einer herkömmlichen Immunsuppressivtherapie. In der Literatur werden Fälle von Urothelkarzinomen nach Nierentransplantation mit immunsupprimierender Therapie mit Ciclosporin beschrieben. Ein klarer kausaler Zusammenhang kann jedoch nicht sicher belegt werden. Eine analgetikainduzierte Niereninsuffizienz als Grund für die Nierentransplantation

ist als zusätzlicher Risikofaktor zu sehen. In tierexperimentellen Studien bestehen Hinweise, dass Ciclosporin dosisabhängig die Entstehung eines Urothelkarzinoms begünstigt. Die bei der Patientin beobachtete Leberwerterhöhung ist auf eine Enzymfreisetzung aus den Myozyten zurückzuführen.

## Zusammenfassung

Durch die zu Beginn übersehene medikamenteninduzierte Rhabdomyolyse und den als Makrohämaturie anstatt Myoglobulinurie fehlgedeuteten Urinbefund wurde zufällig das vorliegende Urothelkarzinom der Harnblase diagnostiziert. Die Rhabdomyolyse ist bei Monotherapien zwar eine seltene, bei Kombinationstherapien v.a. mit Statinen und Ciclosporin jedoch eine nicht zu vernachlässigende Komplikation, deren man sich bewusst sein sollte.

## Literatur

- 1 Silva MA. Meta-Analyse. *Clin Ther.* 2006;28(1):26–35.
- 2 Castro R, Queiros J, Fonseca I, Pimentel J, Henriques A, Sarmiento A et al. Therapy of post-renal transplantation hyperlipidaemia: comparative study with simvastatin and fish oil. *Nephrology Dialysis Transplantation* Copyright © 1997 by Oxford University Press, Vol 12, Issue. 10; 2140–3.
- 3 Fattinger K, Meier-Abt P. Pharmacologie clinique: interactions médicamenteuses – en plus des cytochromes P450, ne pas négliger les transporteurs de médicaments! *Forum Med Suisse.* 2004;51–52:1306–7.
- 4 Vasudevan AR. Colchicine-induced rhabdomyolysis: the whole is greater than the sum of its parts! *Am J Med.* 2003 Aug 15;115(3):249.
- 5 Rieger EH, Halasz NA, Wahlstrom HE. Colchicine neuromyopathy after renal transplantation. *Transplantation.* 1990; 49:1196–8.

Korrespondenz:  
Dr. med. Nicole Ebinger  
Universitätsspital Basel  
Klinik für Urologie  
Spitalstrasse 21  
CH-4031 Basel  
[ebingern@uhbs.ch](mailto:ebingern@uhbs.ch)