

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Charakterisierung einer Langzeit- Patientenkohorte mit interstitieller Nephritis im Raum  
Leipzig  
zwischen 1992 und 2012**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jennifer Michaela Schliecker, geb. Kohlhoff

geboren am 07.09.1985 in Berlin

Betreuer: Prof. Dr. med. J. Beige

Gutachterin/Gutachter: PD F. M. Rasche, Bayreuth  
Frau Prof. Dr. med. A. Schwarz, Hannover  
Prof. Dr. med. A. Hamza, Leipzig

01.12.2020

10.02.2022

## Referat

Die akute interstitielle Nephritis (AIN) ist eine Nierenschädigung, die in einer Vielzahl von Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, bis hin zu einer Nierenersatztherapie führt. Die Therapie besteht aus dem Absetzen des vermeintlich auslösenden Agens, sowie einer Steroidtherapie, wenn sich keine Besserung der Nierenfunktion einstellt, wobei es keine signifikanten Hinweise zu einem Nutzen der Steroidtherapie gibt.

Wir untersuchten retrospektiv Auslöser und Therapie über 20 Jahre bei insgesamt 1126 Biopsieproben an unserem tertiären Nierenzentrum des St. Georg Klinikums in Leipzig.

Als Ergebnis fanden wir 49 Fälle (4,4 %), die eine primäre AIN aufwiesen, was einer jährlichen Inzidenz von 1/100 000 entspricht. 17 von 49 Patienten benötigten eine kurz- bzw. langfristige ( $n = 5$ ) Nierenersatztherapie. In Bezug auf das doppelte Outcome-Kriterium, entweder die Dialyse zu beenden und/oder einen Kreatinin-Endwert  $< 200 \mu\text{mol/l}$  zu erreichen, erlangten 19 Patienten eine Remission und 20 Patienten keine Remission. Bei 39 Patienten lag ein kompletter klinischer und histopathologischer Datensatz vor. Bei diesen waren Fibrose/Narben der Rinde, histologische Aktivität (akute Leukozyteninfiltrate) und Proteinurie Parameter, die signifikant in den Gruppen Remission/keine Remission korrelierten.

Für NSAR ( $p = 0,04$ ), Calcium-Antagonisten ( $p = 0,03$ , z.B. Amlodipin) und für das Rauchen ( $p = 0,01$ ) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Dialysehäufigkeit. Bei NSAR zeigte sich jedoch eine negative Korrelation (keiner der Patienten mit NSAR-Einnahme wurde dialysepflichtig).

Für Statine ( $p = 0,05$ ), Amlodipin ( $p = 0,05$ ) und Alkoholabusus ( $p = 0,03$ ) zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zur Dialysezeit in Tagen.

Der Einsatz von Steroiden war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Remission verbunden ( $p = 0,008$ ), wahrscheinlich infolge eines „inclusion bias“.

Schliecker, Jennifer: Charakterisierung einer Langzeit- Patientenkohorte mit interstitieller Nephritis im Raum Leipzig zwischen 1992 und 2012, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 53 Seiten, 2020

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Interstitielle Nephropathien und Aufbau des Tubulointerstitiums .....	1
1.2	Akute und chronische interstitielle Nephritis .....	3
1.3	Pathophysiologie .....	3
1.4	Histologie.....	4
1.5	Epidemiologie.....	5
1.6	Historie .....	6
1.7	Diagnostik.....	6
1.8	Differentialdiagnostik.....	7
1.9	Therapie.....	8
1.10	Prognose.....	9
<b>2</b>	<b>Zielstellung .....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>11</b>
3.1	Patientenpopulation und Handhabung.....	11
3.2	Histologischer Befund und Struktur .....	11
3.3	Klinische und paraklinische Parameter .....	12
3.4	Outcome Parameter .....	13
3.5	Statistik .....	14
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
4.1	Beschreibung der Population .....	15
4.2	Medikamentöse Auslöser und Remission .....	18
4.3	Histopathologische Merkmale und Remission.....	21

4.4	Infektiologische und immunologische Erkrankungen und Dialysepflicht.....	24
4.5	Kreatininverläufe .....	24
4.6	Verschiedene Einflüsse auf die Dialysepflicht.....	27
4.6.1	Beziehung zwischen Rauchen und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht.....	27
4.6.2	Beziehung zwischen Alkohol und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht .....	28
4.6.3	Beziehung zwischen BMI und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht .....	29
4.6.4	Beziehungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks auf die Kreatininkonzentration und Dialysepflicht .....	32
4.7	Weitere Blut- und Urinpathologien .....	34
4.8	Hämaturie/Leukozyturie .....	35
4.9	Wirkung von Steroiden.....	36
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>39</b>
5.1	Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum.....	39
5.2	Auslöser der akuten interstitiellen Nephritis .....	40
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>53</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>V</b>
	<b>Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>VI</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>VII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AB:	Antibiotika
Abb.:	Abbildung
ACE-I.:	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AIN:	Akute interstitielle Nephritis
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
ANA:	Antinukleäre Antikörper
Anti-TBM:	Anti-Tubuläre-Basalmembran-Antikörper
AT1-I.:	Angiotensin-II-Rezeptorantagonist
BMI:	Body Mass Index
Bzw:	Beziehungsweise
CMV:	Cytomegalievirus
COX-Hemmer:	Cyclooxygenase-Hemmer
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomografie
EBV:	Ebstein-Barr-Virus
(e)GFR:	(estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
Etc.	Et cetera
ESRD:	End Stage Renal Disease
Ggf.:	Gegebenenfalls
H2-Blocker:	Histaminrezeptorblocker Typ II
HCT:	Hydrochlorothiazid
HD:	Hämodialyse
Hep. A:	Hepatitis A
HIV:	Humanes Immundefizienzvirus
HS:	Harnsäure
Hst:	Harnstoff

IFN-gamma:	Interferon-gamma
IgA:	Immunglobulin A
IgG:	Immunglobulin G
IgE:	Immunglobulin E
IFTA:	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
IL-1:	Interleukin-1
i.v.	intravenös
MCP1:	Monocyte Chemotactic Protein
MW:	Mittelwert
NSAR:	Nicht-Steroidale Antirheumatika
PPI:	Protonenpumpeninhibitoren
PU:	Proteinurie
RANTES:	Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted
5-ASA:	5-Aminosalicylsäure
RR:	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
Tab.:	Tabelle
Tbc:	Tuberkulose
Ca-AT:	Calciumantagonist
TGF-β:	Transforming Growth Factor beta
TINU:	Tubulointerstitielle-Nephritis-mit-Uveitis-Syndrom
TNF-alpha:	Tumornekrosefaktor-alpha
STD/SD:	Standardabweichung
u.a.:	unter anderem
vs.:	versus
z.B.:	zum Beispiel

## **1 Einleitung**

Die interstitielle Nephritis ist eine Hypersensitivitätsreaktion auf verschiedene Antigene wie Medikamente, Viren oder Bakterien. Auch Umwelteinflüsse stehen im Verdacht eine Schädigung dieser Art herbeizuführen. Bisher gibt es nur einige Fallberichte und nur wenige retrospektive Studien mit geringen Fallzahlen, sodass es schwerfällt, die auslösenden Noxen ausreichend zu identifizieren und zu klassifizieren. Vielen Einzelfallberichten fehlt der stringente Nachweis eines kausalen Zusammenhangs, also der sichere Ausschluss anderer Ursachen. Dabei ist die Ursache der interstitiellen Nephritis, anders als bei den Glomerulopathien, häufig anamnestisch und/oder klinisch fassbar und die akuten Formen in der Regel reversibel. Um eine Chronifizierung mit bleibenden Nierenschäden zu verhindern, ist es von großer Relevanz das auslösende Antigen zu erkennen und zu beseitigen, da so ein Fortschreiten der Nephropathie verhindert und sogar eine Verbesserung der Nierenwerte erreicht werden kann.

Das Spektrum zugrunde liegender Ursachen hat sich mit der Zeit gewandelt. Vor der Verfügbarkeit von Antibiotika waren infektassoziierte Formen der akuten interstitiellen Nephritis die häufigste Ursache. Heute machen medikamentös induzierte Formen drei Viertel der Fälle aus. Allerdings unterscheiden sich die Angaben zu den Medikamenten in den Studien (Murray und Keane, 1992).

Laut der Studie von Muriithi et al. (2014) sind 70 % der interstitiellen Nephritis medikamentenassoziiert, davon 49 % durch Antibiotika, 14 % durch Protonenpumpeninhibitoren und 11 % durch nicht-steroidale Antirheumatika hervorgerufen, 20 % werden durch eine Autoimmunerkrankung und 4% durch Infektionen verursacht.

14 Jahre vorher, in einer Zeit, in der Protonenpumpeninhibitoren noch nicht so einen hohen Stellenwert hatten und noch nicht frei verkäuflich waren, traten PPIs noch nicht als potentielle Auslöser auf (Schwarz et al., 2000) .

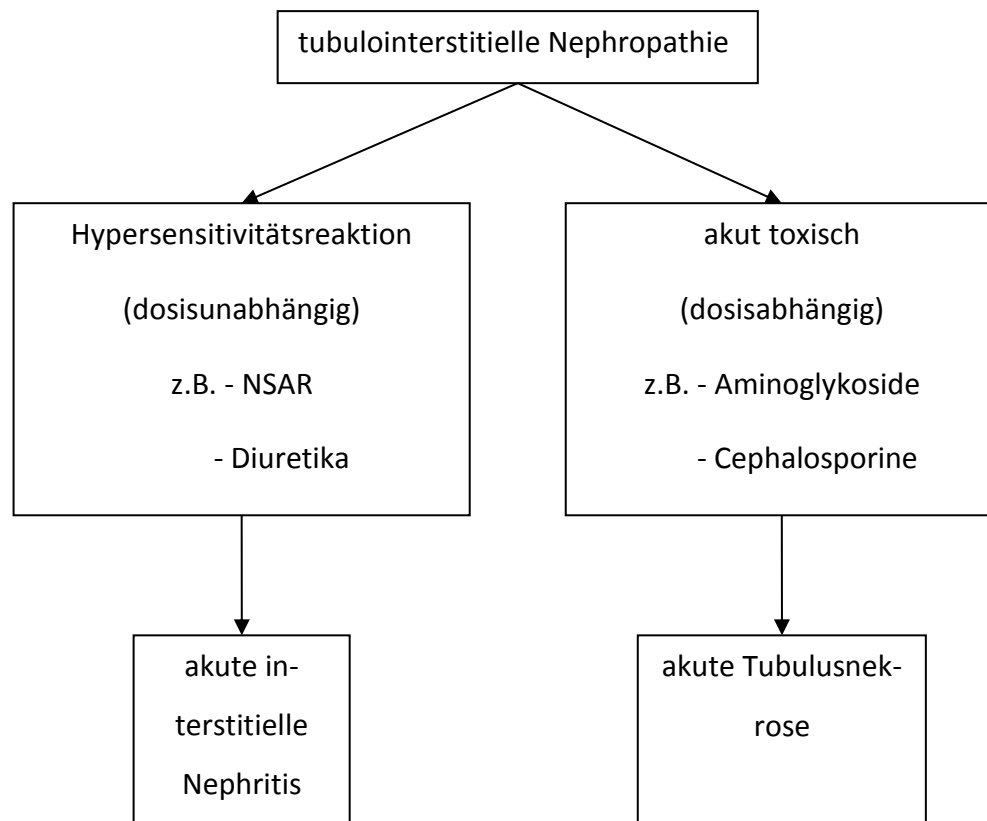
Bisher unbeachtet in vorangegangenen Studien blieben Umwelteinflüsse, die durchaus auch verantwortlich für eine Hypersensibilitätsreaktion sein könnten.

### **1.1 Interstitielle Nephropathien und Aufbau des Tubulointerstitiums**

Die Schädigung des Interstitiums der Niere kann verschiedenste Auslöser haben (siehe Abbildung 1). Dabei kann die Schädigung akut oder chronisch verlaufen und auch die Nierentubuli betreffen, selten treten Granulome auf.

Im Gegensatz zur Hypersensitivitätsreaktion kann eine toxische Schädigung des Interstitiums dosisabhängig, z.B. nach Gabe von Aminoglykosiden, Cefalotin, Cefaloridin und Polymyxin B beobachtet werden.

Tubuli und ihr Zwischenzellraum bilden das als Tubulointerstitium bezeichnete Kompartiment der Niere. Es macht etwa 80 % des renalen Volumens aus und umfasst Anteile des Kortex, der Medulla und der Papille. Es besteht aus zellulären Bestandteilen und der Matrix.



**Abbildung 1: Unterschiede zwischen toxischer und Hypersensitivitätsreaktion**

Neben den fixen interstitiellen Zellen, die für den Auf- und Abbau der Matrix verantwortlich sind und die Phagozytose und Antigenpräsentation betreiben können, finden sich auch zirkulierende Lymphozyten und Mastzellen. Die extrazelluläre Matrix besteht aus Kollagen (Typ I und III), Proteoglykanen, Glykoproteinen und Flüssigkeit und sorgt somit nicht nur für die Stabilität der einzelnen Nephrone, sondern liefert auch den erforderlichen osmotischen Gradienten für die tubuläre Reabsorption und Harnkonzentrierung. Außerdem ist das Interstitium Bildungsort von Hormonen (u.a. Erythropoetin, Prostaglandine) und Zytokinen (Kuhlmann et al, 2015).



## 1.2 Akute und chronische interstitielle Nephritis

Bei der akuten interstitiellen Nephritis (AIN) handelt es sich um eine potentiell reversible Hypersensitivitätsreaktion mit Auftreten von entzündlichen Infiltraten im Interstitium. Diese kann bei weiterer Exposition mit dem Auslöser in eine chronische Form übergehen, wobei die Wahrscheinlichkeit der Erholung der Nierenfunktion abnimmt. Sowohl die akute, als auch die chronische Form, können in ein akutes Nierenversagen münden, welches die Notwendigkeit einer extrakorporalen Nierenersatztherapie mit sich bringt.

Je nach auslösendem Medikament und Dauer der Einnahme kommen Übergänge in ein chronisches Stadium verschieden häufig vor (Schwarz et al., 2000, Bhaumik et al., 1995).

## 1.3 Pathophysiologie

Man geht von einem immunologischen Geschehen aus, bei dem sich die exogenen Antigene im Interstitium ablagern und in Interaktion mit den Tubuluszellen treten. Die tubuläre Basalmembran kann dabei als Hapten dienen und exogene Proteine zu immunogenen Fragmenten metabolisieren. Für einen immunologischen Prozess sprechen Dosisunabhängigkeit, allergische Begleiterscheinungen wie Fieber oder Exanthem und Rezidive bei Reexposition. Immunhistologische Untersuchungen zeigen keine antikörpervermittelten Veränderungen.

Auch ließen sich in Tierexperimenten endogene Antigene nachweisen, die zur AIN führen können. Eine zentrale Bedeutung spielen dabei das Tamm-Horsfall-Protein und Megalin, welches im Bürstensaum der Zellen im proximalen Tubulus lokalisiert ist (Kuhlmann et al., 2015).

Die renale Fibrogenese setzt durch einen progredienten Verlust des Nierenparenchyms ein und führt über kompensatorische Hyperfiltration und Erhöhung des glomerulären Kapillardrucks zur Filtration von Makromolekülen (u.a. Albumin, Transferrin, Komplement).

Die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, sowie proinflammatorischer Zyto- und Chemokinen (u.a. TGF- $\beta$ , TNF-alpha, IL-1, IFN-gamma, RANTES, MCP1) aktiviert T-Lymphozyten und es kommt zur Immunantwort. Residente, epitheliale Tubuluszellen wandeln sich um in migratorische, mesenchymale, fibroblastenähnliche Zellen unter Auflösung des Zell-Zell-Verbandes, Verlust des polaren Aufbaus und Migration in das renale Interstitium (Epithelial-Mesenchymale Transition, EMT). Dort kommt es zur Proliferation mit überschießender Produktion kollagener Matrix, Auflösung des tubulointerstitiellen Gefüges, Apoptose eingeschlossener Zellen und Ausbildung fibrotischen Narbengewebes (Risler und Kühn, 2008).

---

Abzugrenzen ist die immunologische Form von der toxischen, dosisabhängigen Nephropathie. Klinisch und laborchemisch entwickelt sich dort das Bild einer akuten Tubulusnekrose (siehe Abb. 1).

#### 1.4 Histologie

Histologisch findet man im Interstitium ein Ödem und Zellinfiltrate (T-Lymphozyten, davon überwiegend CD4+-T-Zellen, Monozyten, Eosinophile, Plasmazellen, Neutrophile, Makrophagen). Das Infiltrat ist häufig fokal ausgeprägt und betrifft vor allem die Regionen des tiefen Kortex und der äußeren Medulla (kortikomedullärer Übergang).

Überschreitet das Infiltrat die tubuläre Basalmembran und greift auf die Tubuli über, so liegt eine Tubulitis vor und es ergibt sich das Bild der tubulointerstitiellen Nephritis.

Die Eosinophilurie stellt sich mit Spezialfärbungen dar. Empfohlen wird insbesondere die Färbung nach Hansel, (eine Eosin-Methylenblau-Kombination), die übliche hämatologische May-Grünwald-Färbung ergibt jedoch auch brauchbare Resultate (Corwin HL, 1989).

Gelegentlich lassen sich nicht-verkäsende Granulome mit wenigen Riesenzellen nachweisen, insbesondere bei Infektions- oder Systemerkrankungen wie Tuberkulose, TINU oder Sarkoidose (granulomatöse tubulointerstitielle Nephritis) (Mignon et al., 1984).

Selten können IgG-Ablagerungen entlang der Basalmembran nachgewiesen werden. Im Allgemeinen ist die Immunfluoreszenz jedoch negativ. Glomeruli und Gefäße zeigen keine wesentlichen Veränderungen.

Die Elektronenmikroskopie zeigt eher unspezifische Befunde. Eine Ausnahme stellt die NSAR-induzierte AIN mit begleitendem nephrotischen Syndrom dar. Hier zeigt sich ein Verlust der Fußfortsätze der Podozyten. Schon nach wenigen Tagen treten fibrotische Veränderungen auf, die zu einer interstitiellen Fibrose mit Tubulusatrophie (IFTA) führen können, insbesondere bei weiterer Einnahme der Noxe.

Die akute granulozytäre tubulointerstitielle Nephritis ist das histologische Korrelat der akuten Pyelonephritis, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll.

Gemeinsames histologisches Merkmal chronisch tubulointerstitieller Nierenerkrankungen ist die Ausbildung einer Fibrose (siehe Pathophysiologie). Die chronisch tubulointerstitielle Fibrose ist charakterisiert durch die Trias interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie und Nephrosklerose. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung kann sie fokal oder diffus auftreten (Kuhlmann et al., 2015).

**Tabelle 1: Auslöser einer interstitiellen Nephritis (Kuhlmann et al.; Perazella und Markowitz)**

Ursachen	Häufigkeit	Beispiele
Medikamente	> 75 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Antiinfektiva wie Antibiotika, Aciclovir, Interferon, Tuberkulostatika</li> <li>· Diuretika</li> <li>· nicht steroidale Antirheumatika (auch COX - Hemmer, 5-Aminosalicylsäure)</li> <li>· Antikonvulsiva</li> <li>· Antikoagulanzen</li> <li>· Antidiabetika</li> <li>· monoklonale Antikörper (Bevacizumab)</li> <li>· Protonenpumpeninhibitoren</li> <li>· Chemotherapeutika</li> <li>· Allopurinol</li> <li>· Rosuvastatin</li> <li>· H2-Blocker</li> </ul>
Infektionen	5-10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bakterien (E. coli, Salmonellen, Staphylokokken, Streptokokken, Yersinien, Tbc)</li> <li>· Viren (CMV, EBV, Hantavirus, HIV)</li> <li>· andere: Leptospiren, Pilze, Parasiten</li> </ul>
Systemerkrankungen	10-15 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sarkoidose</li> <li>· SLE</li> <li>· Sjögren-Syndrom</li> <li>· Malignome</li> </ul>
Idiopathisch	5-10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Anti-TBM</li> <li>· TINU</li> </ul>

### 1.5 Epidemiologie

Die akute interstitielle Nephritis ist eine eher seltene Krankheit mit einer Prävalenz von 2,7 %. Betrachtet man jedoch alle Patienten mit einem akuten Nierenversagen, so liegt dort die Prävalenz bei 15-27 % aller Nierenbiopsien (Praga und González, 2010).

Es zeigt sich eine Zunahme in der Prävalenz der AIN (Goicoechea M. et al., 2013). Besonders ältere Menschen, die eine Vielzahl an Medikamenten einnehmen, leiden häufiger an akutem Nierenversagen in Folge einer AIN (Anstieg der Prävalenz von 1,6 % auf 12,3 %, innerhalb von 16 Jahren) (Bomback und Markowitz, 2013).

Am häufigsten wird die AIN durch Medikamente verursacht (>75 %), gefolgt von Systemerkrankungen (10-15 %) und Infektionskrankheiten (5-10 %). Die idiopathische Form macht noch einmal 5-10 % aus, davon das TINU-Syndrom 4 % (Rodriguez-Perez et al., 1995).

---

Aufgrund der geringen Fallzahlen variieren die Häufigkeiten der auslösenden Medikamente, jedoch finden sich in den meisten Studien Antibiotika, NSAR und PPI auf den vorderen Rängen. (Leonard et al., 2012)

### 1.6 Historie

Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen werden erstmals gegen Ende des 19. Jahrhunderts in der Literatur erwähnt. 1878 beschreibt Jean-Martin Charcot (1825-1893) in seinen "Lectures on Bright's Disease of the Kidney" charakteristische histopathologische Veränderungen des Tubulointerstitiums. Er führt lichtmikroskopische Untersuchungen durch und unterteilt eine akute Phase mit zellulärem Infiltrat von einer chronischen Phase mit dilatierten Tubuli, abgeflachtem Epithel und Bindegewebsvermehrung, die in den Tod führe.

Der amerikanische Pathologe William Thomas Councilman (1854-1933) erkennt 1898 als erster die akute interstitielle Nephritis als eigenständige Erkrankung, die er als postinfektiöse Komplikation von Diphtherie oder Scharlach findet.

Die erste Beschreibung von medikamentenassoziiertes AIN wird 1968 von Baldwin (Baldwin et al., 1968) veröffentlicht, in der er sieben Patienten beschreibt, bei denen die AIN auf die Einnahme von Penicillin zurückzuführen sei. Seitdem finden sich verschiedene Fallberichte über mögliche Ursachen der AIN. Die steigenden Verordnungszahlen von Antibiotika und NSAR lassen diese Stoffgruppen immer noch die, mit der höchsten Prävalenz sein. Andere Medikamentengruppen wie die PPI und Statine kommen hinzu und verändern die Prävalenz als zusätzliche Auslöser (Geevasinga et al., 2006; Harmark et al., 2007; Sampathkumar et al., 2013).

### 1.7 Diagnostik

Die einzige beweisende Methode eine interstitielle Nephritis zu diagnostizieren, ist die Nierenbiopsie mit anschließender histologischer Begutachtung (Lees et al., 2018). Weiterhin gibt es eine Reihe unspezifischer Symptome, die in Verbindung mit der Medikamentenanamnese und Krankengeschichte auf eine AIN hinweisen können, der Zusammenhang dieser wird jedoch häufig übersehen:

- klinische und laborchemische Hinweise auf eine Hypersensitivitätsreaktion (Fieber, Exanthem, Arthralgien, Eosinophilie, IgE- Erhöhung, Eosinophilurie) und ein akutes Nierenversagen (erhöhte Retentionswerte)
- tubuläre Dysfunktion mit Proteinurie (meist unter 1500 mg/d), Elektrolyt- und Konzentrationsstörungen
- Oligo- oder Anurie, Leukozyturie, Makrohämaturie, Eosinophilurie

- Besserung der Nierenfunktion nach Absetzen des auslösenden Medikaments
- sonografisch vergrößerte Nieren mit inhomogenem, verdichtetem Parenchymsaum

Die Symptome können, müssen aber nicht auftreten. Bis zum akuten Nierenversagen können Tage bis Monate nach Einnahme des Medikaments vergehen.

Die Arbeit von Baker und Pusey (2004) zeigt den meist untypischen Verlauf, es finden sich:

- Hautausschlag bei 15 %
- Fieber bei 27 %
- Eosinophilie bei 23 %
- alle 3 Symptome zusammen bei lediglich 10 %

Das Auftreten eines medikamentös bedingten Exanthems, welches auf eine AIN hindeuten würde, wird nur in 15-50 % der Fälle gesehen und tritt vor allem dann auf, wenn die AIN durch Antibiotika ausgelöst wurde (Perazella et al., 2010).

Gerade bei der Einnahme von NSAR und PPI fehlen häufig extrarenale Symptome (Keller und Geberth, 2007).

Andere Untersuchungsmethoden wie bildgebende Verfahren (Sonografie, CT, Szintigrafie) sind nicht wegweisend für eine AIN.

### **1.8 Differentialdiagnostik**

Die Abgrenzung der interstitiellen Nephritis zu anderen Nierenschädigungen wie der Immunkomplexglomerulonephritis oder der akuten Tubulusnekrose gelingt u.a. durch die Bestimmung der Natriumkonzentration im Urin, der Quotienten der Urin- und Plasmaosmolalität bzw. des Urin- und Plasmakreatinins, sowie der fraktionellen Natriumexkretion und durch Einbeziehung des Urinsediments.

Für eine akute interstitielle Nephritis sprechen Eosinophile im Urin und das Auftreten von extrarenalen Manifestationen. Im Zweifelsfall sollte immer eine Nierenbiopsie durchgeführt werden (Linton et al., 1980).

Bei der chronischen interstitiellen Nephritis zeigen sich makroskopische Veränderungen der Nieren. Es sollte eine Sichelzellanämie, Analgetikanephropathie, Refluxnephropathie und eine obstruktive Uropathie ausgeschlossen werden. Bei den infrage kommenden System- und Stoffwechselerkrankungen finden sich meist zusätzliche Indizien bei Anamnese und Labor. Die Anamnese sollte gründlich sein und besonders auf Medikamente, Beruf (Lösungsmittel, Schwermetalle), Umwelt (industriell), Herkunft (Balkan) und sonstige Expositionen (Strahlen, chinesische Kräuter) abzielen (Kuhlmann et al., 2015).

---

## 1.9 Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der AIN. Alle Schweregrade einer Nierenschädigung, von milder Niereninsuffizienz Stadium I (AKIN), bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz mit ESRD (dialysepflichtiges Nierenversagen), sind vertreten.

Wird die AIN rechtzeitig erkannt und das auslösende Medikament frühzeitig abgesetzt, kann sich die Nierenfunktion auch ohne Behandlung wieder selbständig erholen. Bei manchen Patienten verschlechtert sich die Nierenfunktion, besonders wenn der Auslöser nicht gefunden werden kann, mit Entwicklung einer progredienten Niereninsuffizienz. In solchen Fällen kommen meist Glukokortikoide zum Einsatz.

Für den Einsatz der Glukokortikoide gibt es bisher keine kontrolliert randomisierte Studie, die den therapeutischen Nutzen belegt. Alle retrospektiven Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, was die Wirksamkeit der Steroidtherapie betrifft.

Es gibt retrospektive Studien, bei denen manche Patienten von Steroiden profitieren und eine Besserung der Nierenfunktion nach Steroidgabe eintritt (Laberke, 1980a; Buysen et al., 1990).

Eine veröffentlichte retrospektive Studie aus London mit 187 AIN-Fällen, wovon 158 Patienten mit Steroiden behandelt wurden, deutete einen Nutzen dieser, mit einer Verbesserung der eGFR und weniger Patienten, die dialysepflichtig wurden, an (Prendecki et al., 2017).

Andere Studien sahen keinen Vorteil für das Outcome bei Steroidgabe (Clarkson et al., 2004; Porile et al., 1990).

Es gibt Studien, die die initiale Verbesserung der Nierenfunktion beschreiben, aber in der Langzeituntersuchung keinen Benefit der Steroide verzeichnen können (Jahnukainen et al., 2013), (Raza et al., 2012).

Bisher gibt es noch keine prospektive Studie, die den positiven Nutzen der Steroidgabe belegt (Appel, 2008).

Momentan geht man noch davon aus, dass man eine Steroidgabe erwägen sollte, wenn sich das Nierenversagen 3-5 Tage nach Absetzen der Medikation nicht zurückbildet. Wichtig ist dann aber innerhalb von 14 Tagen mit der Steroidgabe zu beginnen (Buttgereit et al., 2004), da ansonsten die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Nierenfunktion absinkt (González et al., 2008).

Es sollte vorher aber noch eine Nierenbiopsie angestrebt werden und bei einem chronischen Geschehen von einer Steroidgabe abgesehen werden. Bei Kontraindikationen zur Biopsie kann ein empirischer Therapieversuch mit Glukokortikoiden versucht werden.

Der Nutzen anderer immunsuppressiver Therapien (Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil) konnte bisher ebenfalls nicht belegt werden. Die Studie von Preddie et al. (2006) hat 8 Patienten erfolgreich mit Mycophenolat-Mofetil behandelt.

### **1.10 Prognose**

Die akute interstitielle Nephritis kann in eine chronische Form übergehen (Schwarz et al., 2000). Risikofaktoren für eine Chronifizierung sind:

- Dauer der Medikamenteneinnahme > 1 Monat vor Eintritt der AIN (Laberke und Bohle, 1980b)
- chronischer Gebrauch von Mischanalgetika oder NSAR
- ausgeprägte Oligo-/Anurie
- histologisch: vermehrte Tubulusatrophie, interstitielle Granulome, ausgeprägte interstitielle Zellinfiltration

Bei Schwarz et al. (2000) blieben 19 % permanent niereninsuffizient und 12 % hatten eine partielle Remission.

---

## 2 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, alle möglichen Auslöser der interstitiellen Nephritis, sei es durch Medikamente, Infekte, Autoimmunkrankheiten oder Umwelteinflüsse ausgelöst, zu identifizieren und deren Auswirkungen auf die Niere bzw. den Patienten anhand verschiedener klinischer und paraklinischer Parameter zu untersuchen. Bisher fehlen diagnostische Hilfsmittel um eine AIN zu identifizieren, sodass nach weiteren Kriterien (Symptome, laborchemische Marker) als Alternative zur Durchführung einer invasiven Nierenbiopsie gesucht wurde. Eine Nierenbiopsie kann zu Komplikationen führen, wie z.B. einer Blutung mit der Notwendigkeit der Bluttransfusion, bis hin zur Nephrektomie (Korbet et al., 2018). Weiterhin wurde der Fokus auf den Verlauf der AIN gelegt, in wie weit bestimmte histologische Merkmale (Aktivitätsgrad, IFTA, Nephrosklerose) die Prognose bestimmen. Über einen Zeitraum von 20 Jahren ist es uns gelungen, weitere Aspekte der Erkrankung zu beobachten und herauszufinden, dass bestimmte Parameter wie z.B. Rauchen, Gewicht oder Blutdruck (und damit die Möglichkeit aktiv in den Verlauf der Krankheit, durch Prävention oder Optimierung, einzugreifen) ebenfalls relevant für das Outcome sind. Da es noch keine prospektiv randomisierte Studie zur Therapie der AIN gibt, wurde der Einsatz von Steroiden und deren Wirksamkeit retrospektiv überprüft. Letztendlich gelang es uns, eine Therapieempfehlung anhand eines Algorithmus auszusprechen, der als Leitfaden dienen soll.



---

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Patientenpopulation und Handhabung**

Über den Beobachtungszeitraum von 1992 - 2012 gab es zwei Generationen von Nephrologen an der nephrologischen Klinik des St. Georg Krankenhauses, die die Indikation für eine Nierenbiopsie stellen durften. Diese wurde bei Anzeichen einer schwereren intrarenalen Schädigung mit Vermutung einer AIN durchgeführt oder bei erfolgloser Steroidtherapie. Die Anzahl der Indikationsstellungen nahm mit den Jahren zu: von 18 (1992) auf 84 (2012) Biopsien. Die Nephrologie des St. Georg-Krankenhauses ist eine von zwei großen nephrologischen Kliniken in Leipzig (neben der Uniklinik) und deckt damit 50 % der Bevölkerung, mit ca. 700 000 Einwohnern in Leipzig und Umgebung, ab.

#### **3.2 Histologischer Befund und Struktur**

Nach erfolgter Biopsie wurden alle Nierengewebszylinder zu einem histopathologischen Labor nach Hamburg geschickt (Prof. Dr. med. Udo Helmchen, Nierenregister am Institut für Pathologie, Universität Hamburg-Eppendorf). Der histologische Befund wurde in schriftlicher Form an die Klinik zurückgefaxt. Alle Befunde (n = 1126) wurden in einem Register aufgelistet. Eine vorangegangene Dissertation (Fahr et al. 2016) verschlüsselte diese 1126 Nierenbiopsiebefunde von 1992 - 2012 nach Diagnosen, wobei initial 49 Patienten mit der Diagnose "primäre interstitielle Nephritis" für die Studie in Frage kamen. Der histologische Befund wurde klassifiziert anhand des Vorhandenseins von diffusen oder fokalen Läsionen, mit oder ohne Vernarbungen/Fibrosierungen, sowie des Vorliegens einer Tubulusnekrose und Nephrosklerose.

Weiterhin wurde die IFTA erfasst, wobei diese Art der Merkmalsbestimmung erst in späteren Jahren eingeführt wurde und deshalb nicht zu allen Befunden vorlag.

Die Aktivität der interstitiellen Nephritis in den histopathologischen Befunden wurde in:

- 1) akut floride (die Biopsien zeigen eine akute Entzündungsreaktion)
- 2) teils floride, teils chronisch vernarbt (die Biopsien zeigen sowohl eine akute Entzündungsreaktion, als auch irreversibel vernarbte Areale) und
- 3) überwiegend chronisch vernarbt (der Großteil der Biopsie zeigt vernarbte Areale)

eingeteilt, weil es uns wichtig war diese Befunde zu trennen, um das Ergebnis besser darzustellen. Es ist anzunehmen, dass eine chronisch vernarbte interstitielle Nephritis ein schlechteres Outcome hat, als eine aktiv floride.

Die Diagnosen der 1126 Patienten gliederten sich folgendermaßen auf:

**Tabelle 2: Diagnosen insgesamt mit absoluten und relativen Häufigkeiten**

Hauptdiagnose	Anzahl	Prozent
Primäre Glomerulopathien	473	42,0
Sekundäre Glomerulopathien	481	42,7
Interstitielle Nephropathien	53	4,7
Unbekannt	119	10,6
<b>Gesamt</b>	<b>1126</b>	<b>100,0</b>

Glomerulonephritiden sind immunopathogenetisch vermittelte Erkrankungen, die die Glomeruli beider Nieren befallen. Dabei zählen zu den primären Glomerulopathien z.B. die IgA-Glomerulonephritis, Minimal-Change-Glomerulonephritis, membranöse Glomerulonephritis oder die fokal segmentale Glomerulosklerose. Die sekundären Glomerulopathien entstehen im Rahmen von systemischen Grunderkrankungen, wie z.B. bei Amyloidose, systemischem Lupus erythematoses oder dem Goodpasture-Syndrom.

Zu den interstitiellen Nephropathien zählen neben den 49 akuten und chronischen interstitiellen Nephritiden noch medikamentös-toxische Fälle, wie z.B. Epithelveränderungen durch Calcineurin/Tacrolimus, welches die 53 Fälle erklärt.

Betrachtet man nur die interstitiellen Nephritiden, ohne die Fälle der medikamentös-toxischen Nierenschädigungen, erhält man eine Prävalenz von 4,35 %, was deutlich über den in der Literatur angegebenen 2,7 % liegt. Dies unterstützt die These von Goicoechea M. et al. 2013, dass die Prävalenz dieser Erkrankung zunimmt.

Zieht man 10 Drop-out-Patienten ab, bei denen ein vollständiger Datensatz fehlte (n = 39), liegt die Prävalenz bei 3,37 %, ein immer noch höherer Wert, als in der Literatur beschrieben.

### 3.3 Klinische und paraklinische Parameter

Neben den histopathologischen Merkmalen wurden auch klinische und paraklinische Parameter untersucht. Dazu gehören epidemiologische Daten, die verschiedenen Medikamente und potentielle Noxen, sowie Laborwerte aus Blut und Urin (z.B. CRP, Kreatinin, Proteinurie, Urinzytologie), Therapie (Steroideinnahme) und andere klinische Messungen (RR, Gewicht, Temperatur). Zusammengefasst verschafft Tabelle 3 einen Überblick.

**Tabelle 3: Untersuchte Parameter**

Parameter	Kriterien
Allgemeine Parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Geburtsdatum</li> <li>- Todesdatum</li> <li>- Biopsiedatum</li> <li>- Alter bei Biopsie</li> <li>- Behandlungszeitraum</li> <li>- Medikamenteneinnahme</li> <li>- Steroideinnahme</li> <li>- Beruf/ mögliche Belastungen durch Umwelteinflüsse/Schwermetalle</li> <li>- Dauer der schädigenden Einwirkungen</li> <li>- Virus- und bakterielle Erkrankungen, Infektionen</li> <li>- chronische Erkrankungen</li> <li>- Chemotherapeutika, Bestrahlung</li> <li>- Kontrastmittel</li> <li>- Hämodialyse und Zeitraum der HD</li> </ul>
Laborparameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kreatinin (Baseline, Maximum, Letztwert)</li> <li>- Proteinurie</li> <li>- Hämaturie und Leukozyturie</li> <li>- Harnstoff (Maximum, Minimum)</li> <li>- Harnsäure</li> <li>- CRP</li> <li>- Antinukleäre Antikörper</li> </ul>
Vitalparameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutdruck systolisch und diastolisch</li> <li>- BMI</li> <li>- Fieber (Temperatur über 38,5 Grad Celsius)</li> <li>- Oligo-/Anurie (weniger als 500 ml/d Urinausscheidung)</li> <li>- allergische Begleitsymptome (z.B. Exanthem)</li> </ul>
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tubulusschaden</li> <li>- diffuse vs. nicht-diffuse Schädigung</li> <li>- Nephrosklerose/Narbenbildung</li> <li>- Einteilung floride/chronisch-vernarbt/teils-teils</li> <li>- IFTA</li> </ul>

### 3.4 Outcome Parameter

In dieser retrospektiven Studie wurde zur Messung der Nierenfunktionsschädigung der Serum-Kreatininwert herangezogen, da die GFR Bestimmung nicht bei jedem Patienten durchgeführt wurde. Der Referenzbereich liegt beim Serum-Kreatinin bei Männern bei 53,1 - 106,2  $\mu\text{mol/l}$  und bei Frauen bei 44,3 - 88,2  $\mu\text{mol/l}$ . Höhere Werte deuten auf eine Nierenfunktionsminderung hin.

Weiterhin wurde der Grad der Nierenschädigung dadurch objektiviert, ob ein Patient dialysepflichtig wurde oder nicht. Bei Eintritt der Dialysepflicht ist von einem Nierenversagen mit einem hochgradigen Nierenschädigung auszugehen.

---

Der Grad der Remission nach Absetzen des auslösenden Medikaments wurde als komplett festgelegt, wenn das bekannte oder antizipierte Baseline-Kreatinin von vor Eintritt des Kreatininanstiegs erreicht wurde. Als partielle Remission galten im Verlauf erreichte Kreatininwerte von unter 200  $\mu\text{mol/l}$  oder auch Patienten, die nach Dialysepflicht wieder eine Nierenfunktion ohne Dialysepflicht entwickelten. Keine Remission lag vor, wenn der letzte gemessene Kreatininwert über 200  $\mu\text{mol/l}$  lag oder die Notwendigkeit zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie bestand. Es wurde untersucht, inwiefern Steroide Einfluss auf die Remission hatten.

### 3.5 Statistik

Die Auswertung der retrospektiv gewonnenen und anonymisierten Daten erfolgte mit Excel 2003 und 2016 von Microsoft und SPSS 13.0 von IBM für Windows.

Alle Werte wurden als Mittelwert +/- Standardfehler des Mittelwertes (MW +/- STD) angegeben.

Der t-Test wurde bei parametrischen Daten eingesetzt, wenn eine Normalverteilung der Stichproben vorlag und 2 Gruppen miteinander verglichen werden sollten. Somit konnte der Verlauf der Retentionswerte (verbundene, abhängige Werte) mit dem abhängigen t-Test untersucht werden. Unabhängige Stichproben wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen (z.B. der Einfluss von Steroiden auf die Retentionswerte). Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test überprüft. Für nominalskalierte (kategorische) Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Hier wurde untersucht, ob eine Häufigkeitsverteilung einer nominalskalierten Variablen stochastisch unabhängig von einer anderen nominalskalierten Variablen war (z.B. Rauchen und Dialysepflicht, BMI und Dialysepflicht). Zum Teil wurden Gruppen (= Freiheitsgrade) gebildet (z.B. 3 Freiheitsgrade bei BMI) um die Nominalskalierung bei zu behalten. Es wurden Kreuztabellen und Balkendiagramme angefertigt, um zwei kategorische Variablen gegenüber zu stellen. Die Analyse des Verbleibens unter Dialysepflicht erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Status der Aktivität der interstitiellen Nephritis und der Therapie mit Steroiden. Startzeit war der erste Tag an der Dialyse, Endpunkt war der letzte Tag der Dialyse im Beobachtungszeitraum (Wiedererlangen der Nierenfunktion und Fernbleiben von der Dialyse). Zensiert wurden Fälle, bei denen zum Ende des Beobachtungszeitraumes (Dezember 2014) noch eine Dialysepflicht bestand und bei denen keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob sie dialysefrei wurden. Um die Dialysezeiten miteinander zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewendet.

Statistische Unterschiede wurden bei einem  $p < 0,05$  als signifikant angenommen. Einschränkungen in der Auswertung der Daten ergaben sich durch die Heterogenität der Medikamentenklassen bzw. Noxen und die geringe Stichprobengröße ( $n = 39$ ).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Population

Von insgesamt 1126 untersuchten Nierenbiopsien, die im Zeitraum 1992 - 2012 in der Nephrologie des St. Georg Klinikums in Leipzig untersucht wurden, wurde bei 49 Patienten (4,4 %) die Diagnose einer primären interstitiellen Nephritis gestellt, was einer Inzidenz von 1/100000 entspricht. Bei 17 der 49 Patienten war die Nierenschädigung so ausgeprägt, dass sie eine Nierenersatztherapie benötigten, bei 5 Patienten anhaltend. Ein umfassender klinischer und histopathologischer Datensatz lag bei 39 Patienten vor. Davon waren 22 Männer und 17 Frauen. Es wurden 8 Männer und 9 Frauen dialysepflichtig. Das Durchschnittsalter der Männer bei Nierenbiopsie betrug 51,9 Jahre, das der Frauen 55,2 Jahre. Insgesamt lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 51,7 Jahren, wobei der jüngste Patient 13 Jahre und der älteste 79 Jahre alt war. Der Median lag bei 55 Jahren.

Die Männer verbrachten im Schnitt 926 Tage an der Dialyse, die Frauen hingegen 506 Tage. Bei 8 Patienten dauerte die Dialysepflicht nicht länger als 2 Wochen, 4 Patienten wurden zwischen 2 Wochen und 30 Monaten dialysiert und 5 Patienten benötigten die kontinuierliche Dialyse bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Es gab zwei Todesfälle, einen Mann und eine Frau. Der Mann wurde 350 Tage dialysiert und war dann fast 2 Jahre dialysefrei, bis zu seinem Tod aufgrund eines Nierenzellkarzinoms (erreichte partielle Remission). Die Frau war 35 Tage an der Dialyse und starb währenddessen aufgrund einer Sepsis (erreichte keine Remission).

Mit den Patienten, die Dialysefreiheit erreichten, erlangten 20 Patienten eine vollständige Remission, 10 Patienten eine teilweise und 9 keine Remission.

**Tabelle 4: Häufigkeit der Dialysepflicht insgesamt**

	Häufigkeit	[%]
Dialyse	17	43,6
Keine Dialyse	22	56,4
Gesamt	39	100,0

**Tabelle 5: Häufigkeit der Dialysepflicht in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	Dialyse			
	keine Dialyse		Dialyse	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
unter 18 Jahre	5	22,7	0	0,0
18 bis unter 30 Jahre	2	9,1	1	5,9
30 bis unter 40 Jahre	2	9,1	0	0,0
40 bis unter 50 Jahre	2	9,1	2	11,8
50 bis unter 65 Jahre	4	18,2	8	47,1
65 Jahre und älter	7	31,8	6	35,3
<b>Insgesamt</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>

Man erkennt in Tabelle 5, dass es vor allem in der Gruppe der über 50-jährigen zu einem Anstieg der Dialysepflicht kommt.

**Tabelle 6: Dialysezeitraum**

Dialyse		Häufigkeit	[%]
Zeitraum	weniger als ein halbes Jahr	9	23,1
	ein halbes Jahr bis unter 1 Jahr	1	2,6
	1 Jahr bis unter 3 Jahre	2	5,1
	3 bis unter 4 Jahre	2	5,1
	4 Jahre und mehr	3	7,7
	Gesamt	17	43,6
Keine Dialyse		22	56,4
<b>Gesamt</b>		<b>39</b>	<b>100,0</b>

In Tabelle 6 sieht man, dass die Dialysezeit mit 23,1 % am häufigsten weniger als ein halbes Jahr beträgt und die AIN häufig reversibel ist.

**Tabelle 7: Demographische und (para-)klinische Daten der Patienten**

	n	Min	Max	MW	STD
Alter bei Biopsie (Jahre)	39	13	79	51,74	19,75
Dialysezeit (Jahre)	17	0	8,22	1,93	2,77
RR systolisch (mmHg)	39	110	230	152,05	28,82
RR diastolisch (mmHg)	39	60	100	83,82	12,23
Kreatinin max. ( $\mu\text{mol/l}$ )	39	79	1079	444,31	282,48
Kreatinin letzt ( $\mu\text{mol/l}$ )	39	76	726	230,15	170,71
PU (g)	39	0,13	15	1,85	3,07
CRP (mg/l)	33	2	317	74,81	86,88
IFTA (%)	27	1	95	50,72	27,97

**Tabelle 8: Anthropometrische Daten und Remission**

Anthropometrische Daten	Remission				p
	Jede (n = 30)		Keine (n = 9)		
Alter (Jahre   STD)	51.5 $\pm$	20.4	52.4 $\pm$	18.6	0.49
männlich (n   %)	15	50	7	77.8	0.14
Serum-Krea.baseline $\mu\text{mol/l}$   STD)	119 $\pm$	48.3	174 $\pm$	61.1	0.85
RR (mmHg   STD)	150/ 84 $\pm$	29.8/ 12.4	159/ 82 $\pm$	25.1/ 12.3	0.46/ 0.7
BMI (kg/m <sup>2</sup>   STD)	28 $\pm$	6.7	25.4 $\pm$	5.9	0.75
Proteinurie (g/gKrea   STD)	1.43 $\pm$	2.15	3.22 $\pm$	5.03	0.003
Steroidtherapie	13	43.4	8	88.8	0.008
Stoß (n   %)	2	6.7	4	44.4	
gewichtsadaptiert (n   %)	11	36.7	4	44.4	

Die Merkmale "Proteinurie" und "Steroidtherapie" unterscheiden sich signifikant in der Gruppe mit oder ohne Remission.

#### 4.2 Medikamentöse Auslöser und Remission

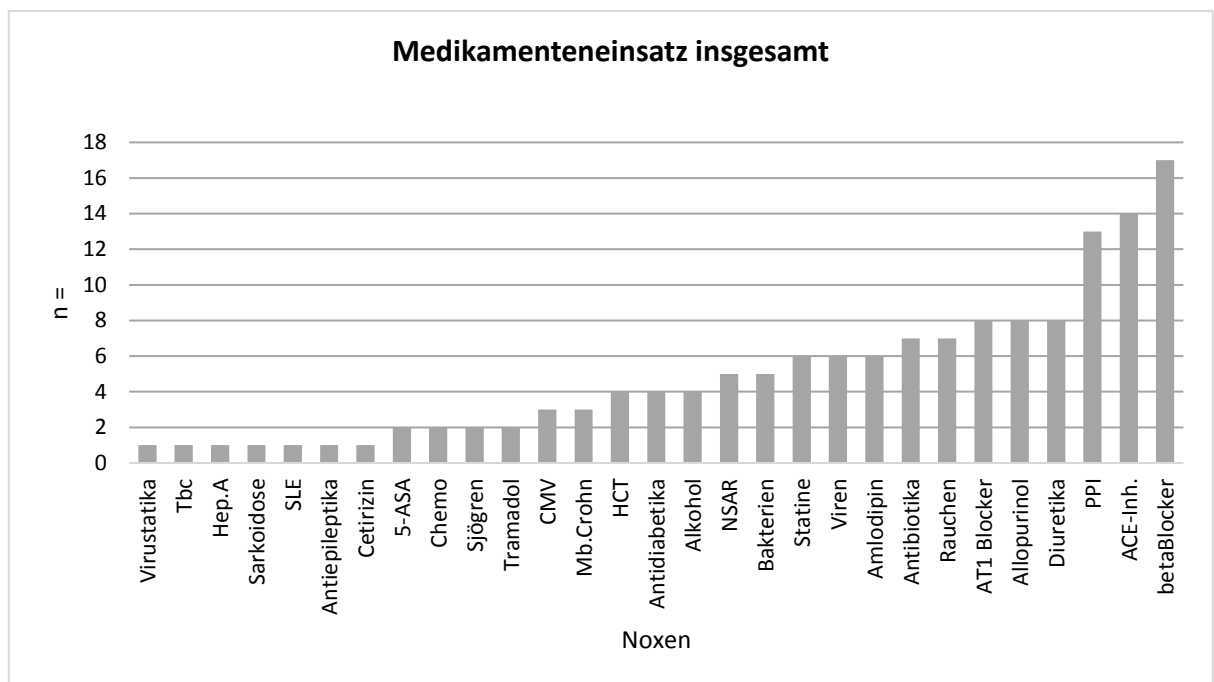


Abbildung 2: Medikamenten-/Noxenverteilung insgesamt

Tabelle 9: Medikation (potentielle Noxen) und Remission

Medikamente	Remission (n   [%])				p
	Jede (n = 30)		Keine (n = 9)		
Antibiotika	6	20	1	11.1	0.54
NSAR	5	16.7	0	0.0	0.19
PPI	8	26.7	5	55.6	0.11
AT1-B	5	16.7	3	33.3	0.28
ACE-I	9	30	5	55.6	0.16
Allopurinol	5	16.7	3	33.3	0.28
Schleifendiuretika	6	20	2	22.2	0.88

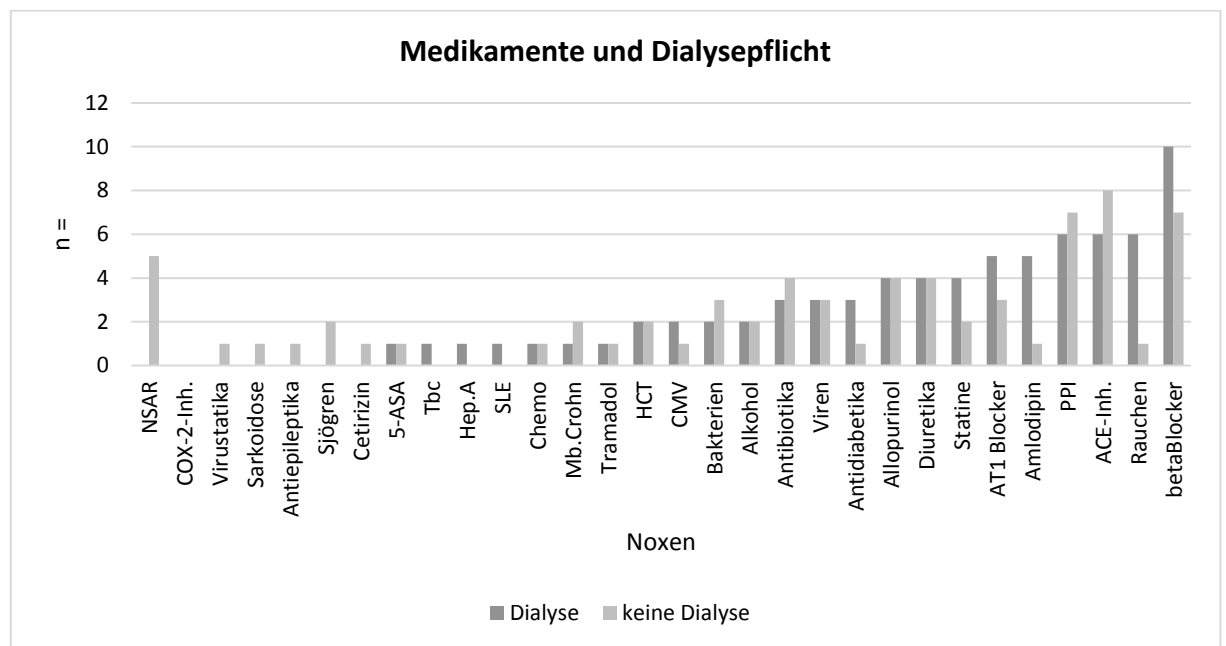
In Tabelle 9 sieht man, dass eine AIN durch Antibiotika oder NSAR verursacht, eher häufiger zu einer Remission führen als z.B. durch PPI oder Allopurinol. Diese Zusammenhänge zeigen jedoch keine Signifikanz. Alle Patienten mit NSAR-Einnahme erreichen eine Remission. Besonders viele Patienten mit PPI-Einnahme erlangen keine Remission (55,6 %).



**Tabelle 10: Outcome Charakteristika der Population und Remission**

Outcome (n; %)	Remission (n ; [%])				p
	Jede (n=30)		Keine (n=9)		
Dialysepflicht (n; %)	11	36.7	6	66.7	<0.0001
Zeit an der Dialyse (Jahre)	0.47	0.85	4.6 ±	3.14	0.006
Krea max (µmol/l)	415 ±	295	543 ±	223	0.34
Krea letzt (µmol/l)	178 ±	125	406 ±	192	0.023

In Tabelle 10 unterscheiden sich die Merkmale „Dialysepflicht“, „Zeit an der Dialyse“ und der zuletzt gemessene Kreatininwert im Beobachtungszeitraum signifikant in der Gruppe mit und ohne Remission.

**Abbildung 3: Medikamentenverteilung und Dialysehäufigkeiten**

In Abbildung 3 werden die dem Patienten ausgesetzten Noxen, sowie die Dialysehäufigkeiten aufgeführt. Während bei NSAR-Einnahme keine Dialysepflicht eintrat, trat insbesondere bei Patienten, die Rauchen oder Amlodipin einnahmen, häufiger eine Dialysepflicht auf.

β-Blocker oder ACE-Hemmer zeigen ebenfalls hohe Dialysezahlen. Diese Medikamentengruppen werden in der Literatur jedoch nicht als Auslöser einer AIN beschrieben und sind hier aufgrund hoher Verordnungszahlen im Rahmen eines „bias“ aufgeführt.

**Tabelle 11: Dialysehäufigkeiten bei verschiedenen Medikamentengruppen/Noxen**

Medikament	Dialyse ja	[%]	Dialyse nein	[%]	p
PPI	6	35,3	7	31,8	0,82
NSAR	0	0	5	22,7	0,04
Allopurinol	4	23,5	4	18,2	0,68
Antibiotika	3	17,6	4	18,2	0,97
5 - ASA	1	5,9	1	4,5	0,85
Schleifendiuretika	4	23,5	4	18,2	0,68
HCT	2	11,8	2	9,1	0,79
ACE-I	6	35,3	8	36,4	0,95
AT-1	5	29,4	3	13,6	0,23
β- Blocker	10	58,8	7	31,8	0,09
Statine	4	23,5	2	9,1	0,22
Ca- AT	5	29,4	1	4,5	0,03
Virustatika	0	0	1	4,5	0,44
Cetirizin	0	0	1	4,5	0,37
Antidiabetika	3	17,6	1	4,5	0,18
Chemotherapeutika	1	5,9	1	4,5	0,85
Rauchen	6	35,3	1	4,5	0,01
Alkohol	2	11,8	2	9,1	0,79

In Tabelle 11 zeigt sich für NSAR ( $p = 0,04$ ), Calcium-Antagonisten ( $p = 0,03$ , z.B. Amlodipin) und für das Rauchen ( $p = 0,01$ ) ein signifikanter Zusammenhang zur Dialysehäufigkeit.

Für Statine ( $p = 0,05$ ), Amlodipin ( $p = 0,05$ ) und Alkoholabusus ( $p = 0,03$ ) zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit zur Dialysezeit in Tagen.

Nimmt man den Median (siehe Tabelle 12), gehören zu den vermeintlichen Auslösern mit der längsten Dialysezeit (über 1000 Tage) ACE-Inhibitoren, Diuretika, Hepatitis A, Amlodipin, Rauchen, Alkohol. ACE-Inhibitoren werden in der Literatur nicht als Auslöser einer AIN beschrieben. Man sollte aber, wenn möglich, in einer Phase des akuten Nierenversagens diese Medikamentengruppe pausieren, um den Krankheitsverlauf zu verkürzen. Gerade Amlodipin (1166 Tage), aber auch Statine (740 Tage) sollten bei einer hohen Wahrscheinlichkeit einer prolongierten Dialysezeit, wenn möglich, pausiert werden. Nur wenige dialysepflichtige Tage hatten Patienten, die 5-ASA wie Mesalazin (14 Tage) einnahmen oder die AIN aufgrund einer viralen Erkrankung (CMV) entwickelt hatten (22 Tage).

**Tabelle 12: Dialysezeit in Tagen in Abhängigkeit der Noxen**

Medikament	Dialysezeit in Tagen		p
	Mittelwert	Median	
Antibiotika	120	8	0,18
PPI	703	22	0,71
5-ASA	14	14	0,92
AT1 Blocker	985	350	0,18
ACE-Inh.	1129	1038	0,09
Allopurinol	475	181	0,33
Diuretika	905	1038	0,59
HCT	6	6	0,73
Statine	709	740	0,05
Tbc	2	2	0,92
CMV	22	22	0,73
Hep.A	3000	3000	0,29
Chemo	35	35	0,92
Viren	1014	35	0,79
Bakterien	5	5	0,73
Mb.Crohn	14	14	0,92
betaBlocker	759	460	0,56
Tramadol	1	1	0,92
Amlodipin	881	1166	0,05
Antidiabetika	515	6	0,79
Rauchen	1076	1038	0,28
Alkohol	2263	2263	0,03

Auffällig war, dass von den 5 Patienten, die NSAR einnahmen, niemand dialysepflichtig wurde. Man kann feststellen, dass die interstitielle Nephritis, ausgelöst durch NSAR, seltener zur Dialysepflicht führt. Eventuell begründet dadurch, dass der nephrotoxische Effekt von NSAR bekannt ist und das Medikament schnell abgesetzt wird.

### 4.3 Histopathologische Merkmale und Remission

Die histopathologischen Befunde der Nierenbiopsien wurden ausgewertet und nach Merkmalen unterteilt. Es fanden sich die Merkmale Tubulusschaden, Narbenbildung/ Fibrosierung und Nephrosklerose. Diese Merkmale wurden vom Pathologen als gering/mäßig, mittelgradig oder schwer beschrieben bzw. der Schweregrad wurde als sog. IFTA angegeben (interstitial fibrosis and tubular atrophy, in %) und so der Schweregrad bestimmt.

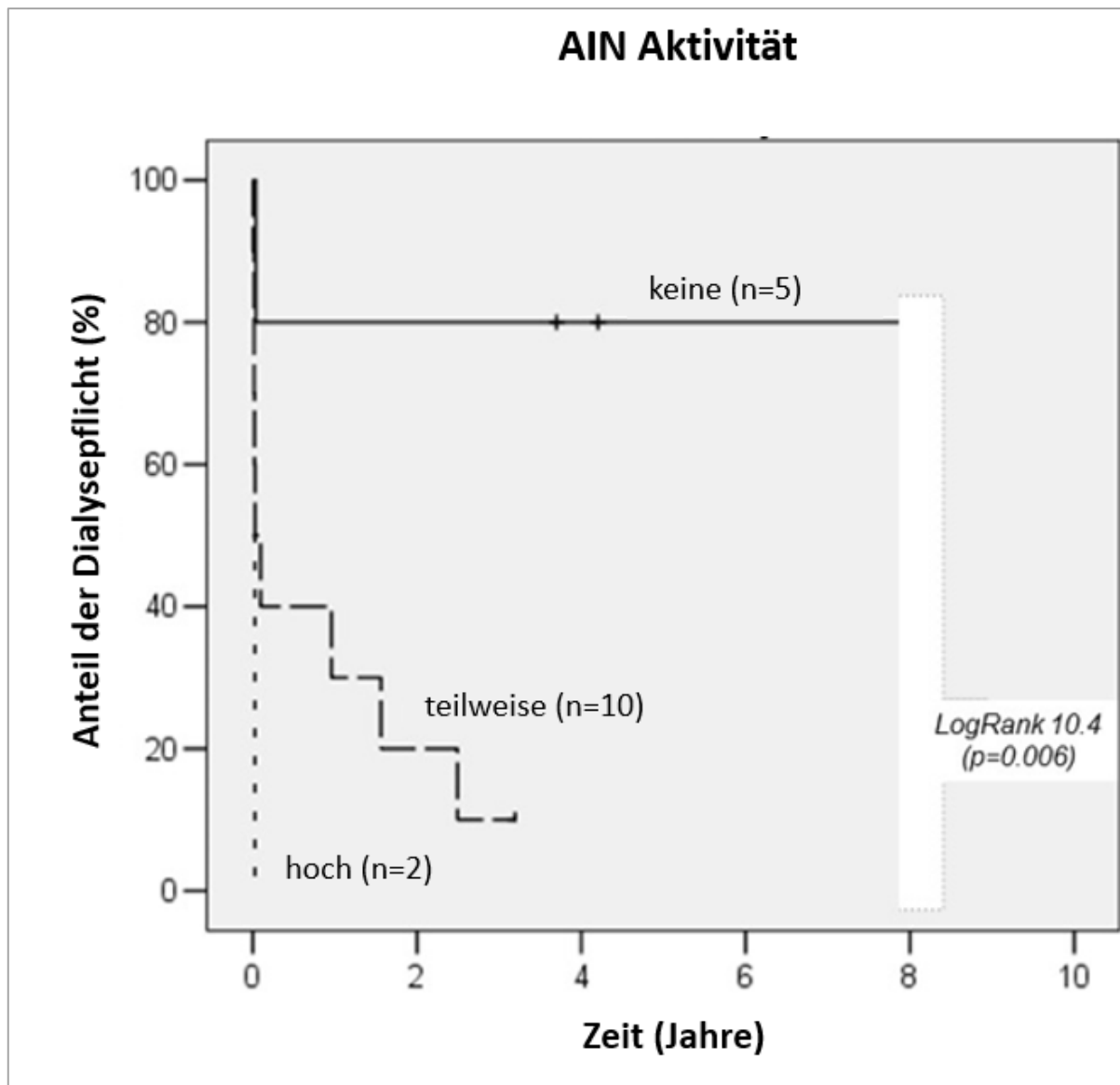
**Tabelle 13: Histologie und Remission**

Untersuchte Patienten	Remission (n ; [%])				p
	Jede (n = 30)		Keine (n = 9)		
Nephrosklerose	10	33.3	6	66.7	0.08
Nierenrindennarben	16	53.3	9	100	0.01
Destruktive Läsionen	23	76.7	7	77.8	0.94
Tubulopathie	21	70	6	66.7	0.85
Hämaturie	16	53.3	6	66.7	0.35
Leukozyturie	9	30	3	33.3	0.63
Fokale Entzündung	17	56.7	5	55,6	0.92
Aktivität der AIN	27	70	4	44.4	0.01
Aktiv floride (n; %)	8	26.7	2	22.2	
Teils teils (n; %)	19	63.3	2	22.2	
Chronisch vernarbend (n; %)	3	10	5	55,6	

Das Vorhandensein von Narben in der Nierenrinde und die histologische Aktivität der AIN (akute Leukozyteninfiltrate) sind Baseline-Parameter, die sich signifikant in der Gruppe mit und ohne Remission unterscheiden (Tab. 13).

Zeigt die Histologie hohe IFTA-Werte, also eine hohe Vernarbungsrate der Nierenrinde, so erreichen die Patienten eher keine Remission, im Gegensatz zu den Patienten mit geringen IFTA-Prozenten.

Je höher der Grad der interstitiellen Fibrosierung und Tubulusatrophie (IFTA), desto länger ist die Zeit an der Dialyse zu erwarten. Bei einer IFTA < 33 % gab es nur einen Patienten, der einen Tag dialysiert wurde. Knapp 800 Tage verbrachten Patienten an der Dialyse, die eine IFTA von 33-66 % aufwiesen. Bei einer IFTA > 66 % waren es 1300 Tage.



**Abbildung 4: Dialysepflichtige Zeit in Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad in der Histologie**

In Abbildung 4 sieht man, dass der Grad der AIN-Aktivität mit der Länge der Dialysezeit signifikant korreliert (LogRank 10,4;  $p = 0,006$ ). Dabei bleiben 80 % der 5 Patienten, die keine floride, sondern eine chronische Aktivität in der Histologie zeigten, 8 Jahre lang an der Dialyse. Floride Leukozyteninfiltrate und auch eine teils floride, teils chronische AIN zeigten eine deutlich kürzere Dialysezeit und damit ein besseres Outcome.

#### 4.4 Infektiologische und immunologische Erkrankungen und Dialysepflicht

Neben der medikamentösen Ätiologie können auch immunologische und infektiologische Erkrankungen eine AIN auslösen.

**Tabelle 14: Prävalenz von immunologischen/infektiologischen Krankheiten und Dialysepflicht**

	Dialyse Ja n= 17	[%]	d an HD	Dialyse nein n= 22	[%]	p
Tbc	1	5,9	2	1	4,5	1,0
Andere bakterielle Infektionen	2	11,8	10	2	9,1	
CMV	2	11,8	22	1	4,5	0,27
Hepatitis A	1	5,9	1	0	0	0,18
Sarkoidose	0	0	0	1	4,5	0,44
Hantavirus	0	0	0	1	4,5	0,44

Andere bakterielle Infektionen sind z.B. verursacht durch *Helicobacter pylori* oder Clostridien.

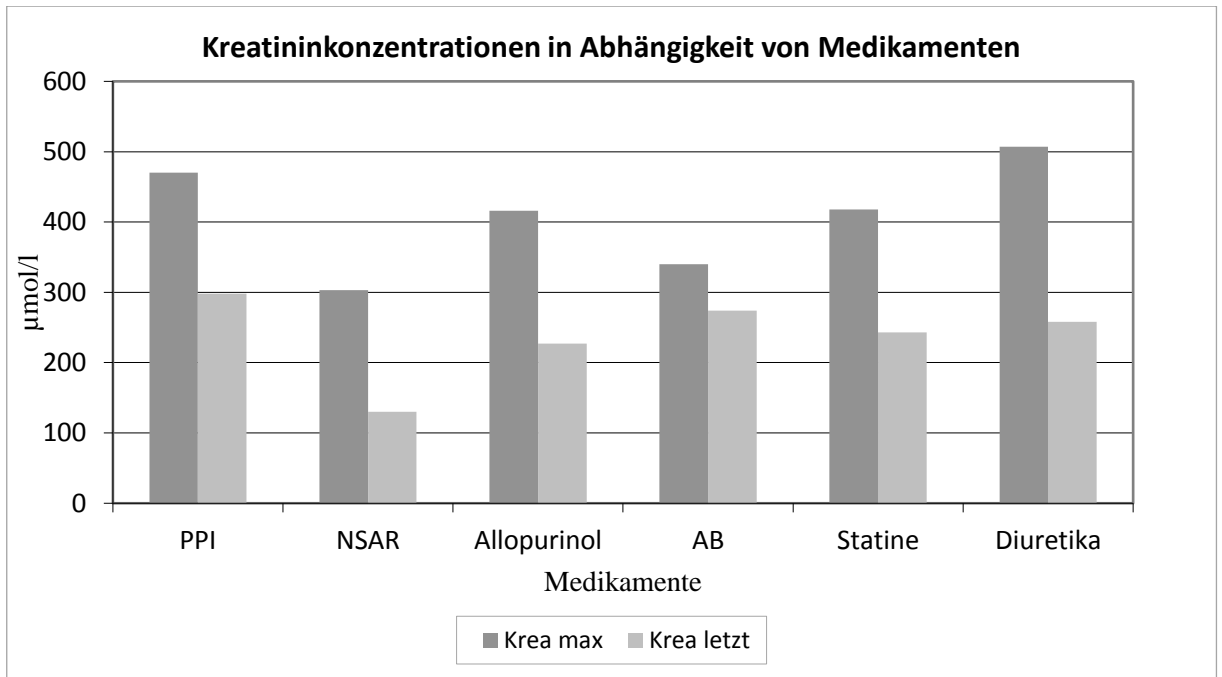
Unter den 39 Patienten hatten insgesamt 13 Patienten infektiologische- bzw. immunologische Grundkrankheiten, was darauf schließen lässt, dass dies eine wichtige Komponente neben der medikamentös ausgelösten AIN darstellt. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankungen und der geringen Stichprobengröße ließ sich keine Signifikanz ableiten.

Eine CMV-Infektion führte bei 2 von 3 Patienten zu durchschnittlich 22 Tagen Dialyse. Auch bakterielle Infektionen wie Tbc führten zur Dialysepflicht, jedoch mit vergleichsweise wenig dialysepflichtigen Tagen.

Im Vergleich zu den medikamentösen Auslösern ist die Zeit an der Dialyse bei den infektiologischen/immunologischen Erkrankungen geringer.

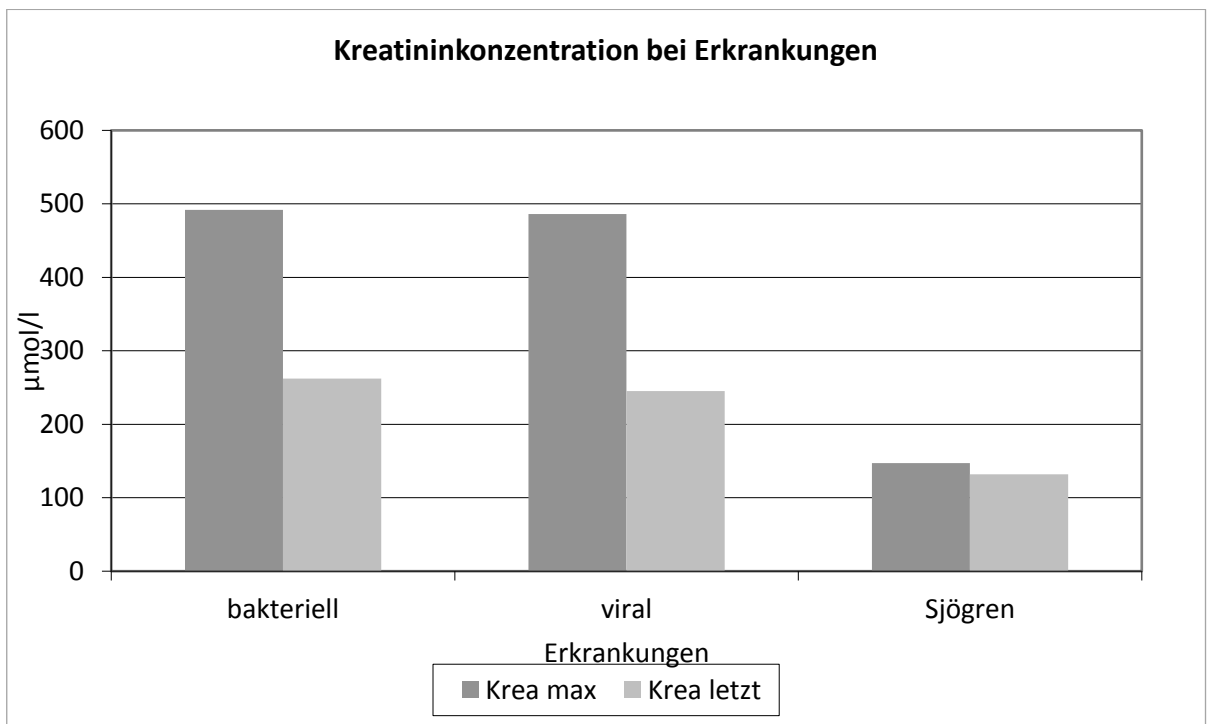
#### 4.5 Kreatininverläufe

Um das Ausmaß der Nierenschädigung besser abschätzen zu können, wird der Kreatininwert der Patienten in Bezug zu den Medikamenten gesehen. Der Krea- max- Wert beschreibt dabei die am höchsten gemessene Konzentration des Kreatinins im Serum in  $\mu\text{mol/l}$  zur Zeit der Diagnostik. Der Krea-letzt-Wert ist der zuletzt gemessene Kreatininwert im Beobachtungszeitraum und kann Auskunft über die Remission der Nierenfunktion geben.



**Abbildung 5: Durchschnittliche Kreatininkonzentration in Abhängigkeit von Medikamenten**

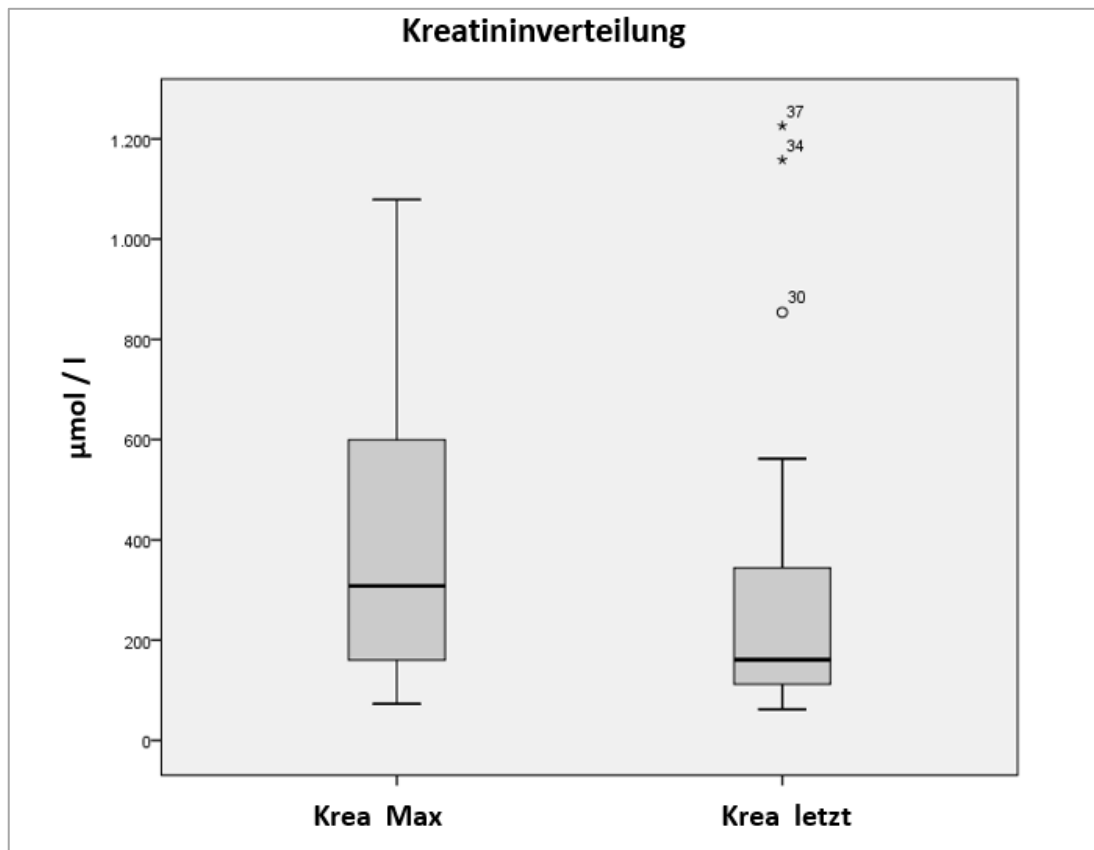
In Abbildung 5 sieht man, dass Patienten mit NSAR- Einnahme eine im Durchschnitt niedrigere Krea-max-Konzentration aufweisen, im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen. Zusätzlich werden im Verlauf fast normwertige Kreatininwerte, und damit eine Remission, erreicht. Hohe maximale Kreatininwerte werden bei PPI-Einnahme erreicht. Die zuletzt erreichten Kreatininwerte sind hier ebenfalls im Durchschnitt auf 300 µmol/l erhöht (keine Remission).



**Abbildung 6: Kreatininkonzentration bei infektiologischen/immunologischen Erkrankungen**

Abbildung 6 verdeutlicht, dass bakterielle und virale Infektionen zwar vorerst eine deutliche Kreatininerhöhung und damit eine Nierenfunktionsverschlechterung nach sich ziehen, der Kreatininwert jedoch meist zu einem Wert unter 200  $\mu\text{mol/l}$  zurückfindet und der Patient somit zumindest partielle Remission erreicht.

Insgesamt zeigte sich folgende Kreatininverteilung:



**Abbildung 7: Boxplot der Kreatininverteilung insgesamt in  $\mu\text{mol/l}$**

- maximales Kreatinin von mindestens 79  $\mu\text{mol/l}$  bei Einnahme von PPI und höchstens 1079  $\mu\text{mol/l}$  nach Einnahme von Allopurinol
- nach Behandlung (Krea letz) liegt der Median dichter am minimalen Kreatininwert, sowie am 25 %-Quantil, der Median liegt näher am Normbereich des Kreatinins

Dies zeigt die breite Verteilungsränge des Kreatinins beim Ausgangswert (Krea max) und wie wichtig es ist, die auslösende Noxe zu erkennen und abzusetzen.



## 4.6 Verschiedene Einflüsse auf die Dialysepflicht

### 4.6.1 Beziehung zwischen Rauchen und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht

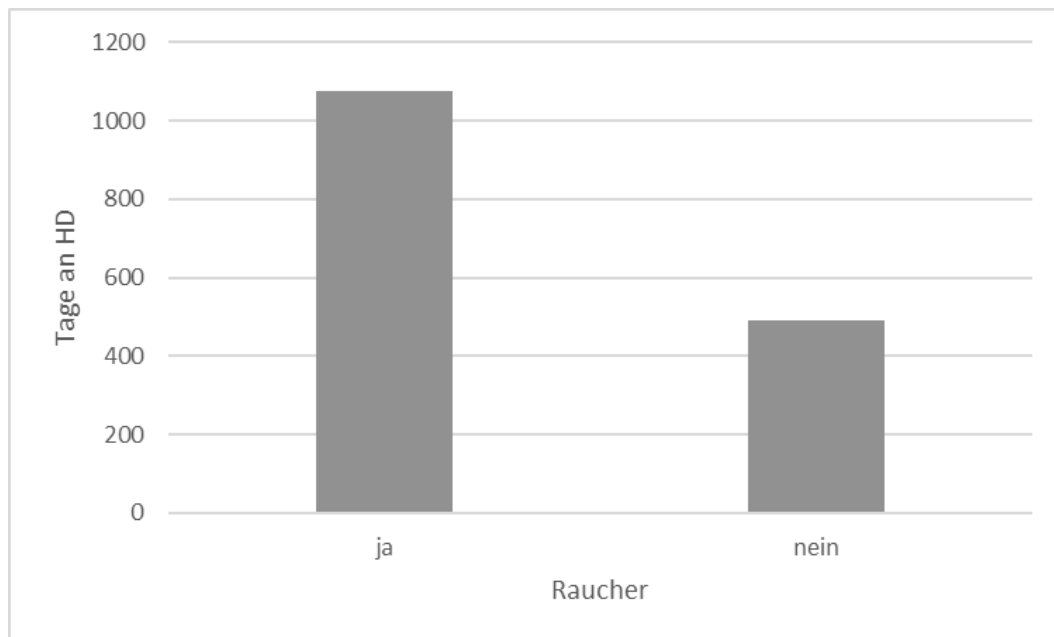
Rauchen hat einen schädlichen Einfluss auf den Organismus. So ist schon lange bekannt, dass Rauchen Lungenkrebs verursacht, dass die Haut schneller an Elastizität verliert und es zur Vaskonstriktion kommt, wodurch die veränderte Durchblutung auch die Nieren schädigen kann (Orth et al., 2005).

**Tabelle 15: Einfluss des Rauchens auf den Kreatininwert und die Dialysepflicht**

Raucher	Ja (n = 7)	Nein (n = 32)	p
Krea max in $\mu\text{mol/l}$ (MW und SD)	406 +/- 221	392 +/- 296	
Krea letzt in $\mu\text{mol/l}$ (MW und SD)	444 +/- 241	230 +/- 144	
HD (n)	6	12	0,01
HD in Tagen	1076	501	0,28
relative Häufigkeit	86%	38 %	

Raucher zeigten nur leicht höhere Maximalwerte des Kreatinins als Nichtraucher, jedoch ist das Outcome im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich schlechter. Dialysepflichtig wurden im Verhältnis bei den Rauchern deutlich mehr als bei den Nichtrauchern, d.h. dass Rauchen zusätzlich zu den anderen schädigenden Einflüssen, wie Medikamente oder Immunkrankheiten, die Nierenfunktion verschlechtert und eine Remission verhindern kann. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Dialysepflicht ( $p = 0,01$ ).

Abbildung 8 zeigt, dass Raucher durchschnittlich ca. 500 Tage mehr, und damit doppelt so lange dialysepflichtig waren, als Nichtraucher. Der zeitliche Aspekt war hier nicht signifikant ( $p = 0,28$ ).



**Abbildung 8: Durchschnittliche Tage an der Dialyse bei Rauchern**

#### 4.6.2 Beziehung zwischen Alkohol und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht

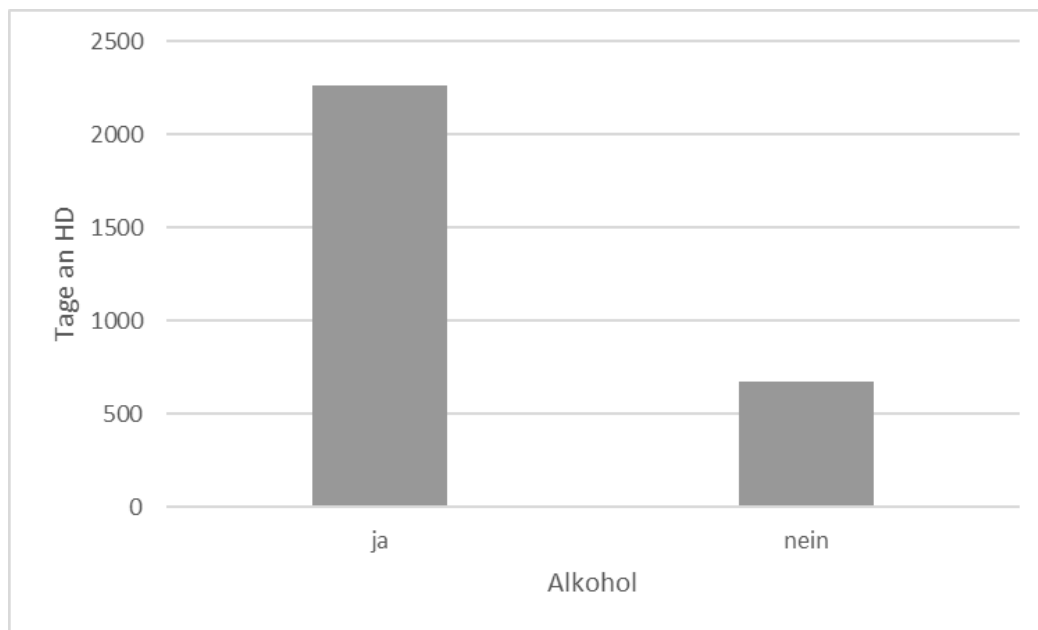
Es wurde untersucht, in wie weit Alkohol Einfluss auf den Kreatininwert und die Dialysepflicht hat. Zwar wird Alkohol überwiegend über die Leber abgebaut, 10 % des eingenommenen Alkohols werden aber auch unverändert über die Nieren ausgeschieden. Alkohol wirkt als Zellgift und könnte potentiell auch Nieren schädigen bzw. eine Verbesserung des Zustandes verhindern.

**Tabelle 16: Beziehung zwischen Alkohol und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht**

Alkoholabusus	Ja (n = 4)	Nein (n = 35)	p
Krea max in $\mu\text{mol/l}$ (MW und SD)	530 +/- 200	435 +/- 291	
Krea letzt in $\mu\text{mol/l}$ (MW und SD)	324 +/- 216	219 +/- 165	
HD (n)	2	15	0,79
HD in Tagen	2263	496	0,03
relative Häufigkeit	50%	43 %	

Es zeigt sich ein höherer Kreatinin-Ausgangswert bei Patienten, die regelmäßig Alkohol konsumieren und auch der Kreatininwert im zeitlichen Verlauf bleibt erhöht. 50 % der Alkoholkonsumenten wurden dialysepflichtig, während es bei den Patienten ohne regelmäßigen Alkoholkonsum etwas weniger häufig zur Dialysepflicht kam. Hier zeigte sich keine Signifikanz, wenn es darum ging dialysepflichtig zu werden (Dialyse ja oder nein;  $p = 0,79$ ), aber eine signifikant längere Zeit an der Dialyse bei Alkoholabusus ( $p = 0,03$ ).

Die Patienten, die hier unter Alkohol positiv aufgeführt wurden, haben in ihrer Krankenakte die Diagnose Alkoholabusus aufgelistet. Der Alkoholkonsum zieht sich also schon über einen längeren Zeitraum, mit konstanter Mengenaufnahme. Es kann nicht differenziert werden zwischen der Art des Alkohols (Bier, Wein oder Schnaps) und der genauen Intensität oder Trinkgewohnheit des Patienten.



**Abbildung 9: Durchschnittliche Tage an der Dialyse bei dauerhaftem Alkoholkonsum**

In Abbildung 9 zeigt sich ein prolongierter Aufenthalt an der Dialyse, wenn der Patient/die Patientin unter einem Alkoholabusus litt. Die Dialysezeit unter Alkoholkonsum unterschied sich signifikant von der ohne regelmäßigen Alkoholkonsum ( $p = 0,03$ ). Im Durchschnitt verbrachten Patienten mit Alkoholabusus mehr als die dreifache Zeit an der Dialyse, als Patienten ohne Alkoholabusus.

#### **4.6.3 Beziehung zwischen BMI und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht**

Übergewicht ist assoziiert mit Diabetes mellitus Typ 2 und der arteriellen Hypertonie (Vivante et al., 2012).

Beides sind die häufigsten Ursachen eines chronischen Nierenversagens (U. Frei · H.-J. Schober-Halstenberg 2008).

Diabetes schädigt die Glomeruli der Nieren und führt zu einer Glomerulonephritis. Es gibt kaum Untersuchungen zu der Beziehung des Body Mass Index zur interstitiellen Nephritis.

**Tabelle 17: Beziehung zwischen BMI und Kreatininwert bzw. Dialysepflicht**

BMI	< 18,5	18,5 - 24,9	25 - 30	> 30	p
Anzahl	2	12	15	7	
Krea max (µmol/l) MW und SD	229 +/- 62	410 +/- 262	498 +/- 280	532 +/- 340	
Krea letzt (µmol/l) MW und SD	177 +/- 52	272 +/- 228	225 +/- 186	214 +/- 107	
HD (n)	0	6	6	4	0,34
HD in Tagen	0	1626	75	755	0,08
rel. Häufigk.	0%	50%	40%	57%	

Der Body-Mass-Index wurde folgendermaßen berechnet:

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

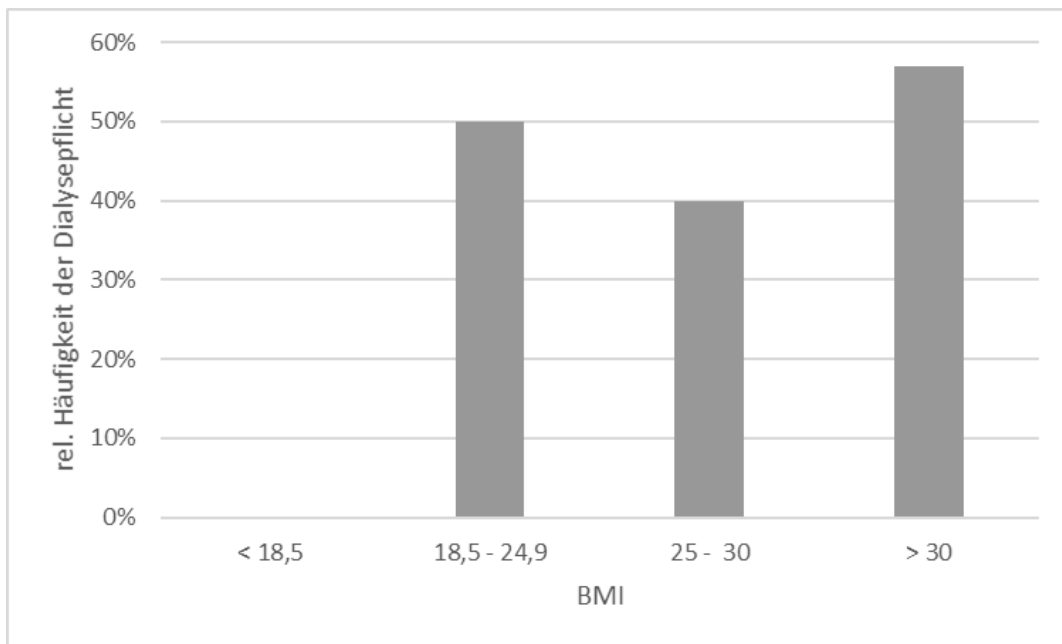
Wobei  $m$  die Körpermasse (in Kilogramm) und  $l$  die Körpergröße (in Metern) angibt.

Die Bereiche wurden so gewählt, dass < 18,5 als Untergewicht, 18,5 - 24,9 als Normalgewicht, 25 - 30 als Präadipositas und > 30 als Adipositas anzunehmen ist.

Die meisten Patienten (n = 15) hatten einen BMI zwischen 25 und 30. Dieser Bereich gilt als leicht übergewichtig.

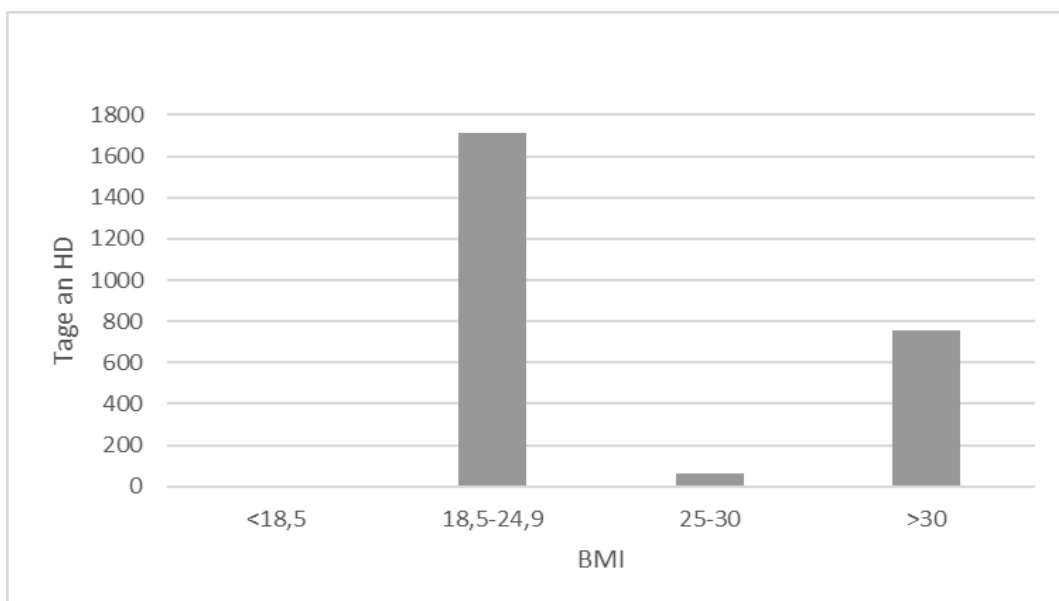
Die Gruppe der Normalgewichtigen hatte den höchsten Kreatinin-letzt-Wert. Bis auf die Gruppe der Untergewichtigen mit einem BMI < 18,5, zeigten die anderen Gruppen keinen relevanten Unterschied in der Häufigkeit der Dialysepflicht. Mit 57 % in der BMI-Gruppe > 30 ist das Risiko dialysepflichtig zu werden jedoch am höchsten.

Am niedrigsten ist die Wahrscheinlichkeit dialysepflichtig zu werden in der Gruppe der Untergewichtigen (BMI < 18,5). Dies könnte auch an den geringen Fallzahlen liegen (n = 2).



**Abbildung 10: Abhängigkeit der Dialysehäufigkeit vom BMI**

Bei der Dialysehäufigkeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier BMI-Klassen ( $p = 0,34$ ).



**Abbildung 8: Zeit an der Dialyse in Abhängigkeit vom BMI**

Normalgewichtige mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 verblieben am längsten an der Dialyse, gefolgt von Patienten mit einem BMI > 30. Zeitlich deutlich kürzer mussten Patienten mit einem BMI von 25 - 30 dialysiert werden. Dieser Zusammenhang zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,08$ ).

#### 4.6.4 Beziehungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks auf die Kreatininkonzentration und Dialysepflicht

Wie oben bereits erwähnt ist die arterielle Hypertonie der zweitgrößte Risikofaktor für ein chronisches Nierenversagen und somit für eine dauerhafte Nierenschädigung. Sowohl Glomeruli als auch das Tubulointerstitium können durch den erhöhten Druck geschädigt werden.

**Tabelle 18: Systolischer Blutdruck und Dialysezeit**

	Blutdruck Systolisch									
	140 und kleiner					größer 140				
	Anzahl	Summe	Mittelwert	SD	Median	Anzahl	Summe	Mittelwert	SD	Median
HD in Tagen	19	6040	1510	1715	1513	20	5924	456	585	11
HD in Jahren	19	17	4	5	4	20	16	1	2	0
Krea max (µmol/l)	19	6034	318	217	220	20	11294	565	289	543
Krea letzt (µmol/l)	19	3804	200	161	140	20	5172	259	179	204

Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck von mehr als 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mmHg als Hypertonie.

Patienten, die einen systolischen Blutdruck unter 140 mmHg und damit keine Hypertonie haben, weisen niedrigere Kreatininwerte auf, als Patienten, dessen systolischer Blutdruck erhöht ist.

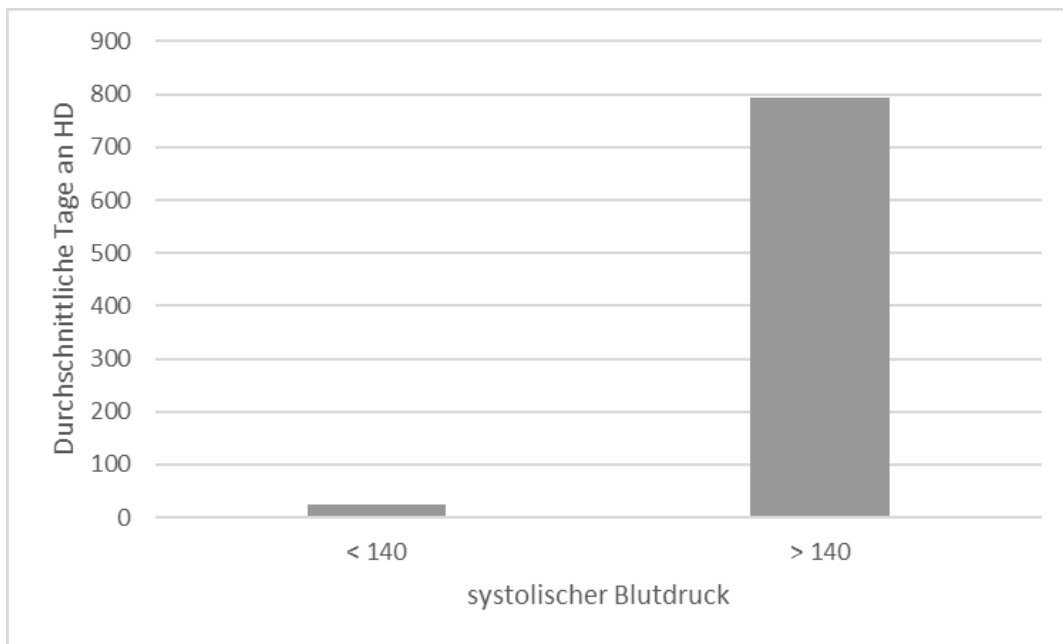
Betrachtet man den diastolischen Blutdruck, ist auch hier das Outcome bei Patienten, die einen diastolischen Blutdruck unter 90 mmHg aufweisen besser, als bei Patienten mit diastolischer Hypertonie.

Man kann erkennen, dass Patienten, deren Blutdruck nicht optimal eingestellt ist, ein höheres Risiko haben, dialysepflichtig zu werden.

**Tabelle 19: Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und Dialysepflicht**

Dialyse	Blutdruck Systolisch (n)			p
	140 und kleiner	größer 140	Gesamt	
nein	15	7	22	0,006
ja	4	13	17	
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>39</b>	

In Tabelle 19 zeigt sich eine Signifikanz ( $p = 0,006$ ) in der Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck zur Dialysepflicht. Dabei stellte sich eine Einstellung des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 140 mmHg als optimal für das Outcome heraus.



**Abbildung 12: Systolischer Blutdruck und Dialysezeit**

Patienten, die einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg hatten, verbrachten ca. 800 Tage länger an der Dialyse, als Patienten mit einem gut eingestellten Blutdruck.

**Tabelle 20: Diastolischer Blutdruck und Dialysezeit**

	Blutdruck diastolisch									
	90 und kleiner					größer 90				
	Anzahl	Summe	Mittelwert	SD	Median	Anzahl	Summe	Mittelwert	SD	Median
HD in Tagen	29	8574	953	1273	35	10	3390	424	560	180
HD in Jahren	29	23	3	3	0	10	9	1	2	0
Krea max (µmol/l)	29	10834	374	252	295	10	6494	649	277	691
Krea letzt (µmol/l)	29	5730	198	156	140	10	3246	325	185	316

**Tabelle 21: Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Dialysepflicht**

Dialyse	Blutdruck Diastolisch (n)			p
	90 und kleiner	größer 90	Gesamt	
nein	20	2	22	0,007
ja	9	8	17	
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>39</b>	

Beim diastolischen Blutdruck zeigte sich eine Signifikanz ( $p = 0,007$ ) in Abhängigkeit zur Dialyse. Von 10 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck über 90 mmHg, wurden 8 Patienten dialysepflichtig (80 %), während in der Gruppe der Patienten mit einem diastolischen Blutdruck unter 90 mmHg nur 31 % dialysepflichtig wurden. Hier profitiert der Patient ebenfalls von einer guten Einstellung des Blutdrucks.

#### 4.7 Weitere Blut- und Urinpathologien

Es wurden weitere Laborparameter und klinische Zeichen untersucht, die auf eine Hypersensitivitätsreaktion (Fieber, Hautausschlag, Eosinophilurie, IgG im Urin) oder Nierenschädigung bzw. -entzündung (Harnsäure, Harnstoff, CRP, Oligurie/Anurie, Proteinurie) hindeuten.

**Tabelle 22: Laborchemische und klinische Marker, die untersucht wurden**

	PU g/d	An-/Olig- urie n =	Fieber n =	IgG-Urin mg/g Krea	Hst mmol/l	HS μmol/l	CRP mg/dl	ANA n =
PPI	2	3	2	19,7	20,2	487	89	4
NSAR	1,5	0	1	107,8	12,9	446	46	2
Allopurinol	1,5	1	2	108	18,5	407	105	2
Antibiotika	1,6	1	2	15,4	15,2	382	164	0
5 – ASA	0,2	0	1	0	11,8	448	54	0
Schleifendiu.	2,9	0	1	12,2	21	527	71	3
HCT	1,4	0	2	12,2	17,9	384	130	0
ACE-I	3	1	1	8	16,1	399	69	5
AT-1	1,6	1	3	12,2	19,6	434	87	3
β- Blocker	2,3	1	2	30,8	21,3	469	88	5
Statine	1,2	0	1	85,9	16,1	415	67	0
Ca- AT	3	1	1	0	16,8	417	28	2
Virustatika	4	0	1	12,2	15,7	464	148	0
Opioide	2,3	1	1	12,2	27,6	464	190	0
α - Blocker	3,9	0	2	12,2	15,3	444	58	3
Cetirizin	0	0	0	20,6	12	159	80	1
Antidiabetika	1	0	1	0	23,2	377	99	1
Tuberkulost.	0,5	0	1	24,2	16,5	546	156	1
Chemotherap.	0,7	0	0	0	31,4	596	216	1
Rauchen	4,3	0	1	135	15,8	461	68	3
Alkohol	2,2	0	0	135	20	385	15	0



Eine ausgeprägte Proteinurie > 4g/d zeigten Patienten, die Virustatika einnahmen oder rauchten. 5-ASA-Einnahmen machten nur sehr wenig Proteinurie. Patienten mit NSAR- oder Allopurinoleinnahme hatten stark erhöhte IgG-Spiegel im Urin. 3 von 13 Patienten unter PPI wurden oligoanurisch (<500 ml Urin/d). Fieber entwickelten Patienten mit Sartaneinnahme und Patienten mit einer viralen oder bakteriellen Infektion.

**Tabelle 23: Weitere laborchemische und klinische Marker**

	PU g/d	An- /Oligu- rie n =	Fieber n =	IgG-Urin mg/g Krea	Hst mg/dl	HS µmol/l	CRP mg/dl	ANA n =
Viren	1,1	1	2	20,3	27,2	486	122	3
Bakterien	0,5	0	2	22,7	19	427	182	2
Sjögren	0	0	0	19	7,2	284	0	1

Harnstoff und Harnsäure waren bei Patienten mit einer Viruserkrankung oder einer Tumorerkrankung mit Chemotherapie sehr hoch, so auch das CRP.

Antinukleäre Antikörper fanden sich bei relativ vielen Patienten (n = 10). Viele der Patienten nahmen  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer oder PPI ein.

Patienten unter PPI zeigten in vielen Parametern stark erhöhte Werte, während Patienten, die 5-ASA wie Mesalazin einnahmen, kaum erhöhte Laborwerte oder klinische Anzeichen einer Nierenschädigung zeigten. Hier ist eine Nierenbiopsie wichtig, um die Art und das Ausmaß der Schädigung abschätzen zu können.

#### 4.8 Hämaturie/Leukozyturie

Die Patienten wurden auf eine Hämaturie und Leukozyturie untersucht, ein Zeichen der Nierenschädigung und -entzündung. Die Einteilung erfolgte in vier Stufen:

0: keine Hämaturie

1: mäßige Hämaturie = 20 / $\mu$ l

2: mittelschwere Hämaturie = 100 / $\mu$ l

3: schwere Hämaturie = 250 / $\mu$ l

22 Patienten zeigten eine Mikrohämaturie. Bei der Betrachtung der Medikamenteneinnahmen ist das Verteilungsmuster relativ heterogen. Fast bei jeder Medikamentengruppe kann eine Hä-

maturie auftreten. Eine schwere Hämaturie zeigte sich besonders bei Protonenpumpeninhibitoren und ACE-Inhibitoren. Eine mittelschwere eher bei Antibiotika und Diuretika. Keine Hämaturie hatten Patienten, die Mesalazin zu sich nahmen.

Die Leukozyturie wurde folgendermaßen eingeteilt:

0: keine Leukozyturie

1: mäßige Leukozyturie = 20 / $\mu$ l

2: mittelschwere Leukozyturie = 100 / $\mu$ l

3: schwere Leukozyturie = 500 / $\mu$ l

Eine Leukozyturie wiesen 12 Patienten auf, sie trat also seltener auf als die Hämaturie. Die Medikamentenverteilung ist aber ähnlich wie bei der Hämaturie. Besonders Patienten mit PPI und ACE-Inhibitor-Einnahme zeigten eine schwere Leukozyturie. Dazu kamen  $\beta$ -Blocker und virale Infekte. Mittelschwere Leukozyturien zeigten Patienten, die Tiazide oder andere Diuretika oder Allopurinol einnahmen. Keine Leukozyturie trat bei Patienten auf, die Mesalazin oder Antiepileptika einnahmen. Auch regelmäßiger Alkoholkonsum führte zu keinem Leukozytennachweis im Urin.

#### 4.9 Wirkung von Steroiden

Ob Steroide bei akuter interstitieller Nephritis hilfreich sind oder nicht, wird kontrovers diskutiert. Man geht davon aus, dass sie zusammen mit TNF-alpha antiapoptotische Proteine aktivieren, die einen Zelluntergang in einer Vielzahl von Zelltypen verhindern können (Webster et al., 2002). Im Moment herrscht die Ansicht, dass Steroide verabreicht werden sollten, wenn das auslösende Medikament abgesetzt wurde, aber keine Besserung der Retentionswerte eingetreten ist. Dabei ist noch nicht geklärt, in welcher Dosierung, ob als Bolusgabe oder gewichtsadaptiert.

Anhand der Remission wurde folgendes beobachtet:

**Tabelle 24: Steroidgabe und Remission**

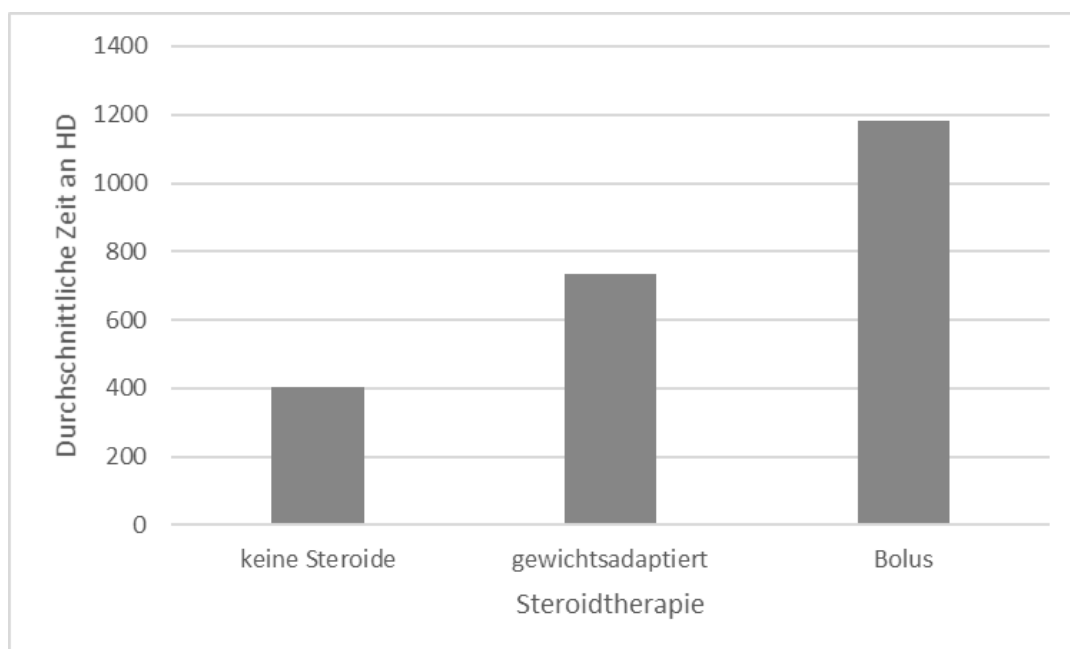
Remission	Steroidgabe	keine Steroidgabe	n
Ja	13	17	30
nein	8	1	9
n	21	18	

**Tabelle 25: Steroidgabe und Dialysepflicht**

Dialyse	Steroidgabe	keine Steroidgabe	n
Ja	10	7	17
nein	11	11	22
n	21	18	

Im Vergleich erreichten mehr Patienten ohne Steroidgabe eine Remission. Fast alle Patienten (bis auf einer), die keine Remission erreichten, erhielten Steroide.

10 Patienten, die Steroide einnahmen, wurden dialysepflichtig, während nur 7 Patienten ohne Steroideinnahme dialysepflichtig wurden.

**Abbildung 13: Tage an der Dialyse in Abhängigkeit von der Art der Steroidgabe**

Die Steroidgabe wurde aufgeteilt analysiert in gewichtsadaptiert oder Bolustherapie, im Vergleich zu keiner Steroidgabe. Die meiste Zeit verbrachten Patienten an der Dialyse, die nur eine Bolusgabe eines Steroids erhielten (1190 Tage). Unter einer gewichtsadaptierten Therapie verbrachten die Patienten 750 Tage an der Dialyse. Patienten ohne Steroidgabe mussten nur 405 Tage dialysiert werden.

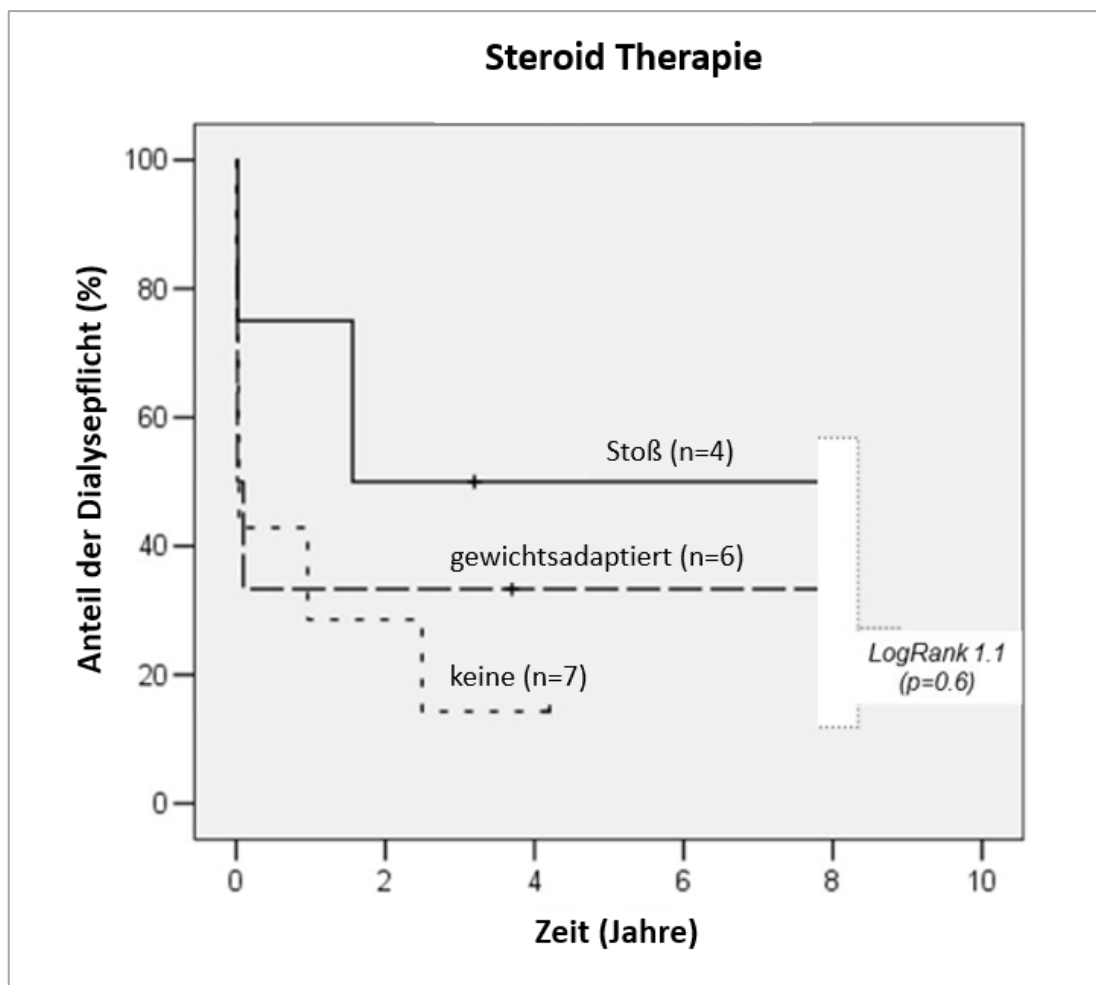


Abbildung 14: Dialysepflichtige Zeit in Jahren unter Steroidtherapie

Die Therapie mit Steroiden war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden eine Remission zu erreichen ( $p = 0.008$ ). Dabei war die Therapie mit einem Steroid-Bolusstoß mit einer längeren Zeit an der Dialyse assoziiert, als eine gewichtsadaptierte Dosierung ( $p = 0,6$ ).

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum

In dieser retrospektiven Datenauswertung wurden die Auslöser der interstitiellen Nephritis durch Beobachtung von 39 Patienten über einen relativ langen Zeitraum von 20 Jahren identifiziert und anhand dessen ein Therapiealgorithmus erstellt. Es gelang der Einblick in die Epidemiologie und Prognose der AIN, wobei das retrospektive Design der Studie auch seine Fallen mit sich bringt. Dennoch ist die Studie die einzige, die so detailliert die Prognose der Erkrankung darstellt, indem sie die Dialysezeiten der Patienten betrachtet.

Die jährliche Inzidenz der AIN von 1/100000 ist vergleichbar mit Daten von Studien aus Schottland (Valluri et al., 2015), Frankreich (Leven et al., 2014) und älteren Studien aus Deutschland (Schwarz et al., 2000).

Da es sich um eine Hypersensitivitätsreaktion handelt, stellte sich eine starke Heterogenität der potentiellen Auslöser dar. Sowohl unterschiedliche Medikamente als auch Umwelteinflüsse oder Bakterien/Viren kommen in Betracht. Aufgrund der Polypharmakologie der meisten Patienten, ist es auch nicht immer möglich zu sagen, ob ein alleiniges Mittel der Auslöser war oder es vielleicht auch durch Wechselwirkungen zu einer Reaktion kommen kann.

Zur Identifikation des auslösenden Medikaments bei Polypharmazie kann in speziellen Fällen vom Labor der Lymphozytentransformationstest (LTT) herangezogen werden (Weber et al., 2003).

Die Studie repräsentiert das Patientengut aus dem St. Georg Klinikum und ist deshalb regional beschränkt. Der Zeitraum von 20 Jahren ist im Vergleich zu anderen Studien jedoch sehr groß und bietet dadurch den Vorteil, dass Aussagen über den Verlauf, die Prognose und die Therapiewirkung gemacht werden kann.

Weiterhin wurden Pathologieberichte ausgewertet um Veränderungen auf zellulärer bzw. histologischer Ebene zu erkennen und die Therapie zu überprüfen. Es konnte gezeigt werden, dass die Histologie in Bezug auf die Aktivität der Entzündung in der Biopsie die Art der Therapie bestimmt und einen guten Prognosefaktor darstellt.

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Erkrankungshäufigkeit oder -alter festgestellt, allerdings verbrachten die Männer im Schnitt 400 Tage länger an der Dialyse. Dies könnte eine Folge von Umwelteinflüssen sein, denn von den 9 Rauchern in der Studie, waren 7 Männer und nur 2 Frauen. Die 4 Patienten mit der Diagnose Alkoholabusus waren alle männlich. 2 männliche Patienten arbeiteten auf dem Bau und hatten Umgang mit Lösungsmitteln oder anderen potentiell gesundheitsschädlichen Baustoffen.

## 5.2 Auslöser der akuten interstitiellen Nephritis

Die Liste der medikamentösen Auslöser einer akuten interstitiellen Nephritis ist lang und wurde auch in mehreren Studien beschrieben. Viele Studien sind nur Fallberichte und beschreiben die Reaktion eines Medikaments als potentiellen Auslöser einer AIN (Gariani, 2014, Gupta, 2013, Itano, 2013).

Je nach Studiengröße und Studiendauer variiert die Liste der Top 3 der auslösenden Medikamente. In den meisten Studien führen NSAR, Protonenpumpeninhibitoren und Antibiotika die Listen an (Muriithi et al., 2015; Pommer et al., 2008).

Insgesamt waren 17 Patienten abhängig von einem Nierenersatzverfahren, 5 davon dauerhaft. Man sollte die AIN somit als ernste, lebensbedrohliche Erkrankung sehen, vergleichbar mit einer RPGN, die eine schnelle Diagnose mittels Nierenbiopsie erfordert.

In dieser Studie sind die führenden Auslöser der AIN die PPI, gefolgt von NSAR und an dritter Stelle Allopurinol. NSAR senken die renale Synthese vasodilatierender Prostaglandine, die für das Aufrechterhalten des renalen Blutflusses wichtig sind, während der aktive Metabolit von Allopurinol (Oxypurinol) im Körper akkumulieren kann und zu Hypersensitivitätsreaktionen führt (Bodmer et al., 2013).

Dass PPI nicht bedenkenlos verordnet werden, bzw. mit Bedacht eingesetzt und dann auch wieder abgesetzt werden sollten, zeigen auch die Studien von Xie Y. et al. (2016) und Klepser et al. (2013), die die Wirkstoffgruppe als Auslöser für eine nierenersatzpflichtige interstitielle Nierenschädigung sehen.

Allerdings nehmen so viele Patienten PPI, dass es schwierig ist, retrospektiv über sie als Auslöser zu spekulieren. Simpson et al. (2006) beschreibt die PPI als den häufigsten Auslöser einer AIN.

ACE-Hemmer sind zusammen mit  $\beta$ -Blockern die am häufigsten eingenommenen Medikamente in dieser Studie. Auch ACE-Hemmer sollten bei einer akuten Niereninsuffizienz zunächst pausiert werden, zeigen sich sowohl in dieser, als auch in anderen Studien gewisse Zeichen, dass sich diese Arzneigruppe nachteilig auf den Verlauf einer AIN auswirken könnte (Smith et al., 1989).

Die ACE-Hemmer gelten jedoch als Sonderfall. Die inaktiven Vorstufen werden nach der Aktivierung renal ausgeschieden. Die Akkumulation im Rahmen einer Niereninsuffizienz hat klinisch kaum Konsequenzen, da die Senkung der GFR gewünscht ist und das Serumkreatinin dadurch auch um bis zu 30 % ansteigt. Der Anstieg ist innerhalb von drei Monaten reversibel.

Da ACE-Hemmer die Progression der Proteinurie verzögern, stellt die chronische Niereninsuffizienz keine Kontraindikation, sondern im Gegenteil, eine wichtige Indikation für diese Medikamentengruppe dar (Bodmer et al., 2013; Orth et al., 1993).

---

In jedem Fall sollte Vorsicht bei der Kombination von ACE-Hemmern mit NSAR gegeben sein, da diese die GFR durch Vasokonstriktion des Vas afferens und Vasodilatation des Vas efferens drastisch senken kann und somit zu einem funktionellen Nierenversagen führen kann (von Wattenwyl et al., 2003). In dieser Studie kam diese Kombination nicht vor.

Man sollte unbedingt vermeiden, Patienten mit einer Nierenschädigung NSAR zu verschreiben. Statt NSAR kann man bei Schmerzen besser Paracetamol geben, da dieses überwiegend hepatisch eliminiert wird. Bei den schwachen Opioidanalgetika können Tramadol und Codein verabreicht werden. Bei Morphin wird bei einer GFR von  $< 30$  ml/min eine Dosisreduktion von 50 % empfohlen. Hier kann eher Fentanyl oder Buprenorphin verwendet werden, die überwiegend hepatisch zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt werden (Bodmer et al., 2013).

Die Dialysepflicht war bei Allopurinol mit 603,6 Tagen am längsten. Unsere Studie fand heraus, dass sich bei Patienten, die NSAR einnahmen, am häufigsten die Nierenfunktion wieder erholte.

Auffällig war, dass Raucher und alkoholabhängige Patienten eine längere Zeit, im Vergleich zu allen anderen Noxen, an der Dialyse verbrachten (1100 Tage im Durchschnitt). Eine Abstinenz würde sicher ein besseres Outcome versprechen. Auch das Absetzen der beschriebenen Medikamentengruppen bei Diagnose der AIN ist für das Outcome von enormer Bedeutung. Hier wäre eine prospektive Studie sinnvoll.

Bei Patienten mit immunologischen oder infektiologischen Krankheiten ist die Dialysezeit im Vergleich zu medikamentösen Auslösern viel kürzer. CMV führte in zwei von drei Fällen zur Dialysepflicht und ist somit als Risikofaktor anzusehen.

Vernarbungen der Nierenrinde und Proteinurie waren signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert (erreichten keine Remission), was auch in der Studie von Schwarz et al. (2000) beschrieben wurde. Die histologische Aktivität der AIN war mit einer Remission assoziiert, wenn akute Leukozyteninfiltrate in der Nierenbiopsie festgestellt wurden.

Steroide wurden vermehrt Patienten verabreicht, bei denen eine Verbesserung der Nierenfunktion ausblieb, obwohl das vermeintlich auslösende Agens abgesetzt wurde.

Dadurch muss das Studienergebnis zur Therapie mit Steroiden, welches keinen Nutzen sah, vorsichtig interpretiert werden, im Sinne eines "indication bias". Es erhielten vor allem Patienten Steroide, bei denen schon stärkere Nierenschädigungen aufgetreten waren und die AIN somit schwerer zu behandeln war, unabhängig von der histologischen Aktivität der AIN. Hier würde es Sinn ergeben, einen Blick auf die Leukozyteninfiltrate im Präparat zu werfen, ob die AIN floride aktiv oder schon chronisch vernarbt ist. Bei einer chronischen Vernarbung bringt eine Steroidtherapie keinen Vorteil.

---

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie bleiben weiterhin Fragen offen, wie die Therapie gestaltet werden sollte, mit speziellem Fokus auf die Histopathologie (akut vs. chronisch vernarbt), Zeitpunkt der Behandlung (wie lange sollte nach dem Absetzen des vermeintlich auslösenden Medikaments gewartet werden bzw. sollte sofort bei Verdacht auf AIN behandelt werden) und welche Dosierung der Steroide gewählt werden sollte und für wie lange. Aus der klinischen Perspektive wäre ein histopathologisches Scoring-System (vergleichbar mit "Banff" oder "Oxford"-Skalen bei anderen Erkrankungen) zur Einschätzung der entzündlichen Aktivität wünschenswert.

Bezüglich der Verabreichung der Steroide zeigte eine kürzlich veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie mit biopsiebestätigter AIN keinen Unterschied im Outcome zwischen oraler und Stoßtherapie mit Prednisolon, während einer Behandlungsdauer über 3 Wochen, gefolgt von einem Ausschleichen über ebenfalls 3 Wochen (Ramachandran et al., 2015).

Laut der Studie von Gonzalez et al. (2008) wird ein signifikanter Benefit der Steroidtherapie bei Patienten, die innerhalb von sieben Tagen nach Absetzen der auslösenden Medikation behandelt wurden, erwartet. Eine andere Studie zeigte die schlechtere Prognose für den Patienten, wenn die Steroidtherapie verzögert eingeleitet wurde und weist interessanterweise darauf hin, dass eine längere Steroidgabe (> 3 Wochen) keinen Nutzen mit sich brachte (Fernandez-Juarez G. et al., 2018).

Aufgrund der widersprüchlichen Studien und der geringen Wahrscheinlichkeit, dass in nächster Zukunft eine randomisierte kontrollierte Studie über die Therapie der AIN durchgeführt werden kann, haben wir einen Algorithmus für den klinischen Gebrauch entwickelt, für den Umgang mit der medikamentenassoziierten AIN:

- 1) Man sollte an eine AIN denken, wenn im Falle eines akuten Nierenversagens keine andere Diagnose offensichtlich ist, eine geringe Proteinurie besteht und keine Zeichen von instabilen hämodynamischen Verhältnissen oder hohem FeNa und/oder FeUrea (fraktionelle Harnstoffexkretion) bestehen. Man sollte berücksichtigen, dass viele Patienten freiverkäufliche Medikamente eigenverantwortlich einnehmen und diese nicht im Medikamentenplan aufgelistet sind. Meist erwähnen die Patienten diese auch erst bei explizitem Nachfragen.
- 2) Es sollten immer potentiell ursächliche Medikamente pausiert werden, spätestens wenn eine AIN diagnostiziert wurde. Falls es Unsicherheiten gibt, welches der Medikamente Verursacher einer AIN gewesen sein könnte und kein anderer Grund einer AIN vorliegt, empfehlen wir alle Medikamente zu pausieren. Sollten davon Medikamente lebenswichtig sein und nicht pausiert werden dürfen (z.B. Beta-Blocker für die systolische Herzinsuffizienz (HFrEF)), empfehlen wir die



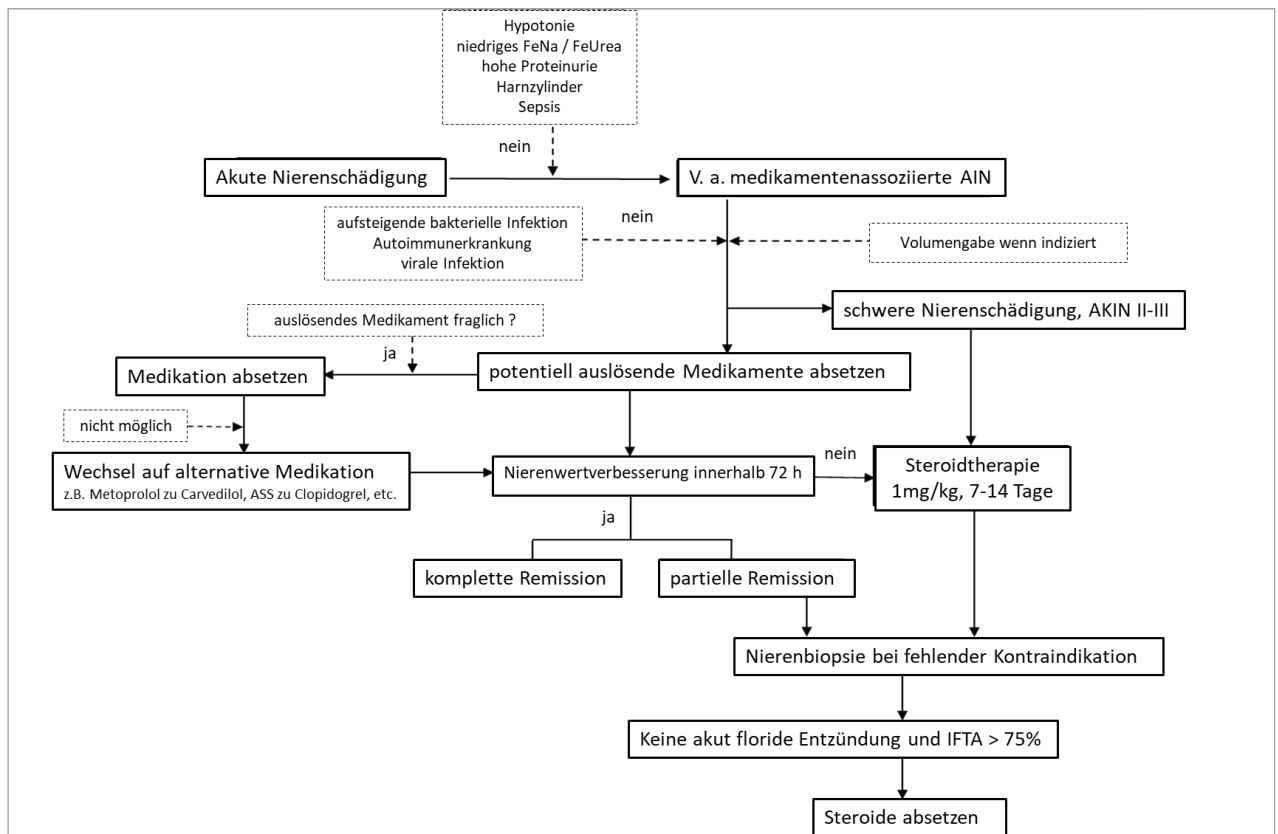
---

Umstellung innerhalb derselben Medikamentengruppe oder zu Medikamenten mit ähnlichen Wirkungen (z.B. Metoprolol zu Carvedilol, Allopurinol zu Febuxostat, ASS zu Clopidogrel etc.).

- 3) Reagieren die Nieren nicht auf Volumensubstitution (falls indiziert) und das Urinsediment zeigt keine Zeichen einer ATN (akute Tubulusnekrose), sollte bei Abwesenheit von Kontraindikationen eine histologische Diagnosesicherung mittels Nierenbiopsie erfolgen.
- 4) Nur, wenn eine Nierenbiopsie aufgrund von Kontraindikationen oder innerhalb von 5 Tagen nicht durchgeführt werden kann, sollte man unverzüglich mit der Gabe von Steroiden beginnen, vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen für solch eine immunsuppressive Therapie und der Verdacht auf eine AIN ist groß.
- 5) Wir empfehlen die Therapie mit einer Startdosis von 1mg/kg KG Prednisolon oral (maximal 80 mg/Tag) mit einer eingeschränkten Dauer von 2 Wochen, um Nebenwirkungen zu minimieren, die i.v.-Stoßtherapie mit Methylprednisolon wird nicht empfohlen
- 6) Bei einem chronischen Geschehen mit geringer oder gar keiner akuten Entzündungsaktivität in der Nierenbiopsie und dementsprechend hohem IFTA-Score (> 75 %), empfehlen wir zwar die vermeintlich auslösende Medikation zu beenden, jedoch keine Steroidtherapie einzuleiten, da dies zu keinem Benefit führen würde.

Dieser Algorithmus ist von uns aufgestellt worden, um dabei zu helfen, eine weltweit akzeptierte Richtlinie zur Therapie der AIN zu entwickeln.

Vorschlag für einen Algorithmus für den klinischen Gebrauch bei Verdacht auf AIN:



**Abbildung 15: Algorithmus bei Verdacht auf eine AIN**

Aufgrund des Aufbaus hat die Studie auch diverse Schwächen. Wie alle Studien über AIN, untersucht auch diese Arbeit retrospektiv Risikofaktoren und Therapie der AIN. Bei so einem Ansatz kann keine hochgradige klinische Evidenz erreicht werden, besonders die Aussage über die Nützlichkeit der Steroidtherapie ist eingeschränkt.

Weil unsere Studie ergeben hat, dass Steroide keinen zusätzlichen Nutzen bringen und sich dieses Ergebnis auch mit anderen Studien gleicht, sehen wir hier einen dringlichen Bedarf, eine multizentrische, randomisierte Studie durchzuführen, um die Wirksamkeit der Therapie zu verifizieren.

Obwohl wir einige disproportionale Verteilungen zwischen Risikofaktoren und potentiellen Noxen wie z.B. NSAR gefunden haben, ist die Bewertung der Zusammenhänge doch schwer, bei einer sehr niedrigen Inzidenz trotz einer Zeitspanne des Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren. Deshalb ist es wichtig eine Studie aufzubauen, die auf ein strukturiertes Register von Symptomen und histologischen Eigenschaften in einer befriedigenden Anzahl von Patienten ( $n > 300$ ) zurückgreifen kann.

Aufgrund unserer Erkenntnis, dass die Vernarbungen und AIN-Aktivität (Aktivität der Infiltrate) das Outcome beeinflussen, wollen wir die perspektivische Nutzung eines histologischen Punktesystems für die quantitative Beschreibung der interstitiellen Befunde anregen.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend präsentieren wir eine Beobachtungsstudie, die klinische Symptome, histologische Eigenschaften, Therapie und Outcome der AIN in einem Nierencenter über einen Zeitraum von 20 Jahren evaluiert.

Wir fanden heraus, dass Proteinurie, Narben in der Nierenrinde und die Aktivität der Entzündung die signifikanten prognostischen Faktoren sind. Die Therapie mit Steroiden brachte keinen Nutzen und die Art der auslösenden Noxe hatte keine Assoziation mit dem Outcome. Es zeigte sich für NSAR ( $p = 0,04$ ), Amlodipin ( $p = 0,03$ ) und für das Rauchen ( $p = 0,01$ ) ein signifikanter Zusammenhang zur Dialysehäufigkeit.

Für Statine ( $p = 0,05$ ), Amlodipin ( $p = 0,05$ ) und Alkoholabusus ( $p = 0,03$ ) zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zur Dialysezeit in Tagen.

Die Relevanz dieser Studie beruht darauf, dass 15-27 % der akuten Nierenversagen auf eine akute interstitielle Nephritis zurückzuführen sind, die bei rechtzeitigem Erkennen reversibel ist und somit eine renale Ersatztherapie abwendbar ist. Das Erkennen der potentiellen Noxe ist auch deshalb enorm wichtig, da es bei Reexposition zu einem regelhaften Rezidiv kommt, im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion.

Bei Nichtabsetzen der Noxe droht außerdem die Chronifizierung der interstitiellen Nephritis mit narbiger Umbildung und Sklerosierung des Nierengewebes, mit schlussendlicher Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und damit lebenslanger Einschränkung der Lebensqualität. Mit einer Anpassung der Lebensgewohnheiten im Sinne einer Abstinenz zu Nikotin und Alkohol und einer optimalen Blutdruckeinstellung kann der Patient zusätzlich zu einer besseren Prognose beitragen.

---

## 7 Literatur

Appel GB (2008) The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. In: *Kidney international* 73 (8), S. 905–907. DOI: 10.1038/ki.2008.53 and A decade of penicillin related acute interstitial nephritis- more questions than answers. *Clinical Nephrology*; 13: 151-154

Baker, Richard J; Pusey, Charles D (2004) The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19 (1), S. 8–11

Baldwin DS; Levine BB; McCluskey RT; Gallo GR (1968) Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. In: *The New England journal of medicine* 279 (23), S. 1245–1252. DOI: 10.1056/NEJM196812052792302

Bhaumik SK, Kher V, Arora P (1996) Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure Journal*; 18: 97-104

Bodmer M, Haschke M, Dickenmann M (2013) Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz; *Schweizer Medizin Forum*; 13(04):64-69 aus dem Internet abgerufen am 12.05.2016 unter <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/04/de/smf-01388.pdf>

Bomback, Andrew S; Markowitz, Glen S (2013) Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (1), S. 16–18. DOI: 10.1093/ndt/gfs318

Buttgereit F, Straub RH, Wehling M et al. (2004) Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*; 50: 3408–3417

Buysen JG; Houthoff HJ; Krediet RT; Arisz L (1990): Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 5 (2), S. 94–99

Clarkson, Michael R; Giblin, Louise; O'Connell, Fionnuala P; O'Kelly, Patrick; Walshe, Joseph J; Conlon, Peter et al. (2004): Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19 (11), S. 2778–2783. DOI: 10.1093/ndt/gfh485

Corwin HL, Bray RA, Haber MH (1989) The detection and interpretation of urinary eosinophils. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*;113:1256–8

D'Agati VD, Theise ND, Pirani CL et al. (1989) Interstitial nephritis related to nonsteroidal anti-inflammatory agents and beta-lactam antibiotics: a comparative study of the interstitial infiltrates using monoclonal antibodies. *Modern Pathology*; 2: 390-396

- Fahr F (2016) Zeitliche und räumliche Analyse histomorphologischer Befunde aus Eigennierenbiopsien im Raum Leipzig über einen Zeitraum von 20 Jahren (Dissertation). Leipzig: Universität
- Fernandez-Juarez G et al. (2018), Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 13(12):1851-1858
- Frei U, Schober-Halstenberg HJ (2008): Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, QuaSi-Niere gGmbH
- Gariani, Karim; Seigneux, Sophie de; Moll, Solange (2014): Acute interstitial nephritis after treatment with liraglutide. In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 63 (2), S. 347. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.10.057
- Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC et al. (2006) Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 4: 597-604
- Goicoechea M; Rivera F; López-Gómez JM (2013): Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (1), S. 112–115. DOI: 10.1093/ndt/gfs143
- González E; Gutiérrez E; Galeano C; Chevia C; Sequera P de; Bernis C et al. (2008): Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. In: *Kidney International* 73 (8), S. 940–946. DOI: 10.1038/sj.ki.5002776
- Gupta, Monica; Cruz, Sanjay D; Nada, Ritambhara; Aggarwal, Purnima (2013): Aceclofenac-induced acute tubulointerstitial nephritis in a patient with diabetes. In: *BMJ case reports*. DOI: 10.1136/bcr-2013-009217
- Harmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH et al. (2007) Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol*; 64: 819–823
- He, Liyu; Peng, Youming; Fu, Xiao; Chen, Xiaogang; Liu, Hong (2013): Dibenzodiazepine derivative quetiapine- and olanzapine-induced chronic interstitial nephritis. In: *Renal Failure Journal* 35 (5), S. 657–659. DOI: 10.3109/0886022X.2013.780615
- Itano, Seiji; Nagayama, Ikue; Yamaguchi, Yoshito; Mori, Daisuke; Imakita, Natsuko; Takeji, Masanobu; Yamauchi, Atsushi (2013): A case of drug-induced granulomatous interstitial nephritis during the long course of Crohn's disease. In: *Nihon Jinzo Gakkai shi* 55 (2), S. 167–171
- Jahnukainen, Timo; Saarela, Ville; Arikoski, Pekka; Ylinen, Elisa; Rönholm, Kai; Ala-Houhala, Marja; Nuutinen, Matti (2013): Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children. In: *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 28 (8), S. 1253–1260. DOI: 10.1007/s00467-013-2476-x
- Kaye WA, Passero MA, Solomon RJ et al. (1983) Cimetidine-induced interstitial nephritis with response to prednisone therapy. *Archives of Internal Medicine*; 143:811-812

- 
- Keller, Christine; Geberth, Steffen (2007): Praxis der Nephrologie (German Edition). Dordrecht: Springer. Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=417808>, aufgerufen am 13.05.2016
- Klepser DG, Collier DS, Cochran GL (2013) Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study, *BMC Nephrology*; 14: 150
- Korbet SM, Gashti CN, Evans JK et al. (2018) Risk of percutaneous renal biopsy of native kidneys in the evaluation of acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal*; 11: 610–615
- Koselj M, Kveder R, Bren AF et al. (1993) Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure Journal*; 15: 69–72
- Kuhlmann, Ulrich; Walb, Dieter; Hoyer, Joachim (2015) Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. 6., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme
- Laberke, HG (1980a) Treatment of acute interstitial nephritis. In: *Klinische Wochenschrift* 58 (10), S. 531–532
- Laberke HG, Bohle A (1980b) Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clinical Nephrology*; 14: 263–73
- Lanza L, Scudeletti M, Puppo F et al. (2007) Prednisone increases apoptosis in in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology*; 103: 482
- Lees JS, McQuarrie EP, Mackinnon B (2018) Renal biopsy: it is time for pragmatism and consensus. *Clinical Kidney Journal*; 11: 605–609
- Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW et al. (2012) Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 21: 1155-1172
- Leven C et al. (2014), Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units, *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 43, no. 11, pp. e369-376
- Linton AL, Clark WF, Driedger AA et al. (1980) Acute interstitial nephritis due to drugs: review. *Annals of Internal Medicine*; 93: 735-741
- Mignon F, Mery JP, Mougnot B et al. (1984) Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp*; 13: 219–245
- Mirabella M, Taramasso L, Nicolini LA et al. (2018) Successful recovery of associated interstitial nephritis and focal segmental glomerulosclerosis in patients with HCV and HIV treated with Hlsofusbuvir and daclatasvir and revision of literature. *Clinical Nephrology Case Studies*; 6: 31-35

- 
- Muriithi, Angela K; Leung, Nelson; Valeri, Anthony M; Cornell, Lynn D; Sethi, Sanjeev; Fidler, Mary E; Nasr, Samih H (2014): Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. In: *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 64 (4), S. 558–566. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. (2015) Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney International*; 87: 458–464
- Murray KM, Keane WR (1992) Antibiotika Review of drug-induced acute interstitial nephritis. *Pharmacotherapy*; 12: 462-467
- Orth, Stephan; Nowicki, Michal; Wiecek, Andrzej; Ritz, Eberhard (1993): Nephroprotective Effect of ACE Inhibitors. In: *Drugs* 46 (Supplement 2), S. 189–196. DOI: 10.2165/00003495-199300462-00029
- Orth, Stephan R; Schroeder, Torsten; Ritz, Eberhard; Ferrari, Paolo (2005): Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (11), S. 2414–2419. DOI: 10.1093/ndt/gfi022
- Perazella, Mark A; Markowitz, Glen S (2010): Drug-induced acute interstitial nephritis. In: *Nature reviews. Nephrology* 6 (8), S. 461–470. DOI: 10.1038/nrneph.2010.71
- Perazella MA (2014) Diagnosing drug-induced AIN in the hospitalized patient: a challenge for the clinician. *Clinical Nephrology*; 81: 381–388
- Pommer W, Offermann G, Schultze G et al. (2008) Acute interstitial nephritis caused by drugs. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 108: 783-788
- Porile JL; Bakris GL; Garella S (1990): Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. In: *Journal of Clinical Pharmacology* 30 (5), S. 468–475
- Praga, Manuel; González, Ester (2010): Acute interstitial nephritis. In: *Kidney international* 77 (11), S. 956–961. DOI: 10.1038/ki.2010.89
- Preddie, Dean C; Markowitz, Glen S; Radhakrishnan, Jai; Nickolas, Thomas L; D'Agati, Vivette D; Schwimmer, Joshua A et al. (2006): Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 1 (4), S. 718–722. DOI: 10.2215/CJN.01711105
- Predecki et al. (2017) Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids, *Clinical Kidney Journal*, vol. 10, no. 2, 233–239
- Ramachandran K, Kumar R, Nada V, Jha K L, Gupta and H S Kohli (2015) Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens., *Indian Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 5, pp. 281–286



---

Raza, Muhammad N; Hadid, Muhammad; Keen, Charles E; Bingham, Coralie; Salmon, Andrew H J (2012): Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. In: *Nephrology* (Carlton, Vic.) 17 (8), S. 748–753. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01648.x

Risler, Teut; Kühn, Karlwilhelm (2008): *Facharzt Nephrologie*. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer (Facharzt) Online verfügbar unter: <http://www.doctorconsult.de/books/linkTo?type=bookHome&isbn=978-3-437-23900-7&eid=4-u1.0-B978-3-437-23900-7.X5001-9--TOP>, abgerufen am 02.06.2015

Rodriguez-Perez JC, Cruz-Alamo M, Perez-Aciego P et al. (1995) Clinical and immune aspects of idiopathic acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *American Journal of Nephrology*; 15: 386-391

Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A et al. (2013) Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian Journal of Nephrology*; 23: 304-307

Schwarz A; Krause PH; Kunzendorf U; Keller F; Distler A (2000): The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. In: *Clinical Nephrology* 54 (3), S. 179–190

Sierra F, Suarez M, Rey M et al. (2007) Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 26: 545-553

Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H et al. (2006) Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology* (Carlton); 11: 381–385

Smith WR; Neill J; Cushman WC; Butkus DE (1989): Captopril-associated acute interstitial nephritis. In: *American Journal of Nephrology* 9 (3), S. 230–235

Tøndel C, Vikse BE, Bostad L et al. (2012) Percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*; 7: 1591–1597

Valluri et al. (2015) Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland, *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 108, no. 7, pp. 527–532

Vivante, Asaf; Golan, Eliezer; Tzur, Dorit; Leiba, Adi; Tirosh, Amir; Skorecki, Karl; Calderon-Margalit, Ronit (2012): Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. In: *Archives of Internal Medicine* 172 (21), S. 1644–1650. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.85.

von Wattenwyl T, Sandoz P (2003) Akute interstitielle Nephritiden, *Schweizer Medizinisches Forum*; 03(38):891-897, aus dem Internet abgerufen am 12.5.16 unter <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2003/2003-38/2003-38-364.pdf>

Weber U, Pichler W (2003) Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien: *Schweizer Medizin Forum*;15:357–61

---

Webster JC, Huber RM, Hanson RL et al. (2002) Dexamethasone and tumor necrosis factor-alpha act together to induce the cellular inhibitor of apoptosis-2 gene and prevent apoptosis in a variety of cell types. *Endocrinology*; 143: 3866

Woodroffe AJ, Weldon M, Meadows R et al. (1975) Acute interstitial nephritis following ampicillin hypersensitivity. *The Medical Journal of Australia*; 1: 65-68

Xie Y, et al. (2016) Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 27, no. 10, 2016, pp. 3153–3163

---

## 8 Thesen

1. Die AIN ist eine ernst zu nehmende Erkrankung mit zunehmender Inzidenz, die zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führen kann. Sie kann bei Nichterkennen des auslösenden Agens von einer akuten in eine chronische Form übergehen, mit der Notwendigkeit einer lebenslangen Dialysepflicht.
2. Die Auslöser einer AIN sind vielfältig und variieren im Laufe der Zeit. Neue Medikamentengruppen kommen hinzu und andere fallen weg. Auch Umweltgifte und Noxen, wie z.B. Nikotin, können das Outcome verschlechtern. Die führenden auslösenden Medikamente in unserer Studie sind:
  1. Protonenpumpeninhibitoren
  2. NSAR
  3. AllopurinolInfektiologische/immunologische Auslöser sind seltener und führen meist zu einer nur kurzen Zeit an der Dialyse im Vergleich zu medikamentösen Auslösern.
3. Die einzige beweisende Diagnostik bleibt die Nierenbiopsie. Extrarenale Symptome wie Fieber oder ein Exanthem zeigen nur wenige Patienten. Verschiedene Laborparameter des Blutes oder Urins geben Anhalt, sind aber nicht spezifisch genug.
4. Die histologische Aktivität der AIN, sowie Vernarbungen, haben Auswirkungen auf das Outcome und bestimmen somit die Prognose. Werden vermehrt akute Leukozyteninfiltrate in der Nierenbiopsie festgestellt und fehlen Vernarbungen, wird eher eine Remission erreicht. Eine AIN, ausgelöst durch NSAR, zeigt vermehrt akute Leukozyteninfiltrate und ist daher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, eine Remission zu erreichen.
5. Eine nephrotische Proteinurie führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit dialysepflichtig zu werden.
6. Rauchen und Alkoholabusus, sowie ein schlecht eingestellter Hypertonus, führen zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit dialysepflichtig zu werden oder länger zu bleiben.
7. Wichtigste Therapie bleibt das Absetzen der potentiell auslösenden Noxe. Eine Steroidtherapie erhöht nicht die Wahrscheinlichkeit eine Remission zu erreichen.

**Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer, als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet oder direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

---

Ort, Datum, Unterschrift

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich versichere, dass von mir, Jennifer Schliecker, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Beige für das Überlassen des Themas der vorliegenden Dissertation und für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung, sowie für die Unterstützung bei der Realisierung und Auswertung der Ergebnisse der Arbeit. Besonders gefreut hat mich die Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Wendt, der die Arbeit mit seinem immensen Wissen vorangetrieben hat, sodass die Studie im „Clinical Kidney Journey“ publiziert werden konnte. Des Weiteren möchte ich noch meiner Familie danken, insbesondere meinem Mann, der unsere Tochter während meiner wissenschaftlichen Arbeitszeit behütete. Außerdem möchte ich noch Tobias Krol und Rüdiger Harzer danken für ihre Unterstützung bei Fragen zu Statistik und Layout.