

Eine heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen

Interstitielle Nephritis

Andreas D. Kistler

Medizinische Klinik, Nephrologie und Dialyse, Kantonsspital Frauenfeld

Interstitielle Nephritiden werden in der Differentialdiagnose der Niereninsuffizienz oft etwas vergessen, obwohl die Inzidenz gerade bei älteren Personen zu steigen scheint. Dies liegt an den milden und unspezifischen Befunden und der ätiologischen Heterogenität dieser Krankheitsgruppe. Das klinische Bild der häufigsten Form, der medikamentösen akuten interstitiellen Nephritis, hat sich mit einem veränderten Spektrum von auslösenden Medikamenten über die letzten Jahrzehnte gewandelt, ist heute oft weniger eindrücklich und wird wohl auch deshalb gerne übersehen.

Einleitung

Die interstitiellen Nephritiden umfassen eine ätiologisch und klinisch heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen. Das Interstitium der Niere, der Raum zwischen den Nierentubuli und Glomeruli, ist im gesunden Zustand sehr eng und besteht aus wenig lockerem Bindegewebe, peritubulären Kapillaren und einigen Makrophagen. Bei der akuten interstitiellen Nephritis (AIN) findet sich histologisch ein Ödem und ein zelluläres Infiltrat im Interstitium sowie oft eine Entzündung der angrenzenden Tubuli («Tubulitis»). Bei der chronischen interstitiellen Nephritis (CIN) stehen neben einer etwas weniger prominenten zellulären Infiltration eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie im Vordergrund. Der akuten interstitiellen Nephritis (AIN) liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Medikamenten-allergische Genese zugrunde, seltener sind autoimmune und infektiöse Ursachen. Eine chronische interstitielle Nephritis (CIN) kann durch eine Vielzahl von Ätiologien ausgelöst werden, so dass diese als ein unspezifisches Reaktionsmuster der Niere auf verschiedenste Noxen verstanden werden kann (Tab. 1). Wir werden uns im Folgenden vorwiegend mit der AIN, insbesondere der medikamentösen, befassen. Diese stellt, vor allem aufgrund der unspezifischen Befunde, eine wahrscheinlich oft übersehene Ursache einer akuten oder subakuten Niereninsuffizienz dar. Ein eigenes Spektrum interstitieller Nierenschädigungen findet sich in Transplantatnieren; in der folgenden Diskussion werden wir uns aber auf Eigennieren beschränken.



Akute interstitielle Nephritis

Ätiologie und Pathogenese

Der Begriff «akute interstitielle Nephritis» wurde bereits 1898 in einem Übersichtsartikel [1] geprägt und deren wesentliche histologische Merkmale benannt. Der Erkrankung, die vor allem bei Kindern beschrieben wurde, lagen bakterielle Infektionen zugrunde, insbesondere Scharlach und Diphtherie. Ironischerweise wurden Antibiotika, welche diesen früher be-



Andreas D. Kistler

drohlichen Infektionskrankheiten den Schrecken nahmen, später zur weitaus häufigsten Ursache einer AIN. Basierend auf neueren grossen Fallserien kann davon ausgegangen werden, dass heute ca. 80% der AIN medikamentös bedingt sind [2–4]. Die Liste möglicher auslösender Medikamente ist lang. Am häufigsten verantwortlich sind Antibiotika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Allopurinol und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (Tab. 2), in der Mehrzahl der Fälle

liegt ein allergischer Mechanismus zugrunde. Dieser ist nicht dosisabhängig und führt in der Regel bei Reexposition zu einem Rezidiv.

Neben Medikamenten können verschiedene Autoimmunerkrankungen einen renalen Befall in Form einer interstitiellen Nephritis zeigen: Sarkoidose, systemischer Lupus erythematosus (SLE), Sjögren-Syndrom und das seltene TINU-Syndrom (tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis). Infektiöse Ursachen einer AIN (Tab. 1) sind heute in entwickelten Ländern selten.

Tabelle 1: Einteilung der akuten und chronischen interstitiellen Nephritiden nach Ätiologie.

Akut	Chronisch
Medikamentös (ca. 80%) – allergisch – nicht-allergisch (selten)	Medikamentös-toxisch – Calcineurin-Inhibitoren, Lithium, Indinavir, Cisplatin, Analgetika, Aristolochiasäure
Infektassoziert (ca. 5%) – Bakterien: Streptokokken, Staphylokokken, Diphtherie, Legionellen, Salmonellen, Brucellen, Mycobakterien – Viren: CMV, EBV, HIV, Hantavirus – Pilze: Candida, Histoplasma	Schwermetalle – Blei, Cadmium
Autoimmun (ca. 10%) – Systemerkrankungen: Sarkoidose, SLE, Sjögren, TINU, ANCA-Vaskulitis – Renal limitiert (Anti-TBM-Antikörper)	Infektiös – chronische Pyelonephritis, BK-Virus (bei Nierentransplantation), Mykobakterien etc.
Idiopathisch	Autoimmun – Sarkoidose, SLE, Sjögren, TINU, ANCA-Vaskulitis
	Alloimmun – chronische Nierentransplantatabstossung
	Metabolisch – Hypokaliämische Nephropathie
	Strahlennephritis
	Chronische Stauung / postobstruktiv
	Genetisch – Autosomal dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung (ADTKD), Zystinose etc.
	Kristalle – Phosphat, Urat, Oxalat

Abkürzungen: CMV, Cytomegalievirus; EBV, Epstein-Barr-Virus; SLE, systemischer Lupus erythematosus; TINU, tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis; ANCA, Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper; TBM, tubuläre Basalmembran.

Tabelle 2: Häufigste medikamentöse Auslöser einer akuten interstitiellen Nephritis und typische klinische Charakteristika.

Medikament	Klinische Charakteristika
Antibiotika	
– Betalaktame	Oft klassische Trias (Fieber, Eosinophilie, Hautausschlag)
– Sulfonamide	Oft klassische Trias (Fieber, Eosinophilie, Hautausschlag)
– Fluorchinolone	Meist keine systemischen Zeichen
– Rifampicin	Vor allem bei intermittierender Gabe, kombiniert mit hämolytischer Anämie, Thrombopenie und Hepatitis; Antikörper-vermittelt
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	Meist keine systemischen Zeichen, keine Eosinophilie, Latenz meist mehrere Monate, oft mit nephrotischer Proteinurie (zusätzlich glomeruläre Veränderungen im Sinne einer <i>minimal change disease</i> oder sekundären membranösen Nephropathie)
Protonenpumpenhemmer (PPI)	Keine systemischen Zeichen; Sediment und Proteinurie meist nur geringgradig abnorm; lange Latenz
Allopurinol	Tritt v.a. bei vorbestehender Niereninsuffizienz auf; meist Hautausschlag und erhöhte Leberwerte, mitunter unter dem Bild eines <i>DRSS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)</i> verlaufend

Klinik und Laborbefunde

Bei den ersten Beschreibungen einer medikamentösen AIN, ausgelöst durch Penicillin oder Methicillin, fanden sich bei den allermeisten Patienten Fieber, eine Eosinophilie und ein Exanthem als systemische Befunde. Im Urin zeigten praktisch alle Patienten eine Proteinurie, eine Mikrohämaturie und eine Leukozyturie [5]. Seither hat sich mit dem Wandel der Ätiologie (andere auslösende Medikamente) auch das klinische Bild der medikamentösen AIN geändert. Die «klassische Trias» Fieber, Eosinophilie und Exanthem findet sich nur noch bei ca. 5–10% aller Patienten, mindestens die Hälfte zeigt gar keines dieser systemischen Zeichen [3]. Der Urinbefund ist etwas sensitiver: Bei den meisten Patienten (90–95%) findet sich eine leichte bis mässige Proteinurie, bei ca. 80% eine sterile Leukozyturie und in ca. zwei Drittel der Fälle eine Mikrohämaturie [3]. Die Proteinurie ist typischerweise relativ mild ausgeprägt und besteht aufgrund des tubulären Ursprungs vorwiegend aus Nicht-Albumin. Dies lässt sich durch gleichzeitiges Bestimmen des Protein/Kreatinin- und des Albumin/Kreatinin-Quotienten nachweisen. Klinisch relevant und in der Regel der Grund dafür, dass eine AIN erkannt wird, ist eine akute bis subakute Verschlechterung der Nierenfunktion, die bis zur Dialysepflichtigkeit führen kann. Eher selten berichten Patienten über Schmerzen in den Nierenlogen (Kapselspannungsschmerz).

Da viele Kliniker immer noch aus Textbüchern das klassische Bild einer Methicillin-induzierten AIN als Engramm im Kopf tragen, werden Verlaufsformen einer AIN mit subtileren Urinbefunden und fehlenden Allgemeinsymptomen wohl häufig übersehen. Neben Methicillin zeigen auch einige andere Substanzklassen ein typisches klinisches Bild (Tab. 2). Speziell zu erwähnen sind die PPI, die im letzten Jahrzehnt zunehmend mit Fällen von AIN in Verbindung gebracht wurden [6, 7]. Hier kommen systemische Symptome kaum vor, und typischerweise sind auch die Urinbefunde nur mild ausgeprägt bzw. können gänzlich fehlen, so dass in dieser Situation eine AIN oft klinisch nicht vermutet wird.

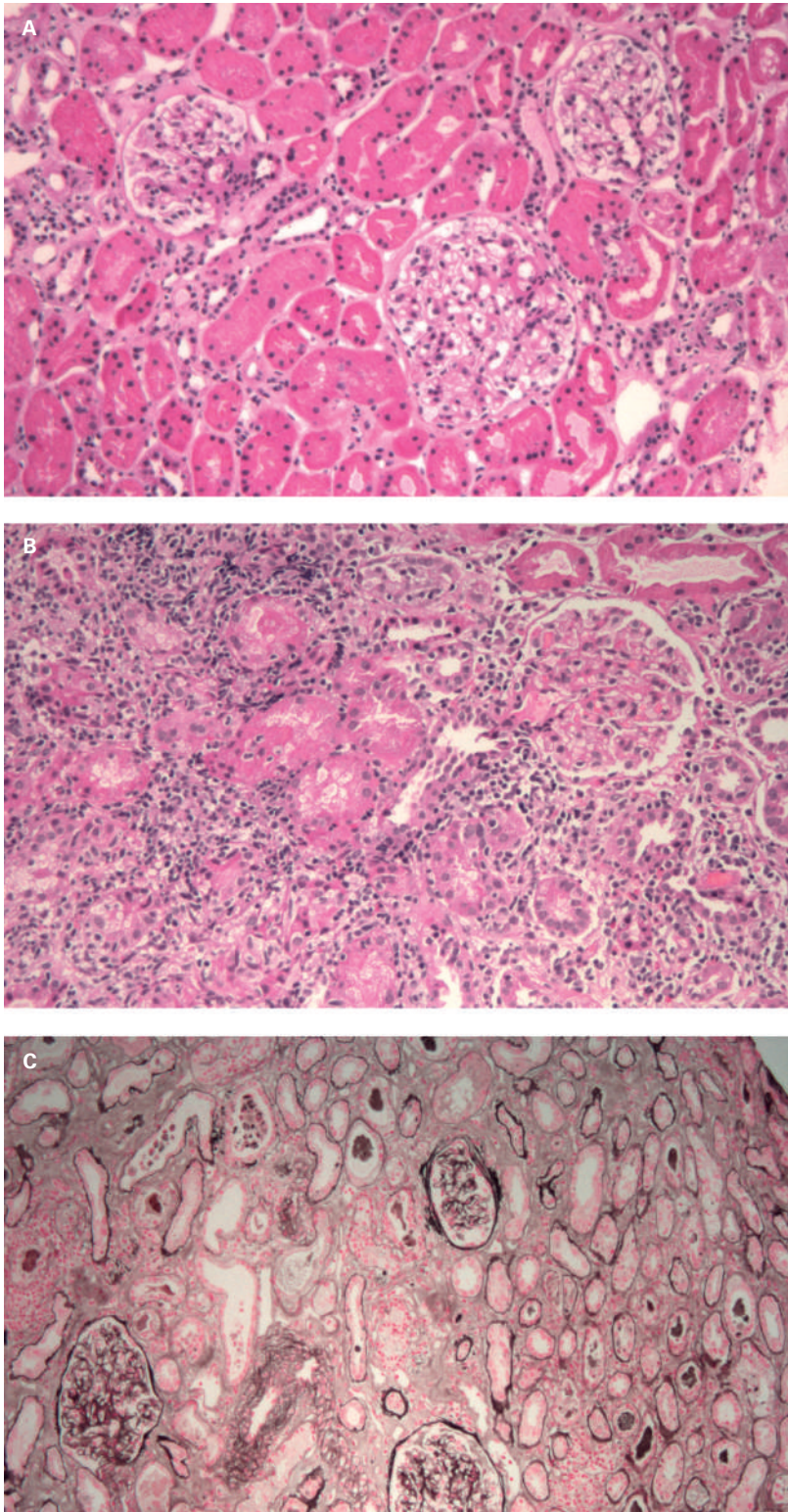


Abbildung 1: (A) Unauffällige Niere (H&E, Originalvergrößerung x125). (B) Akute interstitielle Nephritis (H&E, Originalvergrößerung x125). Charakteristisch ist das interstitielle Ödem, mit interstitiellen Infiltraten vorwiegend aus Lymphozyten und Histiocyten sowie einzelnen eosinophilen Granulozyten, und Tubulitis mit Lymphozyten im Tubulusepithel. (C) Chronische interstitielle Nephritis (Silber-Methenamin-Färbung, Originalvergrößerung x80). Charakteristisch ist die diffuse interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (Tubuli mit kleineren Querschnitten und verdickter Basalmembran), mit geringeren interstitiellen Infiltraten und geringerer Tubulitis. Die histologischen Abbildungen wurden freundlicherweise von Frau Dr. A. Gaspert zur Verfügung gestellt.

Die Latenzzeit vom Beginn der Medikamenteneinnahme bis zum Auftreten einer AIN beträgt, wie dies für eine T-Zell-vermittelte Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion typisch ist, im Durchschnitt ca. 10–14 Tage und in 80% <3 Wochen. Allerdings kann eine AIN ausnahmsweise auch einige Zeit später auftreten. PPI stellen auch hinsichtlich Latenzzeit eine wichtige Ausnahme dar: Diese beträgt im Mittel drei Monate und in Einzelfällen bis zu einem Jahr [6]. Eine lange Latenzzeit findet sich auch häufig bei NSAR.

Bei nicht-medikamentösen Ursachen einer AIN finden sich in der Regel analoge Urinbefunde wie bei der medikamentösen AIN: Leichte tubuläre Proteinurie, sterile Leukozyturie und gegebenenfalls eine Mikrohämaturie. Die systemischen Symptome und Befunde hängen von der allenfalls zugrundeliegenden Systemerkrankung ab.

Epidemiologie und Häufigkeit

Genauere Angaben zur Häufigkeit der AIN sind schwer zu machen, da viele Fälle wahrscheinlich nicht erkannt werden und bei klinischem Verdacht oft keine biopsische Diagnosesicherung erfolgt. In grossen Kollektiven wird der Anteil von AIN unter allen Nierenbiopsien um 2–3% angegeben. Bei Nierenbiopsien wegen akuter Niereninsuffizienz findet sich aber je nach Fallserie in 7–27% eine AIN [8]. In den letzten Jahren hat sich insbesondere bei älteren Patienten eine steigende Inzidenz von AIN gezeigt [7, 9], was an einer zunehmenden Polypharmazie bei dieser Patientengruppe liegen könnte, in Kombination mit einer erhöhten Anfälligkeit vorgeschädigter Nieren für eine AIN.

Exakte Zahlen, wie oft bestimmte Medikamente eine AIN verursachen, sind naturgemäss schwer zu eruieren. PPI, die in neueren Fallserien für 5–15% der AIN verantwortlich gemacht werden, scheinen das Risiko für eine AIN um das 7-Fache zu erhöhen [10]. Das absolute Risiko einer AIN unter PPI ist aber mit ca. 12 pro 100 000 Personenjahren sehr gering, genauso wie wohl auch bei den meisten anderen Medikamenten. Die AIN als mögliche Komplikation spricht somit nicht gegen den Einsatz dieser Medikamente bei vorhandener Indikation.

Diagnostik

Die sichere Diagnose einer AIN erfordert eine Nierenbiopsie (Abb. 1). Als nichtinvasiver Test wurde der Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Urin (Eosinophilurie) propagiert. Während schon in initialen Studien die Sensitivität und Spezivität mit ca. 70% tief waren [8], haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass eine Eosinophilurie kaum zwischen AIN und anderen Pathologien zu unterscheiden vermag und äusserst

wenig sensitiv ist [11, 12]. Die Suche nach einer Eosinophilurie hat daher in der klinischen Routine keinen Platz mehr, zumal der Test relativ arbeitsintensiv ist und einer Spezialfärbung bedarf. So stützt sich die Verdachtsdiagnose einer AIN meist auf eine Kombination der oben beschriebenen Laborbefunde mit dem Vorhandensein einer möglichen Ätiologie (Medikamenteneinnahme oder Systemerkrankung). Bei Einnahme gewisser Medikamente (Acyclovir, Sulfadiazin, Indinavir, Methotrexat, Ciprofloxacin) lohnt es sich ferner, im Urinsediment nach Kristallen zu suchen. Diese Medikamente können durch intratubuläre Kristallisation zu einer akuten Kristallnephropathie führen, die eine Differentialdiagnose zur Medikamenten-allergischen AIN darstellt. Sofern keine Kontraindikationen für eine Nierenbiopsie bestehen, sollte die Diagnose einer AIN histologisch gesichert werden, insbesondere wenn eine Therapie mit Steroiden in Frage kommt. Die Histologie erlaubt die Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen (beispielsweise einer medikamentö-toxischen Niereninsuffizienz) und eine prognostische Aussage (je mehr Fibrose und Tubulusatrophie, desto geringere Chance auf Erholung). Da eine frühzeitige Diagnosestellung prognostisch entscheidend sein kann, sollte bei unklarer akuter Nierenfunktionsverschlechterung wenn immer möglich rasch ein Nephrologe zugezogen werden.

Manchmal wird die Diagnose einer AIN auch histologisch gestellt, ohne dass sie klinisch vermutet wurde. Dann stellt sich anschliessend die Frage nach der Ätiologie. Hierzu ist zunächst eine genaue Durchsicht der Medikation und eine detaillierte Anamnese bezüglich Einnahme von nicht rezeptierten Medikamenten notwendig. Gelegentlich finden sich in der Medikationsliste eines Patienten mehrere Substanzen, die eine AIN auslösen könnten. Wenngleich es gewisse Korrelationen zwischen Substanzklasse und typischer Symptomatik und Befunden gibt (Tab. 2), sollten in diesem Fall wenn möglich alle Medikamente abgesetzt werden, die als

Sofern keine Kontraindikationen für eine Nierenbiopsie bestehen, sollte die Diagnose einer AIN histologisch gesichert werden.

Auslöser in Frage kommen. In speziellen Situationen kann ein Lymphozyten-Transformationstest [13] helfen, das auslösende Agens zu identifizieren. Findet sich kein plausibler medikamentöser Auslöser, so muss nach Infektionen oder Autoimmunerkrankungen gesucht werden, die mit einer AIN assoziiert sein können. Diese Suche beinhaltet neben einer konzisen Anamnese und klinischen Untersuchung die Bestimmung gewisser Autoantikörper und serologischer Marker

(ANA, Anti-SSA und -SSB, ANCA, Komplementfaktoren C3 und C4, CMV- und EBV-Serologien).

Die histologischen Charakteristika der AIN (wie beispielsweise die Zusammensetzung des zellulären Infiltrats) erlauben nur sehr bedingt einen Rückschluss auf die Ätiologie. Eine Sonderform stellt die granulomatöse interstitielle Nephritis dar. Während auch hier in ca. einem Drittel der Fälle eine Medikamenten-allergische Genese zugrunde liegt, müssen insbesondere auch ein mykobakterieller Infekt und eine Sarkoidose gesucht werden, selten kann auch eine Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher M. Wegener) eine granulomatöse AIN verursachen; meist findet sich dann aber auch eine glomeruläre Beteiligung. Weiterführende Abklärungen beinhalten Röntgen Thorax, Quantiferon- oder Mantoux-Test, Calcium im Blut und 24-h-Urin, gegebenenfalls Serum-ACE sowie ein ANCA-Test.

Therapie

Entscheidend ist bei einer medikamentenallergischen AIN, dass das auslösende Medikament raschmöglichst sistiert wird. Oft zeigt sich dann ohne weitere Therapie eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion.

Etwas kontrovers ist die Datenlage zur systemischen Gabe von Steroiden. Leider existieren zur Therapie der interstitiellen Nephritis keine Daten aus randomisiert kontrollierten Studien (RCT). Verschiedene Fallberichte haben einen positiven Verlauf nach systemischer Gabe von Steroiden gezeigt; in einer retrospektiven Studie von 59 Patienten fand sich eine wesentlich bessere Erholung der Nierenfunktion unter Steroiden, wobei der Nutzen von Steroiden umso grösser schien, je früher sie gegeben wurden [14]. Eine andere retrospektive Studie fand hingegen keinen signifikanten Effekt von Steroiden, wobei hier die Steroidbehandlung durchschnittlich erst drei Wochen nach Diagnosestellung begonnen wurde [15]. Angesichts dieser Datenlage scheint es sinnvoll, bei medikamentöser AIN ohne Besserung innerhalb von 5–7 Tagen nach Sistieren des vermuteten Auslösers eine Steroidbehandlung zu initiieren, sofern keine Kontraindikationen für Steroide bestehen. Vorgängig sollte die Diagnose bioptisch gesichert und ausgedehntere fibrotische Veränderungen ausgeschlossen werden. Im letzteren Fall wäre ein positiver Effekt von Steroiden unwahrscheinlich. Zeigt sich nach Sistieren des potentiell auslösenden Medikaments eine klare Verbesserung der Nierenfunktion oder bestehen Kontraindikationen für eine systemische Steroidbehandlung, so ist eine bioptische Diagnosesicherung nicht zwingend indiziert, da ohne therapeutische Konsequenz.

Eine Steroidtherapie wird meist in einer Dosierung von 1 mg/kg Prednison begonnen, allenfalls nach in-

italer Gabe von drei i.v. 250-mg-Methylprednisolon-Stößen, gefolgt von einem Ausschleichen über drei Monate (bzw. rascher bei fehlendem Ansprechen innert zweier Wochen) [9]. Mit anderen immunsuppressiven Medikamenten ist die Erfahrung bei AIN sehr gering; sie sollten höchstens in Ausnahmefällen erwogen werden. Bei einer AIN nicht-medikamentöser Genese richtet sich die Therapie nach der Grunderkrankung.

Chronische interstitielle Nephritiden

Die chronischen interstitiellen Nephritiden sind ätiologisch wesentlich heterogener als die akuten (Tab. 1). Im Prinzip stellt das histologische Bild einer chronischen interstitiellen Nephritis ein unspezifisches Reaktionsmuster des renalen Interstitiums auf eine Vielzahl von Noxen dar. Diese Noxen können primär infektiöser bzw. immunologischer Natur sein, oft handelt es sich aber auch um metabolische und andere Ursachen, wo die zelluläre Infiltration des Interstitiums als eine unspezifische Entzündungsreaktion zu verstehen ist. Selbstverständlich ist die Grenze zwischen akuter und chronischer interstitieller Nephritis mitunter fließend; gewisse in Tabelle 1 unter CIN aufgeführte Noxen können auch zu akuterem Verläufen führen und umgekehrt.

Klinisch ist eine CIN charakterisiert durch eine langsam progrediente Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), in der Regel begleitet von einer mässigen tubulären Proteinurie und gelegentlich einer sterilen Leukozyturie und Mikrohämaturie. Oft finden sich Zeichen einer tubulären Funktionsstörung wie Glukosurie, Phosphaturie, renal-tubuläre Azidose und eine reduzierte Urinkonzentrationsfähigkeit, die sich in einer Nykturie äussern kann. Je nach zugrundeliegender Ätiologie können weitere charakteristische Laborbefunde vorliegen. Aufgrund des breiten ätiologischen Spektrums ist bei Patienten mit Nierenfunktionsverschlechterung unklarer Ursache eine sorgfältige Anamneseerhebung entscheidend. Diese sollte insbesondere die Frage nach systemischen Symptomen, Exposition gegenüber Medikamenten und Toxinen sowie eine detaillierte und fokussierte Familienanamnese beinhalten.

Eine umfassende Abhandlung der chronischen interstitiellen Nephritiden würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Wir wollen daher im Folgenden nur einige wenige Formen kurz streifen.

IgG4-related kidney disease

Die *IgG4-related disease* (IgG4-RD) stellt eine kürzlich erkannte Entität dar, die durch eine Infiltration verschiedener Organe durch polyklonale, IgG4-produzie-

rende Plasmazellen und eine begleitende Fibrose charakterisiert ist. Dieses histologische Bild wurde zuerst bei der autoimmunen Pankreatitis erkannt, seither werden verschiedene, früher als eigene Entitäten beschriebene Erkrankungen (z.B. Riedel-Struma, Morbus Ormond) unter dem Krankheitsbild IgG4-RD subsumiert. Die häufigste renale Manifestation stellt eine interstitielle Nephritis mit plasmazellulärer Infiltration dar [16]. Im peripheren Blut finden sich bei renaler Manifestation einer IgG4-RD fast immer erhöhte IgG4-Konzentrationen (die bei IgG4-RD ohne renalen Befall nicht obligat sind). Eine IgG4-Erhöhung ist aber nicht spezifisch. Die Erkrankung spricht in der Regel gut auf Steroide an.

Balkannephritis und *Chinese herbs nephropathy*

Die Ursache der Balkannephritis, einer langsam progredienten chronisch interstitiellen Nephropathie, die in gewissen örtlich eng begrenzten Gebieten im Balkan auftritt, blieb lange unklar. Mittlerweile wurde als höchstwahrscheinlicher Auslöser Aristolochiasäure identifiziert. Dabei handelt es sich um einen Bestandteil von *Aristolochia clematis*, einer endemisch vorkommenden Pflanze, die in Kornfeldern wächst und den Weizen verunreinigt. Der jahrelange Konsum von Brot aus lokal produziertem Mehl kann mit einer grossen Latenzzeit eine Balkannephropathie verursachen.

Anfang der neunziger Jahre wurde als Ursache einer klinisch und histologisch sehr ähnlichen, aber deutlich schneller progredienten interstitiellen Nephritis der Konsum chinesischer Heilkräuter identifiziert. Diese enthielten Aristolochiasäure aus der verwandten Spezies *Aristolochia fangchi*. Die beiden Nierenerkrankungen werden deshalb nun auch unter dem Begriff «aristolochic acid nephropathy» zusammengefasst [17]. Für beide ist auch das gehäufte Auftreten urothelialer Neoplasien charakteristisch.

Autosomal dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung

Der Begriff *autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease* (ADTKD) wurde erst kürzlich geprägt [18]. Er bezeichnet eine Gruppe erblicher interstitieller Nierenerkrankungen, die verursacht werden durch Mutationen in den Genen UMOD, MUC-1, REN oder HNF1B, und ersetzt ältere deskriptive Begriffe wie «medulläre Zystennieren Typ 2» oder «familiäre juvenile hyperurikämie Nephropathie». Klinisch sind die Erkrankungen charakterisiert durch eine langsam progrediente Niereninsuffizienz mit normalem Urinbefund oder leichter Proteinurie. Sie könnten gut mit der viel häufigeren hypertensiven Nephropathie verwech-

selt werden, eine renale Hypertonie tritt aber meist erst spät im Verlauf der Erkrankung auf. Nierenzysten finden sich häufig, sie sind aber nicht obligat, an der Zahl oft nur wenige und meist eher kortikal als medullär gelegen (daher ist der ältere Begriff «medulläre Zystennieren Typ 2» irreführend). Je nach zugrundeliegendem Gendefekt finden sich weitere charakteristische Befunde: Hyperurikämie und Gichtanfälle schon im jungen Alter bei UMOD-, urogenitale Malformationen sowie Diabetes mellitus (MODY 5) bei HNF1B- und tiefer Blutdruck bei REN-1-Mutationen.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Andreas D. Kistler
Medizinische Klinik
Nephrologie und Dialyse
Kantonsspital Frauenfeld
Postfach
CH-8501 Frauenfeld
andreas.kistler[at]stgag.ch

Kristallnephropathien:

Phosphat, Oxalat, Urat (akut oder chronisch)

Die akute Uratnephropathie stellt die renale Manifestation des Tumorlysesyndroms dar und kann durch prophylaktische Gabe von Rasburicase in Risikosituationen verhindert werden. Ob auch eine langjährige

Hyperurikämie zum Beispiel bei metabolischem Syndrom zu einer chronischen Uratnephropathie führen kann, ist immer noch umstritten. Wohl finden sich dann histologisch Uratkristalle im renalen Interstitium, die Nierenfunktionseinschränkung ist wahrscheinlich aber eher durch die meist begleitende arterielle Hypertonie bedingt. Eine Oxalatnephropathie kann bei der seltenen primären Hyperoxalurie oder bei schweren sekundären Hyperoxalurieformen auftreten. In jüngerer Zeit wurden vermehrt Oxalatnephropathien aufgrund sekundärer Hyperoxalurie nach Adipositaschirurgie beschrieben [19]. Eine weitere iatrogene Form der Kristallnephropathie stellt die akute Phosphatnephropathie dar, die nach Koloskopievorbereitung mit phosphathaltigen Präparaten bei Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion auftreten kann und leider meist zu einer irreversiblen schweren Niereninsuffizienz führt [20].

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine akute interstitielle Nephritis (AIN) ist weitaus am häufigsten Medikamenten-allergischer Genese.
- Das klinische Bild der AIN hat sich genauso wie die auslösenden Medikamente in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt:
 - Systemische Symptome und Befunde sind eher selten geworden;
 - Meist findet sich eine leichte Proteinurie, eine sterile Leukozyturie und gelegentlich eine Mikrohämaturie. Diese Befunde sind aber nicht obligat;
 - Die wichtigsten auslösenden Medikamentenklassen umfassen Antibiotika, NSAR und Protonenpumpenhemmer.
- Die zuverlässige Diagnose einer AIN kann nur histologisch durch Nierenbiopsie gestellt werden.
- Praktisches Vorgehen bei möglicher AIN:
 - Daran denken bei akuter/subakuter Nierenfunktionsverschlechterung ohne eindeutige andere Erklärung!
 - Potentiell auslösende Medikamente stoppen, falls sich der Verdacht erhärtet aufgrund von: (a) Medikation mit einer Substanz, die eine AIN auslösen kann; (b) zeitlicher Korrelation der Medikation mit der Nierenfunktionsverschlechterung; (c) passenden Urinbefunden (tubuläre Proteinurie, Leukozyturie, ggf. Mikrohämaturie).
 - Stellt sich nicht innert maximal fünf Tagen eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion ein und bestehen keine Kontraindikationen für eine systemische Steroidgabe, so empfiehlt sich die Durchführung einer Nierenbiopsie und bei Bestätigung der Diagnose ein Therapieversuch mit Steroiden.
- Chronische interstitielle Nephritiden sind eine ätiologisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich durch eine langsame Nierenfunktionsverschlechterung, eine milde Proteinurie, mitunter eine sterile Leukozyturie und oft tubuläre Funktionsstörungen manifestieren.

Ausblick

Es ist zu erwarten, dass mit der Markteinführung neuer Medikamente die (nicht vollständige) Liste in Tabelle 2 weiter wachsen wird. Gerade neuere Medikamente müssen daher immer auch als mögliche Auslöser einer AIN in Betracht gezogen werden, selbst wenn bei einem bestimmten Präparat eine AIN bisher noch nicht beschrieben wurde.

Grosse Defizite herrschen noch immer in der nicht-invasiven Diagnostik einer AIN und in der Therapie. Es wäre wünschenswert, dass Biomarker im Urin oder Blut identifiziert und validiert würden, die eine vernünftige Sensitivität und Spezivität für eine AIN aufweisen. Ebenso wichtig wäre die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie der AIN mit Steroiden und anderen Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren. Leider sind dem Autor dieses Artikels weder zur Therapie noch zur Diagnostik der AIN grössere, relevante prospektive Studien bekannt, die aktuell liefen und auf einen baldigen Erkenntnisgewinn hoffen liessen.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Dr. med. Ariana Gaspert, Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich, für die histologischen Abbildungen.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Science Pics | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med.* 1898 Jul 1;3(4-5):393-420.
2. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jan;19(1):8-11.
3. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010 Jun;77(11):956-61.
4. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):558-66.
5. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med.* 1968 Dec 5;279(23):1245-52.
6. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 15;26(4):545-53
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):458-64.
8. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Aug;6(8):461-70.
9. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Oct 16. pii: gfu326. [Epub ahead of print]
10. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):837-44.
11. Fletcher A. Eosinophiluria and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1760-1.
12. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov;8(11):1857-62.
13. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, Yawalkar N, Fehr T, Neuweiler J, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2919-27.
14. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008 Apr;73(8):940-6.
15. Clarkson MR, Gibling L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Nov;19(11):2778-83.
16. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):251-7.
17. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(6):513-5.
18. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015 Mar 4. doi: 10.1038 [Epub ahead of print].
19. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, Stokes MB, Langoza MV, Radhakrishnan J, et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1676-83.
20. Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3020-2.