



DR. NICLAS DETELS
MVZ DAVITA
SALZGITTER-SEESSEN

Interstitielle Nephritis: Symptome, Ursachen, Therapie

Eine **INTERSTITIELLE NEPHRITIS** kann viele Auslöser haben und sehr unterschiedliche klinische Verläufe zeigen: vom akuten Nierenversagen bis zum langsam chronisch verlaufenden stetigen Nierenfunktionsverlust. Wichtig ist es, überhaupt an eine interstitielle Nephritis zu denken.

LERNZIELE:

- Wie lässt sich die akute von der chronischen interstitiellen Nephritis unterscheiden?
- Welcher sonografische Befund passt am ehesten zu einer akuten interstitiellen Nephritis?
- Wie häufig stellt sich in der Nierenbiopsie bei akutem Nierenversagen eine interstitielle Nephritis heraus?
- Welche unerwünschte Nebenwirkung löst eine Langzeittherapie mit Lithium im Körper aus?
- Ab welchem Kreatininwert sollte eine Lithium-Therapie überdacht werden und ab welchem Wert abgesetzt?
- Welche Ursache hat die sogenannte Balkan-Nephritis?

ERKLÄRUNG

Akute interstitielle Nephritis:

Es werden akute von chronischen interstitiellen Nephritiden unterschieden.

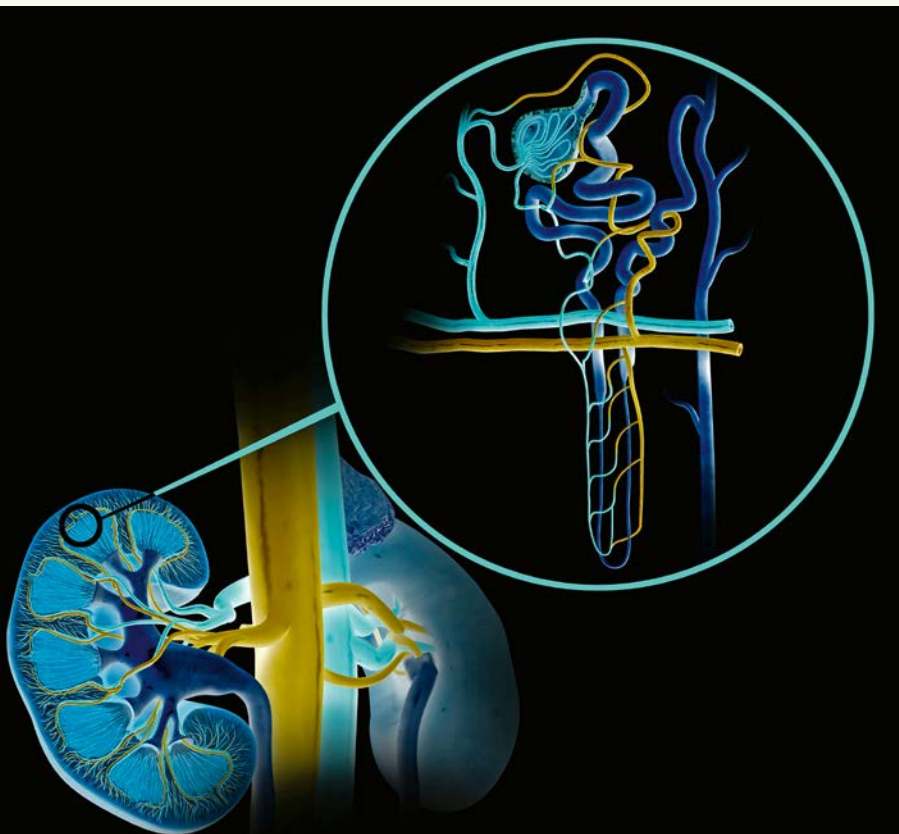
Die akute Form ist für ca. 15 – 27 % aller nephrologisch gesicherten akuten Nierenversagen verantwortlich. Die meisten Verläufe sind spontan reversibel.

Die akute interstitielle Nephritis geht meist mit einem raschen Nierenfunktionsverlust einher. Die Ursache hierfür ist ein im Interstitium und an den Tubuli ablaufender entzündlicher Prozess. Dieser Prozess ist meist assoziiert mit den klinischen Zeichen einer Hypersensitivitätsreaktion [1].

Für über 75 % der akuten interstitiellen Nephritiden sind Medikamente verantwortlich.

Mögliche Ursachen einer akuten interstitiellen Nephritis:

- Penicillinderivate, Cotrimoxazol und andere Sulfonamide
- Vancomycin, Aciclovir, Thiazide, Furosemid, NSAR, Valproinsäure, Carbamazepin
- Alluporinol, Rosuvastin, Protonenpumpeninhibitoren, Chemotherapeutika, Vancomycin, Thiazide u. a.



- 5 – 10 % werden durch Infektionen von z. B. Salmonellen, Legionellen, Streptokokken, HIV und Hantavirus u. a. verursacht.
- 10 – 15 % entfallen auf Systemerkrankungen, wie z. B. Sarkoidose, Sjögren-Syndrom oder Lupus erythematoses.
- 5 – 10 % sind idiopathisch, hier ist u. a. das TINU-Syndrom zu nennen [1].
- Auch ein Malignom im Sinne einer Leukämie oder Lymphom kann für eine interstitielle Nephritis verantwortlich sein. Dieses ist jedoch nur selten der Fall [1].

Klinik der akuten interstitiellen Nephritis

Die Klinik der akuten interstitiellen Nephritis kann mit einem oligurischen wie auch nicht oligurischen akuten Nierenversagen bei entsprechender Medikamentenexposition einhergehen.

Eine Hypersensitivitätsreaktion kann klinisch mit Symptomen wie Fieber, Exanthenen, Arthralgien einhergehen.

Laborchemisch sind eine Eosinophilie und eine IgE-Erhöhung u. a. kennzeichnend.

Des Weiteren kann es zum Fanconi-Syndrom, einer renal tubulären Azidose und Elektrolytungleichungen bei Störung der Tubulifunktion kommen [1].

In den meisten Fällen der medikamentös induzierten interstitiellen Nephritis mit akutem Nierenversagen geht die Medikamenteneinnahme dem Ereignis etwa zwei bis drei Wochen voraus [3]. Nach dem Absetzen oder Entfernen der Noxe tritt eine Reversibilität des Nierenversagens mit Besserung der Nierenfunktion in 70 % der Fälle ein [1].



KOMMENTAR

Es sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass jede Medikamentenindikation bezüglich der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen für den Patienten hinsichtlich des Nutzens versus Risikos sorgfältig abgewogen werden muss! Dieses gerät im klinischen Alltag oft in Vergessenheit, sollte aber immer beachtet werden. Es empfiehlt sich, von Zeit zu Zeit alle verordneten Medikamente bezüglich ihrer Indikation kritisch zu hinterfragen und sie gegebenenfalls abzusetzen.

Diagnostik:

Die Urinuntersuchung weist meist eine Leukozyturie mit Eosinophilie und eine Mikrohämaturie mit subnephrotischer Proteinurie auf. Sonografisch können vergrößerte Nieren mit inhomogenem Parenchymsaum auftreten.

Histologischer Befund der Nierenbiopsie:

Es finden sich lymphozytäre interstitielle Infiltrate mit Eosinophilen, Makrophagen und Plasmazellen. Typisch ist zudem ein begleitendes interstitielles Ödem. Des Weiteren können interstitielle Granulome bei Medikamenten-assoziierten Fällen sowie auch bei entsprechenden Grunderkrankungen wie z. B. Sarkoidose auftreten.

Chronische interstitielle Nephritis

Die chronische interstitielle Nephritis ist histologisch durch eine fortschreitende Vernarbung des tubulären Interstitiums gekennzeichnet.

Histologisch zeigt sich ein Bild einer gleichförmigen Tubulustrophie mit Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten sowie interstitieller Fibrose.

Zusätzlich zu den bekannten Ursachen einer chronisch interstitiellen Nephritis, die unten aufgeführt sind, gehören ebenfalls Glomerulonephritiden, eine diabetische Nephropathie oder hypertensive Nephropathie sowie familiäre Zystennieren, welche zu einer tubulären interstitiellen Veränderung führen.

Mögliche Ursachen einer chronischen interstitiellen Nephritis:

- Analgetikanephropathie
- Balkan-Nephropathie durch Aristolochiasäuren aus den Samen der auf dem Balkan verbreiteten Pflanze „Gewöhnlicher Osterluzei“ (Aristolochia)
- Autoimmunerkrankung im Rahmen von einem SLE, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose u. a.
- Sichelzelnephropathie
- Lithiumtherapie
- Schwermetalle, z. B. Blei und Cadmium
- Sonstiges: Strahlung, Medikamente
- idiopathisch
- vesikoureteraler Reflux unter Refluxnephropathie
- chronische Obstruktion
- Elektrolytstörung: Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- chronische Uratnephropathie

Ein Übergang von einer akuten in eine chronische interstitielle Nephritis ist möglich. Eine Teilreversibilität ist ebenfalls möglich.

Diagnostik:

Sonografisch kann eine chronisch interstitielle Nephritis mit einer Schrumpfniere einhergehen.

Im Urinsediment finden sich typischerweise tubuläre Epithelzellenzylinder und eine Leukozyturie. In der Urinelektrophorese zeigt sich meist eine niedermolekulare Eiweißausscheidung sowie eine Glukosurie.

Pathogenese:

In der Frühphase wird eine durch die Noxen ausgelöste Proliferation der Tubulusepithelzellen mit Dilatation der Tubuli und Zylinderbildung induziert. Im Anschluss tritt eine interstitielle Kollagenvermehrung auf und es kommt zu fokalen Verlusten der peritubulären Kapillaren. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Verdickung der tubulären Basalmembran und einer Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten. Dieses mündet in einem interstitiellen Vernarbungsprozess.

Differenzialdiagnostisch ist die chronische interstitielle Nephritis schwer abzugrenzen gegenüber einer Nephrosklerose, einer diabetischen Nephropathie oder anderen chronischen Glomerulonephritiden.

Histologie:

Histologisch zeigt sich ein Bild einer gleichförmigen Tubulusatrophie mit Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten sowie interstitieller Fibrose.



KOMMENTAR

Zur Ursachenabklärung ist vor allem eine genaue Anamnese mittels Frage nach hereditären Ursachen, Umweltfaktoren, Familienanamnese, Berufsanamnese, Herkunft und sonstigen Therapien indiziert [1].

FALL 1

Die initiale stationäre Einweisung der 73-jährigen Patientin erfolgte ins städtische Klinikum in die Abteilung der Gastroenterologie aufgrund einer unklaren Anämie.

In diesem Rahmen wurde eine umfangreiche Diagnostik bezüglich möglicher Blutungsquellen durchgeführt. Ein IFOB-Test war zuvor negativ. Anamnestisch wurden Fieber, Dysurie oder Hinweis auf einen Infekt von der Patientin verneint. Herz und Lunge waren auskultatorisch unauffällig. Im Rahmen der umfangreichen gastroenterologischen Diagnostik bezüglich der Anämie fiel neben unklaren Zysten im Pankreaskopf und -corpus, einer Typ-B-Gastritis und einer unklaren submukösen Raumforderung im präpylorischen Antrum ein akutes Nierenversagen unklarer Genese auf. Hieraufhin wurde ein nephrologisches Konsil durchgeführt.

Nephrologisches Konsil:

Hier wurde die Diagnose eines akuten Nierenversagens AKIN 3 bei V.a. chronische Niereninsuffizienz bei diabetischer/hypertensiver Nephropathie gestellt.

Zudem bestand eine metabolische Azidose und eine begleitende Hyperkaliämie.

Des Weiteren bestand eine normochrome normozytäre Anämie.

Eine Pankreasraumforderung wurde bereits endosonografisch abgeklärt.

Die nephrologische Empfehlung lautet:

Täglich die Retentionsparameter bestimmen, zusätzlich die Elektrolyte, das Gewicht und eine Bilanzierung durchführen. Zusätzlich sollte eine vorsichtige Volumengabe erfolgen.

Zur Pufferung der metabolischen Azidose Bicarbonat 3 x 1 und kaliumarme Kost.

Aufgrund von hypertensiven Blutdruckwerten wurde die antihypertensive Medikation mittels Amlodipin intensiviert.

Diagnosen:

1. Akutes Nierenversagen AKIN 3, V.a. diabetische/hypertensive Nephropathie
2. Diabetes mellitus Typ 2
3. Hypertonie
4. Adipositas
5. Hypothyreose

Kenngröße	Maßeinheit	Laborparameter	Referenzbereich
Kreatinin	mg/dl	4,3	0,67 – 1,18
eGFR nach CKD-EPI	ml/min	9,7	70 – 200
Kalium	mmol/l	3,9	3,5 – 5,1
Hämoglobin	g/dl	7,4	14 – 18

Venöse BGA:

pH venös: aktuell 7,27; Normwert 7,35 – 7,43

HCO₃ venös: aktuell 17,9 mmol/l; Normwert 24 – 28 mmol/l

Base-Excess venös: -8,9 mmol/l; Normwert ±2 mmol/l

Medikation bei Entlassung

Carvedilol 50 mg	1 - 0 - 0
Ramipril 5 mg	pausiert

Simvastatin 20 mg 1 - 0 - 0
 Metformin 500 mg abgesetzt

Neu:

Amlodipin 5 mg 1 - 0 - 0
 Nephrotrans 1.000 mg 1 - 1 - 1
 Amoxicillin 1.000 mg für 14 Tage: 1 - 0 - 1
 Klacid 500 mg für 14 Tage: 1 - 0 - 1
 Metronidazol 500 mg für 14 Tage: 1 - 0 - 1
 Pantoprazol 40 mg für 6 Wochen, dann
 Step-down: 1 - 0 - 1
 Folsäure 5 mg 1 - 0 - 0

Epikrise

Unter der vorsichtigen Gabe von Volumen sank das Kreatinin von 4,3 mg auf 3,7 mg/dl. Aufgrund des nephrologischen Konsils wurde die medikamentöse Therapie angepasst. Die abgenommenen ANA und ANCA waren negativ.

In der weiteren diagnostischen Abklärung bezüglich der Anämie zeigte sich abdominalsonografisch eine Raumforderung im Pankreaskopfbereich. Eine Abklärung mittels Endosonografie wurde durchgeführt. In der Endosonografie zeigte sich in Pankreaskopf sowie -corpus je eine Zyste (10 mm und 5 mm Durchmesser). Bei fehlenden worrisome features wurde eine transkutane sonografische Kontrolle in 3 Monaten ambulant empfohlen. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine gute Ausscheidung. In der durchgeführten ÖGD konnte eine Typ-B-Gastritis dokumentiert werden. Der HP-Schnelltest ergab einen positiven Befund. Hier wurde eine Quadruple-Eradikationstherapie eingeleitet. Nebenbefundlich wurde eine unklare submuköse Raumforderung im präpylorischen Antrum festgestellt. Eine Verlaufskontrolle der submukösen Raumforderung im Antrum wurde in 3 - 6 Monaten empfohlen.

Bei ausgeprägter normochrom normozytärer Anämie fiel ebenfalls ein ausgeprägter Folsäuremangel auf. Hier wurde eine entsprechende Substitution begonnen. Eine gynäkologische Blutungsquelle konnte konsiliarisch ausgeschlossen werden. Die Patientin konnte in stabilem Allgemeinzustand entlassen werden.

Es wurde ein zeitnaher ambulanter nephrologischer Vorstellungstermin vereinbart.

Nephrologische Ambulanz
Anamnese:

Die Vorstellung der Patientin in der nephrologischen Ambulanz erfolgte unmittelbar nach der Entlassung aus der gastroenterologischen Abteilung des Klinikums. Hier war sie, wie oben beschrieben, aufgrund einer normochrom normozytären Anämie in stationärer Behandlung. Im Rahmen dieses Aufenthaltes wurde die Verdachtsdiagnose akutes Nierenversagen AKIN 3 bei einer chronischen Nierenerkrankung im Rahmen einer hypertensiven/diabetischen Nephropathie gestellt. Zusätzlich bestand eine schwere metabolische Azidose und Hyperkaliämie. Weiterhin berichtete die Patientin über ein akutes Nierenversagen vor ca. 2 Monaten, weshalb sie bereits stationär behandelt wurde. Zuvor hätte sie noch eine normale Nierenfunktion laut ihrer Hausärztin gehabt. Aufgrund dieses Nierenversagens wurde die Patientin damals stationär in die städtische Klinik eingewiesen. Hier wies sie laut Entlassungsbrief der Klinik initial ein Kreatinin von über 6 mg/dl auf.

Sie verneinte damals, jegliche Form einer Urämiesymptomatik wie Pruritus, Nausea oder Verdauungsstörungen gehabt zu haben. Das Hautkolorit wäre gelb-gräulich gewesen und der Hydratationszustand wurde als ausreichend beschrieben. Eine Verlegung in eine nephrologische Fachabteilung mit entsprechender diagnostischer Abklärung des akuten Nierenversagens erfolgte nicht.

Unter der Gabe von Volumen zeigte sich damals eine rasche Regredienz des akuten Nierenversagens.

Es wurde erstmals die Nebendiagnose einer Pankreasraumforderung gestellt und endosonografisch abgeklärt. Hier sind weitere Verlaufskontrollen indiziert.

Die Patientin berichtet darüber, dass sie nach einem Zahnarztbesuch bei Inappetenz und mangelnder Volumenaufnahme in kurzer Zeit massiv an Gewicht verloren hätte, ca. 20 kg in etwa 3 Monaten.

Aktuell berichtet sie nicht über Symptome, im Besonderen keine Dyspnoe, keine peripheren Ödeme, keine urämischen Symptome und keine Angina-Pectoris-Symptomatik.

Die Familienanamnese ist nicht bekannt. Sie ist verwitwet und hat keine eigenen Kinder. In der persönlichen Anamnese gibt sie weder einen Nikotin- noch einen Alkoholabusus an. Keine nephrotoxischen Substanzen, insbesondere keine NSAID auch keine NSAID-Salben, keine Computertomografie mit Kontrastmittel in letzter Zeit und auch keine anderen Kontrastmitteluntersuchungen. Von Beruf war die Patientin Arbeiterin, hier kam sie mit Klebstoffen in Verbindung, keine Blutprodukte und keine HIV- oder Hepatitisansteckung bekannt.

In der Systemanamnese gibt sie einen massiven Gewichtsverlust seit 3 Monaten an. Z.n. Grauer-Star-Operation. Der

sporadisch gemessene Blutdruck liegt bei 117/68 mmHg, Beinödeme, Nykturie 3-mal in der Nacht, sonst unauffällige Miktion und Stuhlgang, keine anamnestischen Hinweise für eine Vaskulitis und keine Medikamentenallergie bekannt.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Patientin in gutem AZ und adipöser EZ, Größe 157 cm, Gewicht 72,7 kg, BMI 30,18 kg/m²
 Blutdruck am linken Oberarm gemessen im Sitzen 131/63 mmHg, Puls 62/min,
 Blutdruck am rechten Oberarm gemessen im Sitzen 124/69 mmHg,
 Blutdruck am rechten Oberarm gemessen im Stehen 117/68 mmHg, Puls 68/min.
 SpO₂ ohne Sauerstoff 98 %. Unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund.

Nierensonografie:

Beurteilung: eingeschränkte Untersuchungsbedingungen bei abd. Adipositas und Darmgasüberlagerung. Altersentsprechende Nieren, keine Zysten, kein Harnaufstau bds. Keine Raumforderung.

Diagnose:

Altersentsprechende normale Nieren.

Abgeleitete Konsequenz:

Keine weitere Diagnostik vonnöten.

Nierenfunktion:

GFR nach CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C: 11,7 ml/min/1,73 m²

Beurteilung:

Die Nierenfunktion ist mit einer eGFR von 11,7 ml/min/1,73 m² anhand des Cystatin C/ Kreatinins schwer eingeschränkt im terminalen Bereich. Das Kreatinin zeigte sich begleitend bei 4,26 mg/dl.

Die Nierenvorwerte vor 6 Monaten zeigten noch eine normale Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 0,6 mg/dl bei einer eGFR von 92 ml/min nach CKD-EPI. Vor 4 Monaten zeigte sich ebenfalls noch eine normale Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 0,7 mg/l und einer eGFR nach CKD-EPI von 87 ml/min/KÖF.

In der Folge konnte 2 Monate später ein akutes Nierenversagen mit einem Kreatinin von 6,6 mg/dl bei einer eGFR von 6 ml/min/KÖF diagnostiziert werden. Die aktuellen Nierenwerte befinden sich weiterhin im terminalen Bereich.

In der Urindiagnostik konnten eine signifikante Proteinurie sowie Mikroalbuminurie diagnostiziert werden.

Der U-Status wie auch das Urinsediment zeigten keine Pathologien.

Sonografisch waren die Nieren altersentsprechend unauffällig.

In der BGA zeigte sich eine schwere metabolische Azidose, weshalb die begonnene Therapie mit bicaNorm fortgesetzt werden sollte.

Ebenfalls ließ sich eine Hyperphosphatämie im Rahmen der schweren Nierenfunktions-einschränkung diagnostizieren.

Laborwerte:

Kenngröße	Maßeinheit	Laborparameter	Referenzbereich
Kreatinin	mg/dl	4,26	0,67 – 1,18
eGFR nach CKD-EPI	ml/min	11,7	70 – 200
Parathormon	ng/l	341	20 – 65
Vitamin D ₃	µg/l	8,6	20 – 70
Hämoglobin	g/dl	7,5	14 – 18
Phosphat	mmol/l	1,77	0,84 – 1,45
Ges.-Eiweiß im Urin	mg/l	460,2	< 150
Albumin im Urin	mg/l	90,9	< 20
ANA		1:80	< 1:80
Doppelstrang-DNS-Ak		< 5	< 5
ANCAs		< 1:20	< 1:20
Bence-Jones-Protein im Urin		Nicht nachweisbar	
κ-Leichtketten im Serum	g/l	0,0044	0,003 – 0,01
λ-Leichtketten im Urin	g/l	0,005	0,006 – 0,02
Phospholipase-2-Rezeptorantikörper (PLA-2-Rezeptor-Antikörper)	U/ml	12	< 14
HIV 1/2		Neg.	Neg.
Hepatitis B		Neg.	Neg.
Komplementfaktoren C3	mg/dl	90	88 – 228
Komplementfaktoren C4	mg/dl	20	16 – 47
HbA _{1c}	%	5,3	< 6

Zusätzlich zeigte sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, bei Vitamin-D-Mangel empfehle ich eine entsprechende Substitution. Das HbA_{1c} von 5,3% weist auf einen therapeutisch eingestellten Diabetes mellitus hin. Der Lipidstoffwechsel zeigte sich ebenfalls therapeutisch.

Insgesamt zeigt sich eine unklare akute Nierenfunktionsverschlechterung seit ca. 2 Monaten im terminalen Bereich. Zur Ursachenabklärung und der möglichen Therapie zum Erhalt bzw. der Verbesserung der Nierenfunktion bei einer möglichen nephrogenen Grunderkrankung ist dringend eine zeitnahe stationäre diagnostische Abklärung mittels Nierenbiopsie vonnöten. Hierfür wurde die Patientin in die nephrologische Abteilung des Klinikums verlegt.

Eine Wiedervorstellung in der nephrologischen Ambulanz ist im Anschluss geplant.

Aktuelle Medikation:

CARVEDILOL 25 mg AAA Pharma Filmtabletten	2 - 0 - 0 - 0
SIMVASTATIN 20 AAA Pharma Filmtabletten	0 - 0 - 1 - 0
AMLODIPIN AAA 5 mg Tabletten	1 - 0 - 0 - 0
BICANORM magensaft-resistente Tabletten	2 - 2 - 2 - 0
L-THYROXIN 25 - 1A Pharma Tabletten	1 - 0 - 0 - 0

Stationäre Abklärung in der nephrologischen Abteilung

Diagnostik:

Aufgrund des raschen Nierenfunktionsverlusts in einem kurzen Zeitintervall mit aktuell sich im terminalen Bereich befindender Nierenfunktion wurde zur Ursachenabklärung und möglichen Therapiegrundlage eine Nierenbiopsie stationär durchgeführt.

Nierenbiopsie:

Lichtmikroskopisch zeigte sich eine mittelschwere, fast diffuse, teils chronisch vernarbte, teils floride nicht eitrig interstitielle Nephritis der Rinde ohne eine bis jetzt erkennbare granulomatöse Komponente (Medikamente?).

Therapie:

Die histopathologische Begutachtung ergab eine mittelschwere, nicht eitrig interstitielle Nephritis, die teils chronisch vernarbend, teils aber noch floride erscheint. Der Auslösefaktor der klinisch seit mindestens 2 Monaten bestehenden tubulointerstitiellen Entzündung ist unklar. Eine antibiotische Therapie fand im letzten Jahr nicht statt, auch wurden keine anderen Medikamente eingenommen, keine Infekte erinnerlich, der IgG-4-Befund war negativ.

Angesichts der oben genannten floriden Komponente wurde eine Prednisolon-Therapie eingeleitet, obwohl die Erfolgsaussichten aufgrund der bereits ausgeprägten Vernarbungen und der entsprechenden präterminal eingeschränkten Nierenfunktion eher gering sind.

Begleitend wurde mit der Patientin angesichts der fortgeschrittenen Nierenerkrankung über eine Dialysevorbereitung und Shuntanlage gesprochen. Diese wurde jedoch von der Patientin abgelehnt.

Entlassungsmedikation:

Prednisolon 70 mg	nach Schema reduzieren
Amlodipin 5 mg	1 - 0 - 0
Cardiol 50 mg	1 - 0 - 0
Simvastatin 20 mg	0 - 0 - 1
L-Thyroxin 75 µg	1 - 0 - 0
Nephrotrans 1.000 mg	1 - 1 - 1
Pantoprazol 20 mg	1 - 0 - 0

Diagnosen:

- Akut auf chronisches Nierenversagen AKIN 3 bei interstitieller Nephritis
- Arterielle Hypertonie mit hypertensiver Herzerkrankung
- Aortenklappenstenose 1. Grades
- Diabetes mellitus Typ 2 (ED vor 15 Jahren), aktuell diätetisch geführt
- Hyperlipoproteinämie
- Typ-B-Gastritis, Z. n. HP-Eradikationstherapie
- Hypothyreose
- Hüft-TEP bds.
- Z. n. Augen-OP bds.
- Z. n. Appendektomie
- Adipositas

2 Monate später:

Unter begonnener Prednisolon-Therapie deutliche Erholung der Nierenfunktion mit einer eGFR von 21,2 ml/min pro Körperoberfläche.

FALL 2

Anamnese:

Der 59-jährige Patient stellt sich vor zur Abklärung einer chronisch-funktionellen Nierenerkrankung.

Bei ihm bestehe seit 45 Jahren eine bipolare Störung mit manisch-depressiven Schüben. Diese wird mittels einer kontinuierlichen Lithiumtherapie behandelt. Die aktuelle Vorstellung erfolgt wegen angestiegener Retentionswerte.

In der letzten Zeit soll die Lithiumdosis vorsichtig reduziert werden.

Seit ca. 2 Jahren besteht ein arterieller Hypertonus ohne Therapie. Wegen eines Glaukoms bds. befindet sich der Patient in kontinuierlicher ophthalmologischer Behandlung.

Ca. 1965 Blinddarmoperation, 1970 Unfall mit Fraktur des rechten Fußes, 2000 Fraktur des rechten Handgelenkes, 2005 partielle Resektion der Schilddrüse.

Der Patient berichtet über trockene Mundschleimhäute. Des Weiteren berichtet er über ein gesteigertes Durstempfinden und eine Polyurie. Bei ihm bestehen Allergien gegen diverse Shampoos, Seifen und Allopurinol.

Von Beruf war der Patient Diplom-Ingenieur bei der Dekra, aktuell ist er aufgrund seiner Grunderkrankung nicht mehr arbeitsfähig.

Die Mutter litt unter einem Hypertonus, Diabetes mellitus und ebenfalls unter einer bipolaren Störung.

Oberbauchsonografie:

Unauffälliger Befund.

Nierenfunktion:

GFR nach CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C: 38 ml/min/1,73 m².

Beurteilung:

Der Patient stellt sich in unserer Praxis vor, um die Tendenz seiner Nierenfunktion und die Einstellung des Blutdruckes mit einem Beta-Blocker zu überprüfen. Der Allgemeinzustand des Patienten ist unverändert gut. Der Blutdruck zu Hause gemessen schwankte zwischen 120/80 bis 140/85 mmHg und ist somit zufriedenstellend behandelt. Die Nierenfunktion ist offensichtlich stabil in einem CKD-Stadium 3b mit einer GFR (Kreatinin-Cystatin C) von 38 ml/min pro 173 cm². Alle weiteren nephrologisch wichtigen Faktoren sind unauffällig.

Aktuelle Medikation:

QUILONORM retard Tabletten	1 - 0 - 1 - 0
L-THYROX HEXAL 150 Tabletten	1 - 0 - 0 - 0

ALLOPURINOL 100 Heumann Tabletten	bei Bedarf 0 - 0 - 0 - 0
BISOPROLOL Atid 10mg Tabletten	½ - 0 - ½ - 0

Verlauf nach vier Jahren:

Diagnosen:

1. Chronische Nierenerkrankung, Stadium 4
2. Hypertonie
3. Nephrosklerose
4. Hyperthyreose medikamentös
5. Chronische tubulointerstitielle Nephritis, nicht näher bezeichnet
6. Bipolare Störung

Zwischenanamnese:

Der Patient berichtet darüber, dass es ihm eigentlich gut gehe, keine Dyspnoe, keine peripheren Ödeme, keine urämischen Symptome und keine Angina-Pectoris-Symptomatik.

Er berichtet über einen Oberschenkelschmerz bds. vor allem nächtlich. Eine kardiologische Vorstellung ist erfolgt und erbrachte keine pathologischen Befunde.

In letzter Zeit häufiger Stuhl drang mit kleinen Portionen, häufigere Miktion, Trinkmenge 5 - 6l/Tag.

Nierenfunktion:

GFR nach CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin-C-Formel: eGFR von 24,9 ml/min/KÖF.

Verlauf, Therapie und weiteres Prozedere:

Die Nierenfunktion zeigt sich mit einer eGFR von 24,9 ml/min/KÖF und einem Kreatinin von 2,29 mg/dl stabil zu den Vorwerten.

In der Urindiagnostik konnte eine signifikante Proteinurie wie Albuminurie ausgeschlossen werden.

Es persistiert weiterhin eine Hyperkalzämie, begleitend zeigt sich eine deutliche Parathormonerhöhung, was im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus interpretiert werden könnte. Hier wurde der Patient zur weiteren Diagnostik der Nebenschilddrüse bezüglich eines Adenoms überwiesen. Ebenfalls zeigt sich eine leichte TSH-Vermin-derung. Hier empfiehlt sich eine Verlaufs-

Kontrolle und gegebenenfalls eine Anpassung der Substitution.

In der BGA konnte eine nicht therapeutische metabolische Azidose diagnostiziert werden. Hier wurde eine bicaNorm-Therapie begonnen. Weitere Verlaufskontrollen sind geplant. Es persistiert eine Hypercholesterinämie, weshalb ich eine Statintherapie im Rahmen der Nephroprotektion empfehle.

Die weiteren Laborparameter sind stabil zu den Vorwerten.

 **KOMMENTAR**

Lithium kann aber laut aktuellen tierexperimentellen Studien auch direkt eine interstitielle Fibrose induzieren. Daher müssen regelmäßig ein Lithiumkontrollspiegel und begleitend die Nierenfunktion bestimmt werden, da sonst die Gefahr einer Akkumulation mit möglichen toxischen Spiegeln besteht. Im Falle eines Kreatininanstiegs von über 2,5 mg/dl schreitet die Erkrankung bei den meisten Patienten trotz sofortiger Beendigung der Lithiumtherapie bis zur terminalen Nierenerkrankung fort. Im Gegensatz dazu ist bei einem Kreatinin von unter 2,1 mg/dl eine Reversibilität der Nierenfunktion nach dem Absetzen der Lithiumtherapie erwartbar [2].

Aktuelle Medikation:

QUILONORM retard Tabletten	½ - 0 - ½ - 0
BICANORM magensaftresistente Tabletten	1 - 1 - 0 - 0
L-THYROXIN 125 Henning Tabletten	jeden 2. Tag 1 - 0 - 0 - 0
L-THYROXIN 150 Henning Tabletten	jeden 2. Tag 1 - 0 - 0 - 0
CANDESARTAN AAA 16 mg Tabletten	¼ - 0 - 0 - 0
DORZOLAMID/Timolol Heumann 20 mg/ml + 5 mg/ml ATR	1 - 0 - 1 - 0
BRIMONIDIN HEXAL 2 mg/ml Augentropfen	1 - 0 - 1 - 0

FALL 3

Diagnosen:

1. Chronische Nierenkrankheit im CKD-Stadium 3 im Rahmen einer Nephrosklerose, DD: Lithiumnephropathie
2. Hypercholesterinämie
3. Hypothyreose
4. Metabolische Azidose a. n. k.
5. Sonstige bipolare affektive Störungen

Anamnese:

Die Vorstellung des 52-jährigen Patienten erfolgt zur Abklärung einer chronisch-funktionellen Nierenerkrankung. Aufgrund einer bipolar affektiven Störung nimmt der Patient seit 25 Jahren Lithium ein.

Bei dem Patienten sind keine weiteren Erkrankungen bekannt.

Aktuell berichtet der Patient über ein leichtes Ausschwemmen, welches er beobachtet habe, keine Dyspnoe, keine peripheren massiven Ödeme, keine Gewichtsabnahme, keine urämischen Symptome und keine Angina-Pectoris-Symptomatik.

Der Vater erlitt mit dem 78. Lebensjahr einen leichten Myokardinfarkt, keine weiteren kardiovaskulären Erkrankungen bekannt.

Der Patient ist ledig und hat keine Kinder.

In der persönlichen Anamnese gibt er weder einen Nikotin- noch ein Alkoholabusus an. An nephrotoxischen Substanzen keine NSAID, auch keine Salben, keine Kontrastmitteluntersuchung in letzter Zeit. Von Beruf ist der Patient derzeit erwerbslos, er ist gelernter Pädagoge, hier kam er nicht mit Giftstoffen in Verbindung. Keine HIV- oder Hepatitisansteckung bekannt und keine Blutprodukte.

In der Systemanamnese gibt der Patient eine Schläfrigkeit im Rahmen der Quetiapintherapie an, als Hautveränderung komplett gerötete Hoden unklarer Genese, der Blutdruck wird sporadisch nicht gemessen, unauffällige Miktion und Obstipation, sonst unauffälliger Stuhlgang. Keine neurologischen Ausfallerscheinungen, keine anamnestischen Hinweise auf eine Vaskulitis und keine Medikamentenallergien bekannt.

Diagnostik:

Körperlicher Untersuchungsbefund und sonografischer Abdominalbefund ohne pathologische Auffälligkeiten.

Nierenfunktion:

GFR nach CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C: 56,1 ml/min/1,73 m².

Beurteilung:

Die Nierenfunktion ist mit einer eGFR von 56,1 ml/min/1,73 m² anhand des Cystatin C/Kreatinins moderat eingeschränkt. Das Kreatinin zeigte sich aktuell bei 1,39 mg/dl.

In den Vorwerten zeigt sich vor zwei Jahren ein Kreatinin von 1,36 mg/dl. Im Verlauf zeigte sich vor einem halben Jahr eine eGFR von 57,3 ml/min/1,73 m². Dies entspricht den aktuellen Werten.

In der Urindiagnostik konnte eine signifikante Proteinurie sowie Albuminurie ausgeschlossen werden.

Der U-Status und das Urinsediment zeigten keine Pathologien. Sonografisch waren die Nieren altersentsprechend unauffällig.

Die Elektrolyte wiesen keine Pathologie auf.

In der BGA konnte eine metabolische Azidose, welche am ehesten im Rahmen der Lithiumtherapie als unerwünschte Nebenwirkung zu interpretieren ist, diagnostiziert werden. Hier sind weitere Verlaufskontrollen indiziert.

Eine Folgeerkrankung im Rahmen einer renalen Anämie zeigt sich bei suffizienter Blutbildung und normwertigem Vitamin-B₁₂-, Eisen- und Folsäurespiegel aktuell nicht.

Der Knochenstoffwechsel wies einen primären Hyperparathyreoidismus am ehesten im Rahmen einer unerwünschten Nebenwirkung der Lithiumtherapie auf. Der begleitend bestimmte Vitamin-D-Spiegel war normwertig. Hier empfehle ich eine Verlaufskontrolle und gegebenenfalls eine endokrinologische Vorstellung.

Das HbA_{1c} von 4,9% schließt aktuell einen Diabetes mellitus als weiteren kardiovaskulären Risikofaktor weitgehend aus.

Als zusätzliche renale Risikofaktoren konnten eine Hyperurikämie sowie eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert werden. Insgesamt besteht eine milde eingeschränkte Nierenfunktion am ehesten im Rahmen einer Nephrosklerose, DD einer lithiuminduzierten glomerulären Nephropathie.

Hinweise für eine akute vaskulitische Glomerulonephritis zeigen sich aktuell bei normwertigem Antikörper-Titer nicht.

Aufgrund einer TSH-Erhöhung bei vermindertem fT4 empfehle ich eine Verlaufskontrolle und gegebenenfalls eine weitere Abklärung bezüglich einer Hypothyreose, welche ebenfalls lithiuminduziert, DD: Quetiapin-assoziiert, sein könnte.

MERKE

Lithium führt in 20% bei Langzeiteinnahme zu einer manifesten Hypothyreose. Dies liegt an einem aktiven Transport des Lithiums in die Schilddrüsenfollikelzellen und der dortigen Akkumulation auf das 3- bis 4-Fache der Plasmakonzentration. Des Weiteren führt Lithium zur eingeschränkten Jodfreisetzung und somit Jodüberladung. Zusätzlich gibt es direkte inhibitorische Effekte auf die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen in euthyreoten und hypothyreoten Patienten [2].

Um der Progredienz der eingeschränkten Nierenfunktion entgegenzuwirken, empfehle ich auf nephrotoxische Medikamente zu verzichten. Insbesondere sollten nicht-steroidale Antiphlogistika nicht verwendet werden. Falls eine Kontrastmittelapplikation notwendig sein sollte, sollte diese unter Nephroprotektion erfolgen.

Als Schmerzmittel empfehle ich Novalgin, Paracetamol, Tilidin, Tramal oder Morphine.

Eine Wiedervorstellung zur klinischen- und laborchemischen Kontrolle wurde in 12 Monaten vereinbart.

Aktuelle Medikation:

QUILONUM Retardtabletten	1 - 0 - 1 - 0
QUETIAPIN AbZ 400 mg Retardtabletten	0 - 0 - 1 - 0

Besonderheiten der Lithiumtherapie:

Eine Langzeitlithiumtherapie kann, wie zum Teil im vorliegenden Fall, mit spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen. Dieses kann ein nephrogener Diabetes insipidus sein. Dieser geht typisch mit einer Polyurie und Polydipsie einher.

Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung ist ein primärer Hyperparathyreoidismus mit begleitender Hyperkalzämie durch die Wechselwirkung von Lithium mit dem calciumsensitiven Rezeptor der Nebenschilddrüse wie im vorliegenden Fall.

Des Weiteren kann eine distal-renal-tubuläre Azidose auftreten. Selten kann auch ein nephrotisches Syndrom auftreten [1].

LITERATUR

1. U. Kuhlmann, Joachim Böhrer, Friedrich C. Luft, Mark Dominik Alscher, Ulrich Kunzendorf. Nephrologie. Stuttgart. Thieme Verlag, 2015.
2. Wolf P, Winhofer Y, Krebs M. Beeinflussung der Schilddrüse durch Medikamente. J Klin Endokrinologie StoffW. 2014, 7(2), 58-63.
3. Alscher MD et. al. Referenz Nephrologie. S. I.: Thieme, 2019. S. 331-338.

Fragen zur zertifizierten Fortbildung

INTERSTITIELLE NEPHRITIS

1. Wodurch wird eine sogenannte Balkan-Nephropathie ausgelöst?

- a) Medikamente
- b) Aristolochia
- c) Autoimmunerkrankungen
- d) Strahlung
- e) Blei und Kalium

2. Welcher sonografische Befund passt am ehesten zu einer akuten interstitiellen Nephritis?

- a) Sonografisch können vergrößerte Nieren mit inhomogenem Parenchymsaum auftreten
- b) Es zeigen sich multiple Zysten in beiden Nieren und deutlich vergrößerte Nieren
- c) Die Nieren zeigen meist einen chronisch parenchymatösen Schaden im Rahmen einer Nephrosklerose
- d) Es zeigt sich meist ein einseitiger Nierenstau 2. – 3. Grades
- e) Assoziiert mit einer akuten interstitiellen Nephritis ist meist eine Nephrolithiasis

3. Was kann eine Langzeit-Lithiumtherapie am ehesten an der Schilddrüse auslösen?

- a) Hyperthyreose
- b) Hypothyreose
- c) Struma multinodosa
- d) Schilddrüsenkarzinom
- e) tertiärer Hyperparathyreoidismus

4. Welche unerwünschte Nebenwirkung kann eine Langzeit-Lithiumtherapie auslösen?

- a) nephrogener Diabetes insipidus
- b) insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- c) arterielle Hypertonie
- d) Lymphom
- e) Hyperkaliämie

5. Welches ist die häufigste Form der akuten interstitiellen Nephritis?

- a) durch Medikamente induziert
- b) durch eine Autoimmunerkrankung induziert
- c) idiopathisch
- d) durch ein Malignom induziert
- e) durch eine Infektion ausgelöst

6. Ab welchem Kreatininwert sollte darüber nachgedacht werden, die Lithiumtherapie zu beenden?

- a) 2,6 mg/dl
- b) 2,9 mg/dl
- c) 2,5 mg/dl
- d) 1,5 mg/dl
- e) 2,1 mg/dl

7. Welcher Urinbefund ist typisch für eine chronische interstitielle Nephritis?

- a) über 5% Akanthozyten
- b) eine nicht-nephrogene persistierende Mikrohämaturie
- c) eine chronische Harnwegsinfektion
- d) tubuläre Epithelzellenzyylinder und eine Leukozyturie
- e) eine persistierende Glukosurie

8. Welcher Befund passt sonografisch am ehesten zu dem Befund einer chronischen interstitiellen Nephritis?

- a) deutlich vergrößerte angeschwollene Nieren
- b) multiple Zystenbildung in beiden Nieren
- c) verschwommene Parenchym/Pyelomgrenze
- d) Schrumpfnieren
- e) eine Steatosis hepatis

9. Welche pathologische Knochenstoffwechselveränderung kann mit einer dauerhaften Lithiumtherapie einhergehen?

- a) sekundärer Hyperparathyreoidismus
- b) tertiärer Hyperparathyreoidismus
- c) primärer Hyperparathyreoidismus
- d) primärer Hypoparathyreoidismus
- e) Hypokalzämie

10. In wie viel Prozent der nierenbiopsisch gesicherten akuten Nierenversagen ist eine interstitielle Nephritis ursächlich?

- a) 5 – 10 %
- b) 10 %
- c) 10 – 13 %
- d) 15 – 27 %
- e) 90 %

Antwortbogen „Interstitielle Nephritis“

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungspunkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung werden nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bis zu 3 Fortbildungspunkte vergeben, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 70 % der Fragen wurden korrekt beantwortet
= **2 Punkte**
- Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet
= **3 Punkte**

Auf unserem CME-Portal <https://kirchheim-forum-cme.de/> können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: **0 61 31 – 9 60 70 40**. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie eine E-Mail mit einem Link zum Download des Zertifikats. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu 1 Jahr nach Erscheinen möglich (s. o.).

Für das freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal 3 Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte, interaktive Fortbildung (also z. B. durch die in „Der Nierenarzt“ angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 1.1.2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert, 250 Punkte innerhalb von 5 Jahren nachzuweisen. Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Hier angegebene personenbezogene Daten, insbesondere Name, Anschrift, E-Mail-Adresse, die allein zur Durchführung der CME-Fortbildung notwendig und erforderlich sind, werden auf Grundlage gesetzlicher Berechtigungen vom Kirchheim-Verlag erhoben und verarbeitet und zur Erfassung der Fortbildungspunkte an die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz übermittelt.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Mail-Adresse gemailt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Einwilligung in die Datennutzung zur Information über neue Verlagsangebote

Ich willige ein, dass mir der Kirchheim-Verlag per E-Mail-Newsletter Informationen und Angebote zu weiteren Verlagsprodukten (Bücher, Zeitschriften, Medienangeboten, Veranstaltungen) zum Zwecke der Information übersendet. Diese Einwilligung wird bei unseren ausführenden Dienstleistern dokumentiert (Cover Service GmbH & Co. KG bzw. Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH).

Sie können diese Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft abändern oder gänzlich widerrufen. Sie können den Widerruf entweder postalisch (Kirchheim-Verlag, Wilhelm-Theodor-Röhmed-Str. 14, 55130 Mainz) oder per E-Mail (info@kirchheim-verlag.de) übermitteln.

Persönliche Daten

Titel	Vorname	Nachname																				
Berufsbezeichnung																						
Straße		Hausnummer																				
Postleitzahl	Ort																					
E-Mail																						
Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)																						
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																						

Praxisstempel

Ort, Datum

Unterschrift

Antwortfeld					
(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)					
	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CKD in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Kardio-renales Risiko senken mit nsMR-Antagonisten

Mit Finerenon steht ab sofort der erste und einzige in Deutschland zugelassene Vertreter einer neuen Generation nicht-steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (nsMRA) zur Verfügung, der zur Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes verordnet werden kann. In den Phase III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD mit über 13.000 CKD-Patienten konnte sowohl ein Nierenschutz als auch eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse belegt werden.

Neue, prognoseverbessernde Therapien bei Patienten mit CKD in Verbindung mit Typ-2-Diabetes (T2D) seien weiterhin dringend erforderlich, betonte Prof. Dr. Christoph Wanner, Würzburg. Insbesondere die inflammatorischen und fibrotischen Prozesse, die maßgeblich zur CKD-Progression und auch zu kardiovaskulären Komplikationen dieser Patienten beitragen, würden durch bisherige Therapien nicht adäquat adressiert.

Finerenon adressiert Fibrose und Inflammation

In diese Lücke springt jetzt der nsMRA Finerenon (Kerendia®), der erste und bisher einzige in Deutschland zugelassene Vertreter einer ganz neuen MRA-Generation. PD Dr. Uta Kunter, Aachen, erläuterte, dass es sich bei Finerenon um ein großes Molekül handele, das an den Mineralokortikoidrezeptor binde und dadurch auch zahlreiche Kofaktoren beeinflussen könne, die u. a. an Fibrosierungsprozessen beteiligt seien. Finerenon ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit CKD (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit T2D [1]. Die Datengrundlage für die Zulassung bildete die randomisierte, placebokontrollierte Studie FIDELIO-DKD, für die 5.734 CKD-Pa-

tienten mit T2D randomisiert und im Median 2,6 Jahre nachbeobachtet wurden [2]. Eine weitere Phase III-Studie, FIGARO-DKD, hat 7.437 Patienten randomisiert und im Median 3,4 Jahre nachbeobachtet [3]. Mit diesen beiden Studien, die mehr als 13.000 Patienten mit CKD und T2D umfassen, hat Bayer das größte klinische Phase-III-Studienprogramm über ein breites Spektrum der CKD aufgelegt. Die beiden Studien waren von vornherein als „Geschwisterstudien“ konzipiert worden. Primärer Endpunkt von FIDELIO-DKD war ein Komposit aus Zeit bis zur Manifestation von Nierenversagen*, bis zur anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ oder bis zum renal bedingten Tod. Bei FIGARO-DKD war der primäre Endpunkt ein Komposit aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, bis zu einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt/Schlaganfall oder bis zu einer Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz.

FIDELIO- und FIGARO-Studien: Renal und kardiovaskulär effektiv

Der wichtigste sekundäre Endpunkt der beiden Studien war jeweils der primäre Endpunkt der Schwesterstudie. Dies erlaubte eine präspezifizierte, gepoolte Auswertung

beider Studien, die unter dem Namen FIDELITY veröffentlicht wurde [4]. Kunter betonte, dass die FIDELIO-DKD-Studie eine breite Patientengruppe mit frühen bis späten CKD-Stadien und T2D eingeschlossen habe, konkret einer eGFR $\geq 25 - < 75$ ml/

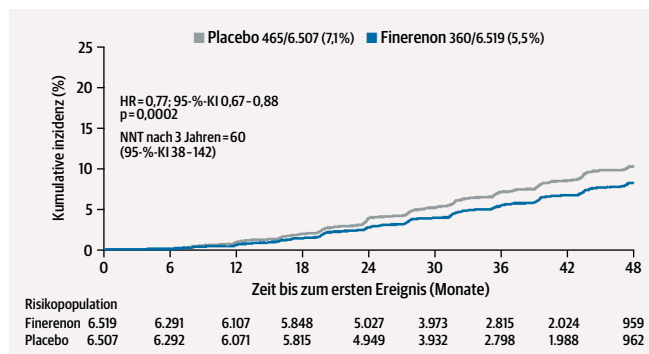


Abb. 1: Kombiniertes renales Ereignis in der FIDELITY-Auswertung, für die Daten aus FIDELIO-DKD- und FIGARO-DKD-Studie gepoolt wurden [4].

min/1,73m² und einer mittelschweren bis schweren Albuminurie. Die FIGARO-DKD-Studie ließ Patienten mit einer eGFR $\geq 25 - 90$ ml/min/1,73m² zu, ebenfalls mit mittelschwerer bis schwerer Albuminurie. Beide Studien erreichten ihren primären Endpunkt. So gab es in der FIDELIO-DKD-Studie eine relative Risikoreduktion um 18% (HR 0,82; 95%-KI 0,73-0,93) bei Patienten, die hinsichtlich der RAS-Blockade und auch hinsichtlich des HbA1c sehr gut eingestellt waren, wie Kunter betonte. Die Kompo-

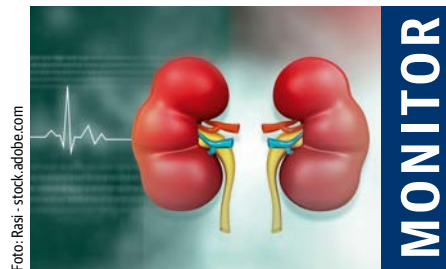


Foto: Rasi - stock.adobe.com

Impressum

Verlag Kirchheim + Co GmbH, Wilhelm-Theodor-Römheld-Str. 14, 55130 Mainz
Industriesymposium „Zukünftige Therapieoptionen - CKD-Therapie mit Herz bei Patienten mit Diabetes“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, 07.10.2022; Veranstalter: Bayer Vital
Redaktion: Philipp Grätzel von Grätz
Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Inhalte.
Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH

nenanalyse des primären Endpunkts von FIDELIO-DKD zeigte, dass der Nutzen konsistent über alle renalen Endpunktkomponenten hinweg sich einstellte [2]. Dies war in der FIGARO-DKD-Studie für die dortigen kardiovaskulären Endpunktkomponenten analog der Fall. Die relative Risikoreduktion betrug hier 13% (HR 0,87; 95%-KI 0,76-0,98) [3].

Konsistente Risikoreduktion, anhaltende Verbesserung der Proteinurie

Ausführlich ging Kunter auf die gepoolte FIDELITY-Auswertung ein, die sich auf insgesamt 13.026 Patienten bezieht, die zu 100% mit RAS-Inhibitoren, zu drei Vierteln mit Statinen und zu je 5-10% mit GLP-1-Rezeptorantagonisten oder SGLT2-Hemmern behandelt waren [4]. Hier zeigte sich hinsichtlich des kardiovaskulären Endpunkts aus CV-Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt/Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz eine Risikoreduktion über im Mittel drei Jahre von 14% (HR 0,86; 95%-KI 0,78-0,95). Dies entspreche einer Number-needed-to-treat (NNT) von 46, so Kunter.

Analog bzw. noch deutlicher war der Vorteil der Finerenon-Patienten beim kombinierten renalen Endpunkt, der sich aus Nierenversagen*, Tod durch Nierenversagen oder anhaltendem eGFR-Rückgang um $\geq 57\%$ zusammensetzte. Hier gab es eine Risikoreduktion um 25% und eine NNT von 60 Patienten (Abbildung 1). Der Blick in die Details zeigt hier, dass nicht nur für den kombinierten Endpunkt, sondern auch für die Einzelkomponenten Nierenversagen und anhaltender eGFR-Rückgang um $\geq 57\%$ ein signifikanter Vorteil erreicht wurde.

Kunter hob zudem die auch im Langzeitverlauf sehr konsistente Absenkung der Albumi-

nurie um im Mittel rund 30% hervor (Abbildung 2). Dies lasse sich sehr gut nutzen, um die Patienten zu einer kontinuierlichen Einnahme der Therapie zu motivieren.

Nicht lange warten, sondern organprotektiv therapieren

Was Sicherheit und Verträglichkeit angeht, habe Finerenon ein sehr günstiges Profil, betonte die Nephrologin aus Aachen. So seien Kaliumrisiken bei Finerenon deutlich geringer ausgeprägt als bei steroidalnen MRAs. Zudem gebe es in der Fachinformation detaillierte Handlungsschemata, die klar beschrieben, wie bei Kaliumerhöhungen zu handeln sei [1].

Hinsichtlich der Frage von optimaler Zielgruppe bzw. optimalem Zeitpunkt der Therapie mit Finerenon betonte Wanner, dass eine frühe Therapie wünschenswert sei: „Wir sollten nicht lange warten, sondern die organprotektiven Therapien nutzen, die zur Verfügung stehen, wenn die Patienten die Eingangskriterien der großen Studien erfüllen.“

Frühe Diagnose ist das A und O

Auch Prof. Dr. Hermann Haller, Hannover, betonte, dass Nephrologinnen und Nephrologen organprotektive Therapien konsequent einsetzen sollten. Als Vorbild brachte er hier die Kardiologie in Stellung, die sowohl in den Leitlinien als auch in der Umsetzung bei der Sekundärprävention sehr konsequent handele und auch Drei- und Vierfachkombinationen einsetze. Sowohl Haller als auch Wanner betonten in diesem Zusammenhang die Bedeutung der frühen Erkennung einer CKD beim Typ-2-Diabetes. Die CKD schreitet oft unbemerkt fort, unter Umständen auch dann, wenn Blutzucker und Blutdruck scheinbar gut eingestellt sind. Wenn die Erkrankung dann in teils

weit fortgeschrittenen Stadien symptomatisch wird, liegen längst irreversible Schäden vor, die durch einen frühen Therapiebeginn verhindert oder deutlich verzögert hätten werden können.

Praktisch umsetzen lasse sich die CKD-Früherkennung beim Typ-2-Diabetes (und auch zum Beispiel bei kardiovaskulären Patienten) durch die Messung von sowohl eGFR als auch Urin-Albumin-Creatinin-Ra-

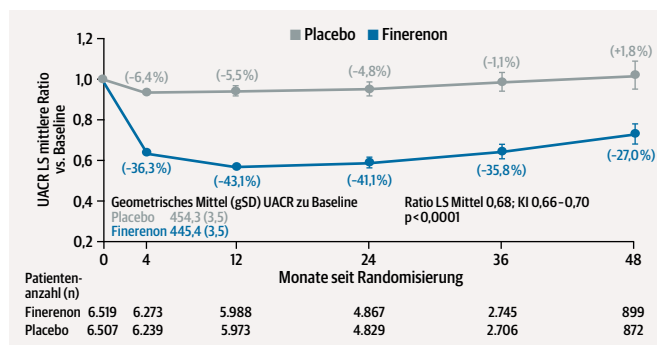


Abb. 2: Urin-Albumin-Creatinin-Ratio (UACR) in der FIDELITY-Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren. Erreicht wird eine anhaltende Reduktion um rund 30% im Mittel. Im Einzelfall können es auch deutlich mehr sein [4].

tio (UACR), betonte Haller. Insbesondere die UACR sei außerhalb der Nephrologie noch eher unüblich und sollte von Kardiologie, Diabetologie und Allgemeinmedizin konsequenter genutzt werden. Prof. Wanner erinnerte daran, dass die eGFR das Ausmaß der Nierenschädigung anzeige, die UACR dagegen einen Hinweis auf die Geschwindigkeit der Progression gebe. Daher müsse beides gemessen werden: „Die eGFR sagt uns, wie weit der Zug noch von der Klippe, der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, entfernt ist. Die UACR entspricht dagegen der Geschwindigkeit, mit der der Zug auf die Klippe zurast. Beim Typ-2-Diabetes sollten eGFR und UACR mindestens einmal jährlich ermittelt werden“, so der Würzburger Nephrologe.

* Nierenversagen definiert als Einleitung einer chronischen Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Literatur

1. Fachinformation Kerendia®, aktueller Stand
2. Bakris GL et al. N Engl J Med 2020; 383:2219-29
3. Pitt B et al. N Engl J Med 2021; 385:2252-63
4. Agarwal R et al. EurHeart J 2022; 6:474-84