Aluminiumkontaminierte Infusionslösungen: Ein wenig beachtetes iatrogenes Risiko in der Intensivmedizin

T.H.		Ittel
H.-G.		Sieberth

Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. T.H. Ittel, Medizinische Klinik II der RWTH, Pauwelsstraße 30, D-52057 Aachen (BRD)

Während die Toxizität von Aluminium bei chronischer Niereninsuffizienz seit der Beschreibung der Dialyseenzephalopathie durch Alfrey 1972 eine weltweite Beachtung erfahren hat und durch eine Vielzahl von Untersuchungen gesichert ist [1, 2], existieren über die Aluminiumakkumulation bei Intensivpatienten vergleichsweise wenig substantielle Untersuchungen. Das klassische Aluminiumintoxikationssyndrom entsteht durch Verwendung von aluminiumkontaminiertem Wasser bei der Hämodialyse und umfaßt das Bild einer rasch progredienten Enzephalopathie, einer adynamischen Osteopathie und einer schweren mikrozytären, hypochromen Anämie [3-5]. Da eine quantitativ bedeutsame Elimination von Aluminium nach Eintritt in die Blutbahn nur über die Nieren stattfindet, führt der Gebrauch von aluminiumhaltigem Wasser bei der Hämodialyse oder bei der Peritonealdialyse zu einer raschen Aluminiumakkumulation bei niereninsuffizienten Patienten [2]. Eine quantitativ bedeutsame biliäre Exkretion, wie sie von einigen Untersuchern vermutet wurde, hat sich nicht bestätigen lassen. Im Serum liegt Aluminium überwiegend protein-gebunden vor, nur 5-10% des Serumaluminiums sind ultra-filtrierbar, der überwiegende Teil hiervon ist mit Zitrat komplexiert. Als Serumtransportprotein ist Transferrin identifiziert worden, eine Bindung an Albumin ist wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung [6, 7]. Aufgrund der hohen Proteinbindung führen bereits geringe Aluminiumkontaminationen in der Dialysierflüssigkeit zu einer Aluminiumakkumulation. Die von der EG-Kommission zunächst vorgeschlagene maximale Aluminiumkonzentration im Dialysebad von 30 µg/l kann einen zum Patienten gerichteten Konzentrationsgradienten zwischen Dialysataluminium und frei diffusiblen Serumaluminium nicht sicher verhindern [8]. Bei Verwendung von umkehrosmotisch aufbereitetem Dialysewasser sollte daher die Aluminiumkonzentration zumindest < 10 µg/l sein, anzustrebende Zielwerte sind jedoch < 5 µg/l, die mit der Urnkehrosmose im allgemeinen erreicht werden. Durch die hohe Proteinbindung wird andererseits auch die Elimination von Aluminium verzögert. Selbst bei intakter Nierenfunktion kann mit Infusionslösungen zugeführtes Aluminium nur protrahiert ausgeschieden werden. Subtile Untersuchungen mit Beschleunigermassenspektrometrie zeigen, daß bei Verwendung des Isotops ²⁶Al die Eliminationshalbwertszeit von Aluminium bei über 90 h liegt [9]. Die Bindung von Aluminium an das Eisentransportprotein Transferrin hat ferner eine entscheidende Bedeutung bei der Pathogenese der Aluminiumtoxizität. Zelluläre Transferrinrezeptoren vermitteln zumindest einen Teil der Neurotoxizität, da an Transferrin gebundenes Aluminium in Nervenzellen aufgenommen wird [10]. Auch bei der Entstehung der mikrozytären Anämie in Abwesenheit

eines Eisenmangels nimmt die Bindung von Aluminium an Transferrin eine zentrale Stellung ein: In vitro wirkt nur Transferrin-gebundenes Aluminium toxisch, Aluminiumzitat hat hingegen keine Wirkung auf Zellwachstum und Hämoglobinsynthese erythropoetischer Zellen [11]. Aluminium interferiert dabei nicht mit der zellulären Eisenaufnahme, sondern verändert den intrazellulären Eisenmetabolismus [12]. Aluminiumbeladene Zellen geraten in einen funktionellen Eisenmangel mit vermehrter Expression von Transferrinrezeptoren und verminderter Synthese von Ferritin. Die Konsequenz ist eine vermehrte zelluläre Eisenaufnahme in Verbindung mit einer reduzierten Eisenutilisation und gestörten intrazellulären Eisendistribution, die wahrscheinlich zytotoxische Effekte, wie die Oxidation von Membranlipiden, zur Folge haben [12]. Ein Teil der Aluminiumtoxizität scheint daher durch eine gestörte zelluläre Eisenverwertung mit konsekutiver Zellschädigung hervorgerufen zu werden. Aluminium wird auch in Osteoblasten über den Transferrinrezeptor aufgenommen und vermindert hierdurch Zahl und Aktivität knochenbauender Zellen [2, 13]. Zusätzlich spielt bei der Osteotoxizität des Aluminiums jedoch auch eine Suppression der Parathormonsekretion und eine direkte Hemmung der Mineralisation eine Rolle [2, 14]. Die klinischen Korrelate dieser Toxizität sind eine Enzephalopathie mit Dysarthrie, Dyspraxie, Myoklonien, Grand-Mal-Anfällen und progressiver Demenz. Die Aluminium-osteopathie manifestiert sich in zwei Varianten, wobei sowohl eine Osteomalazie mit ausgeprägter Osteoidose als auch eine

© 1994 S. Karger GmbH, Freiburg

Knochenerkrankung mit geringerer Osteoidvermehrung beobachtet wird, die mit dem Terminus «adynamische» oder, weniger zutreffend, «aplastische» Osteopathie belegt worden ist. Das klinisch manifeste Bild umfaßt eine proximal akzentuierte Schwäche der Extremitätenmuskulatur, Knochenschmerzen vor allem der Rippen sowie der unteren Extremitäten und schließlich pathologische Frakturen mit schlechter Heilungstendenz. Die Beeinträchtigung der Erythropoese äußert sich initial in einer Verstärkung der normochromen renalen Anämie, bis es nachfolgend zur Ausbildung einer ausgeprägten mikrozytären Anämie kommt, die sich auf die Gabe von Eisen als therapierefraktär erweist. Zur Diagnostik von aluminiuminduzierten Erkrankungen ist kürzlich auf einer Konsensuskonferenz ein abgestuftes Prozedere vorgeschlagen worden [15], in dessen Mittelpunkt regelmäßige Kontrollmessungen des Serumaluminiums und des Serumferritins, diagnostische Desferrioxamin-Gaben mit nachfolgendem Monitoring des Anstiegs der Serumaluminiumkonzentration und eine histologische Sicherung der Diagnose durch Knochenbiopsie stehen. Diese Empfehlungen beinhalten auch dezidierte Angaben zu therapeutischen Maßnahmen, wobei sich insbesondere die Therapie mit dem Chelatbildner Desferrioxamin als wirksam erwiesen hat. Durch die konsequente Verwendung aluminiumarmer Dialyserflüssigkeit hat sich die Epidemiologie der Aluminiumintoxikation im nephrologischen Patientengut in den zurückliegenden Jahren grundlegend gewandelt. Das klassische Intoxikationssyndrom wird nur noch sporadisch beobachtet. Es persistiert jedoch die ubiquitäre Exposition der Dialysepatienten gegenüber diätetisch zugeführtem Aluminium, und in nicht unerheblichem Umfang wurden bis vor kurzem noch aluminiumhaltige Phosphatbinder peroral eingesetzt [7]. Die hieraus resultierende intestinale Resorption von Aluminium ist zwar gering, führt jedoch bei fehlender exkretorischer Nierenfunktion zu einer langsamen Akkumulation mit einer eher subklinischen Toxizität und einem mutierten Spektrum an Symptomen. Neben subtilen neurokognitiven Defiziten und einer klinisch oft asymptomatischen ossären Aluminiumakkumulation ist das Ansprechen der renalen Anämie auf die Gabe von Erythropoetin reduziert. Selbst bei nur normochromer Anämie und

mäßiggradiger Aluminiumakkumulation konnte durch Therapie mit Desferrioxamin die Sensitivität gegenüber Erythropoetin-Gaben erhöht werden [16]. Aber auch ohne Auftreten einer spezifischen Intoxikationsproblematik scheinen erhöhte Serumaluminiumkonzentrationen einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten darzustellen. Das Sterblichkeitsrisiko ist bereits ab einem Serumaluminium von über 40 µg/l signifikant erhöht und steigt dann konzentrationsabhängig weiter an [17]. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß klinisch völlig asymptomatische Patienten mit Aluminiumakkumulation ein erhöhtes Sepsisrisiko aufweisen [18].

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht gesichert, welche Aspekte der Aluminiumtoxizität für die Infusionstherapie mit

aluminiumkontaminierten Lösungen relevant sind. Eine toxisch wirksame Akkumulation von Aluminium bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion ist bisher nur bei Patienten unter langdauernder parenteraler Ernährung gesichert [19]. Bei dieser Patientengruppe wurde eine Osteopathie mit erniedrigter Remodellierungsaktivität und gleichzeitiger ossärer Aluminiumdeposition beobachtet, wobei der pathogenetische Zusammenhang wahrscheinlich, aber nicht gesichert ist [19, 20]. Wesentliche Expositionsquellen waren der hohe Aluminiumgehalt von Caseinhydrolysaten, Albuminpräparationen und phosphathaltigen Supplementen [20-22]. Der Ersatz der Caseinhydrolysate durch kristalline Aminosäurelösungen führte in nordamerikanischen Untersuchungen zu einer deutlichen Verminderung der Aluminiumakkumulation und zu einem Anstieg der Knochenremodellierung bei parenteral ernährten Patienten [22]. Diese Beobachtungen sprechen für die pathogenetische Relevanz von parenteral zugeführtem Aluminium in Infusionslösungen. Während hinsichtlich der Aluminiumzufuhr durch parenterale Ernährung gut dokumentierte nordamerikanische Studien vorliegen, ist die Datenbasis für die Situation in Europa völlig unzureichend. Hier schließen die Arbeiten von Recknagel et al. [23] und Gramm et al. [24], in Heft 4 bzw. in dieser Ausgabe von INFUSIONSTHERAPIE und TRANSFUSIONSMEDIZIN publiziert, eine wichtige Lücke. In einer umfangreichen Untersuchung dokumentieren sie die Aluminiumkonzentrationen in einer breiten Palette von parenteralen Ernährungslösungen, Supplementen und Plasmaprodukten. Die Qualität der publizierten Daten ist durch die parallele Bestimmung der Aluminiumkonzentration mit flammenloser Atomabsorption und Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppelter Plasmaanregung besonders hoch. Damit schaffen die Autoren auch für die deutsche Intensivmedizin eine fundierte Basis zur Abschätzung der potentiellen Aluminiumzufuhr bei Verwendung verschiedener Infusionslösungen. Die Ergebnisse der ausgedehnten Studie bestätigen die Ergebnisse früherer Arbeiten, daß Calcium- und Phosphatzusätze, Aminosäurelösungen und Humanalbumin teilweise beträchtlich aluminiumkontaminiert sind. Verglichen mit früheren Messungen von Humanalbumin [21, 25], zeigen die jetzt getesteten Chargen allerdings eine erheblich niedrigere Belastung. Bedenklich ist die Aluminiumkontamination der von den Autoren überprüften Spurenelementlösungen und Lipidemulsionen.

Spekulativ bleibt das Ausmaß der Toxizität des so parenteral zugeführten Aluminiums. Zwar konnten Gramm et al. [24] dokumentieren, daß die Serumaluminiumkonzentrationen von parenteral ernährten Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant erhöht waren. Die mitgeteilten Konzentrationsbereiche liegen jedoch deutlich unterhalb der toxikologisch bedenklichen Serumaluminiumwerte von Dialysepatienten [15]. Aus dem potentiellen Toxizitätsspektrum von Aluminium ist für parenteral ernährte Intensivpflegepatienten besonders

das erhöhte Sepsisrisiko hervorzuheben. Parenteral zugeführtes Aluminium wird nicht nur im Knochen abgelagert, sondern

293

ist auch in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems nachweisbar. Nach Untersuchungen von Costantini et al. [26] führt bevorzugt die parenterale Aluminiumapplikation zu einer exzessiven Aluminiumspeicherung in der Milz. Aluminium scheint hierbei einen immunsuppressiven Effekt auszuüben. Nordal et al. [27] berichteten über eine signifikant verminderte Rate an Transplantatabstoßungen bei Patienten, die während ihrer Dialysebehandlung eine Aluminiumüberladung akquiriert hatten. Diese Befunde sind vor dem Hintergrund der Tatsache zu werten, daß septische Komplikationen einen entscheidenden Letalitätsfaktor bei kritisch kranken Patienten darstellen. Darüber hinaus berichteten Davenport et al. [28], daß bei kritisch Kranken mit schon vorbestehender Aluminiumakkumulation Septikämien und Vitalfunktionsstörungen zur Freisetzung des Aluminiums im Sinne einer endogenen Aluminiumintoxikation mit akuter Enzephalopathie, Immunparalyse und hoher Letalität führen können. Die Bedeutung von erhöhten Serumaluminiumkonzentrationen für die Prognose von Intensivpflegepatienten ist jedoch bisher praktisch nicht untersucht worden. Zu bedenken bleibt auch, daß die gastro-intestinale Resorption von Aluminium nach Gabe von Antazida zur Streßblutungsprophylaxe einen zusätzlichen erheblichen Faktor für die Aluminiumbelastung dieser Patienten darstellt [29]. Es existieren Hinweise, daß bei eingeschränkter Nierenfunktion und speziell bei akutem Nierenversagen die intestinale Resorption von Aluminium gesteigert ist [29, 30].

Die genannten Zusammenhänge lassen einen vorsichtigen Umgang mit aluminiumkontaminierten Infusionslösungen und mit Antazida zur Streßblutungsprophylaxe angeraten erscheinen. Bis zum Vorliegen besser abgesicherter toxikologischer Daten sollte vor allem bei speziellen Risikogruppen, wie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder in der neonatalen Intensivmedizin der Aluminiumgehalt von Infusionstherapeutika verstärkt berücksichtigt werden. Verbindliche Grenzwerte für die Aluminiumkonzentration von Infusionslösungen und die Deklaration des Aluminiumgehaltes dieser Therapeutika durch die Hersteller sind berechnete Forderungen, um die Sicherheit der Infusionstherapie zu erhöhen.

Literatur

Alfrey AC, Mishell MM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, Holmes JH: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1972;18:257-261.

Ittel TH: Resorption und Toxizität von Aluminium bei Niereninsuffizienz; in Ittel TH, Siebert HG, Matthiaß HH (Hrsg): Aktuelle Aspekte der Osteologie. Berlin, Springer, 1992, pp 139-148.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N Engl J Med 1976;294:184-188.

Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, Alfrey AC, Sherrard DJ: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. N Engl J Med 1982;307:709-713.

O'Hare JA, Murnaghan DJ: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by a low aluminum dialysate. N Engl J Med 1982;306:654-656.

Trapp GA: Plasma aluminum is bound to transferrin. Life Sci 1983;33:311-316.

Ittel TH: Determinants of gastrointestinal absorption and distribution of aluminum in health and uremia. Nephrol Dial Transplant 1983;suppl 1:17-24.

Berlin A: Prevention and monitoring of aluminum exposure during dialysis in the European Community; in Taylor A (ed): Aluminum and Other Trace Elements in Renal Disease. London, Baillière Tindall, 1986, pp 167-170.

Hohl C, Gerisch P, Korschinek G, Nolte E, Ittel TH: Medical application of ^{26}Al . Nucl Instr Methods B (in press).

Roskams AJ, Connor JR: Aluminum access to the brain: A role for transferrin and its receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9024-9027.

Mladenovic J: Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. J Clin Invest 1988;81:1661-1665.

Abreo K, Glass J: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminum toxicity. Nephrol Dial Transplant 1993;suppl 1:5-11.

Kasai K, Hori MT, Goodman WG: Transferrin enhances the antiproliferative effect of aluminum on osteoblast-like cells. Am J Physiol 1991;260: E537-E543.

Ittel TH, Gruber E, Heinrichs A, Handt S, Hofstädter F, Siebert HG: Effect of fluoride on aluminum-induced bone disease in rats with renal failure. Kidney Int 1992;41:1340-1348.

Ittel TH, Ritz E, Stein G: Diagnostik und Therapie der Aluminium-Intoxikation. Munch Med Wochenschr 1992;38:822-824.

Rosenlöf K, Fyhrquist F, Tenhunen R: Erythropoietin, aluminum, and anaemia in patients on haemo-dialysis. Lancet 1990;335:247-249.

Chazan JA, Lew NL, Lowrie EG: Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. Arch Intern Med 1991;151:319-322.

Davenport A, Davison AM, Will EJ, Newton KE, Toothill C: Aluminum mobilization following renal transplantation and the possible effect on susceptibility to bacterial sepsis. Q J Med 1991;79:407-423.

Ott SM, Maloney MA, Klein GL, Alfrey AC, Ament ME, Coburn JW, Sherrard DJ: Aluminum is associated with low bone formation in patients receiving chronic parenteral nutrition. Ann Intern Med 1983;98:910-914.

De Vernejoul MC, Messing B, Modrowski D, Biela-koff J, Buisine A, Miravet L: Multifactorial low remodeling bone disease during cyclic total parenteral nutrition. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:109-113.

Milliner DS, Shinaberger JH, Shuman P, Coburn JW: Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin replacement solutions. N Engl J Med 1985;312:165-167.

Klein GL: The aluminum content of parenteral solutions: Current status. Nutr Rev 1991;49:74-79.

Recknagel S, Brätter P, Chrissafidou A, Gramm HJ, Kotwas J, Rösick U: Parenteral aluminum loading in critical care medicine. Part I: Aluminum content of infusion solutions and solutions for parenteral nutrition. Infusionsther Transfusionsmed 1994;21:266-273.

Gramm HJ, Brätter P, Rösick U, Kopf A, Bohge P, Recknagel S: Parenteral aluminum loading in critical care medicine. Part II: Response to aluminum load from long-term parenteral nutrition. Infusions-ther Transfusionsmed 1994;21:298-303.

Maharaj D, Fell GS, Boyce BF, Ng JP, Smith GD, Boulton-Jones JM, Cumming RLC, Davidson JF: Aluminum bone disease in patients receiving plasma exchange with contaminated albumin. Br Med 1987;295:693-696.

Costantini S, Giordano R, Ioppolo A, Mantovani A, Ballanti P, Mocetti P, Bonucci E: Distribution of aluminum following intraperitoneal injection of aluminum lactate in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1989;64:47-50.

Nordal KP, Dahl E, Albrechtsen D, Halse L, Leive-stad T, Tretli S, Flatmark A: Aluminum accumulation and immunosuppressive effect in recipients of kidney transplants. *Br Med* 1988;297:1581-1582.

Davenport A, Williams PS, Roberts NB, Bone JM: Sepsis: A cause of aluminum release from tissue stores associated with acute neurological dysfunction and mortality. *Clin Nephrol* 1988;30:48-51.

Ittel TH, Gladziwa U, Muck W, Sieberth HG: Hyperaluminaemia in critically ill patients: Role of antacid therapy and impaired renal function. *Eur J Clin Invest* 1991;21:96-102.

Ittel TH, Buddington B, Miller NL, Alfrey AC: Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. *Kidney Int* 1987;32:821-826.

294

Ittel/Sieberth
Editorial