

Interdisziplinäre S2k-Leitlinie

Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen

AWMF-Register-Nr. 115/001

Erstellungsdatum: 2021

Nächste geplante Überprüfung: 2026

Langfassung



Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)



Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)

Inhaltsverzeichnis

I	Präambel	5
	Informationen zur Leitlinie	5
	Ziele und Aufgaben der Leitlinie	6
	Autoren	7
II	Grundlagen der Methodik	9
	Art der Konsensusfindung	9
	Methodisches Konzept	9
1	Einführung	10
1.1	Messgrößen-Probenmaterial-Methodik.....	11
2	Labordiagnostisches Vorgehen	26
2.1	Kreatinin, Cystatin C und GFR	26
2.2	Proteinurie.....	39
2.3	Hämaturie	58
2.4	Leukozyturie.....	64
2.5	Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen.....	73
2.6	Biomarker.....	110
3	Klinisches Vorgehen	117
3.1	Klinisch-diagnostisches Vorgehen.....	117
3.2	Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen	123
3.3	Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)	129
3.4	Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenkrankheit	133
3.5	Säure- Basen- und Elektrolytstörungen	137
3.6	Exemplarische Fragestellungen	153
3.7	Angeborene Nierenerkrankungen, Molekulargenetische Diagnostik.....	161
3.8	Nephropharmakologie und Nephrotoxizität.....	167
	Tabellenverzeichnis	175
	Abbildungsverzeichnis	177
	Abkürzungsverzeichnis	178
	Literaturverzeichnis	181

I. Präambel

Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Titel

Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen

Träger und Federführung

- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinien-Erstellung erfolgte über die beteiligten Fachgesellschaften. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend des Bundes-Dienstreisegesetzes bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Eine finanzielle Unterstützung durch kommerzielle Sponsoren erfolgte nicht. Themen und Inhalte der Leitlinie wurden in keiner Weise beeinflusst.

Kontakt

Prof. Dr. Helga Frank, Sektion Nephrologie und Dialyse, ANregio-med Klinikum Ansbach
E-Mail: helga.frank@tum.de

Prof. Dr. Walter Hofmann, SYNLAB MVZ Dachau/Augsburg
E-Mail: Walter.Hofmann@synlab.com

Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN); Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie - Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen – Langfassung. 1. Auflage. 2021.

Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Zielsetzung

Rationelle, nichtinvasive und frühzeitige Erfassung von Nierenerkrankungen und deren Differenzierung mittels Labordiagnostik (Diagnostische Pfade und Stufendiagnostik).

Dies adressiert eine zentrale, gesundheitsökonomische Fragestellung und Problematik in der Inneren Medizin, der Nephrologie, Laboratoriumsmedizin und verwandter Fachgebiete, wie z. B. der Urologie, Chirurgie, Intensivmedizin, Kardiologie, Pneumologie, Hämato-Onkologie, Pädiatrie, Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Mikrobiologie, Radiologie, Pathologie, jeweils in Praxis und Klinik

Hierbei ist zu beachten:

- Nierenerkrankungen verlaufen in der Regel asymptomatisch und werden daher oft spät erkannt.
- Spät diagnostizierte Nierenerkrankungen weisen eine hohe Progredienz- und Akzelerationsrate auf.
- Nierenkranke Patienten haben bereits in frühen Stadien eine erhöhte Morbidität und Mortalität, sodass klare Strukturen zur diagnostischen Sicherung der interdisziplinären Betreuung erforderlich sind.
- Es entstehen hohe Kosten bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz, die es gilt, durch frühzeitige Intervention zu vermeiden oder im Verlauf zu verzögern.
- Einsparung zeit- und kostenintensiver diagnostischer Maßnahmen, um akute Nierenversagen und progrediente chronische Nierenerkrankungen zu vermeiden.
- Zusammenarbeit mit hausärztlich tätigen Internisten und Allgemeinmedizinern
- Alltagstauglichkeit von Empfehlungen niedergelassener Ärzte/Ärztinnen in Fachpraxen, in medizinischen Versorgungszentren, Gesundheitsbehörden und Kliniken.
- Eindeutige differentialdiagnostische Empfehlungen, die Patienten-orientierte Belange in den Vordergrund stellen.

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)

Wer sind die Adressaten der Leitlinie?

Ambulant tätige und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte in Fachpraxen, Versorgungszentren, medizinischen Instituten, medizinischen Fachlaboratorien, Gesundheitsbehörden und im Krankenhaus tätige Kliniker.

Versorgungssektor und Patienten-Zielgruppe

Welche Patientengruppen, Krankheitsbilder umfasst die Leitlinien?

Die Leitlinie beschreibt eine *patientenorientierte Herangehensweise* zur Diagnostik akuter, struktureller oder funktioneller Nierenschädigungen und progredienter Nierenerkrankungen.

Nachfolgende Fragestellungen sollen insbesondere betrachtet werden:

Erkennen und diagnostische Zuordnung sowie Verlaufsbeurteilung von Nierenfunktionsstörungen insbesondere bei allgemeinmedizinischen und internistischen Erkrankungen. Therapeutische Maßnahmen sind nicht Inhalt der Leitlinie.

Gültigkeit der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde am 19.04.2021 durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 19.04.2026 gültig.

Autoren

Name	Fachgesellschaft
Prof. Dr. Helga Frank	DGfN, DDG, DHL, DGFF
Prof. Dr. Walter Hofmann	DGKL, DGfN, EFLM
Prof. Dr. Walter Georg Guder	DGKL
Prof. Dr. Jürgen Scherberich	DGfN, ISN, ERA- EDTA. DGKL, DGfI, EMDS, PEG, SepsG, DGIM
Prof. Dr. Frieder Keller	DGfN, BDI, DGIM, ERA-EDTA, ASN
Dr. Christoph Kuppe	DGfN
Prof. Dr. Paolo Fornara	DGU

Steuergruppe und verantwortliche Koordinatoren

Vorsitzende:

Prof. Dr. Helga Frank, Sektion Nephrologie und Dialyse, ANregioMed Klinikum Ansbach
E-Mail: helga.frank@tum.de

Schriftführer:

Prof. Dr. Walter Hofmann, SYNLAB MVZ Dachau/Augsburg
E-Mail: Walter.Hofmann@synlab.com

Beteiligte Institutionen

Die Leitlinienarbeitsgruppe setzte sich aus Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften zusammen:

- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) federführend
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) federführend
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Beteiligte externe Experten

Prof. Dr. Gerhard. A. Müller (DGfN, DGIM, DGOsteol, DGIntensM))

Prof. Dr. Carsten Bergmann (GfH, DGfN, GPN, ASN.ESPH, ASHG, ESHG)

Prof. Dr. Oliver Gross (DGIM, DGfN, GPN, ASN, ISN, DTG, DGSP, FEDERG)

Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke (DGfN, DGIM, DGfN, DTG, ASN, ARRP)

Patientenbeteiligung

An der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie wurde Fr. Tanja Lutz als Patientenvertreterin beteiligt.

Unabhängigkeit des Mandates

Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlicher und nicht wissenschaftlicher Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten abgegeben. Sie sind im Anhang dieser Publikation einsehbar.

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

Verwendung von Abkürzungen

Die verwendeten Abkürzungen in dieser Leitlinie sind im Abkürzungsverzeichnis zusammengestellt.

II. Grundlagen der Methodik

Art der Konsensusfindung

Die formale Konsensusfindung erfolgte im Delphi-Verfahren sowie als nominaler Gruppenprozess (NGP) unter Leitung einer externen Moderatorin der AWMF mit den Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften.

Strukturierte Konsensusfindung

Der Ablauf des Konsensusverfahrens erfolgte wie beschrieben:

1. Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf) durch die Teilnehmer der Abschlussitzung.
2. Erfassung der mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen vor und während der Abschlussitzung durch die Moderatorin der AWMF.
3. Vorabstimmung der Empfehlungen sowie der genannten Alternativen während der Sitzung mit dem Auftrag einer grundlegenden Überarbeitung
4. Grundlegende Überarbeitung der Leitlinie durch die Autoren.
5. Erneute Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf) durch die Autoren (Frank, Hofmann, Guder, Scherberich, Keller, Kuppe, Fornara und externe Experten: Müller, Weinmann-Menke, Bergmann, Gross) und erneute Abstimmung im Delphiverfahren ohne nochmalige Sitzung zum Abschluss der Leitlinienerstellung (1. Abstimmung 31.12.2020, 2. Abstimmung der Alternativvorschläge 05.02.2021).

Tabelle 1: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75% bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50% bis 75% der Teilnehmer
Kein Konsens/Dissens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Tabelle 2: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Dieses Schema gilt nur als Orientierung zur Formulierung der Empfehlungen. Es wird keine Graduierung angegeben, da keine systematische Evidenzaufbereitung erfolgte.

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung
"soll"	„soll nicht“/„ist nicht indiziert“	Starke Empfehlung
"sollte"	„sollte nicht“	Empfehlung
"kann"/„ist unklar“	„kann verzichtet werden“/„ist unklar“	Empfehlung offen

Methodisches Konzept

Nach Auswahl und Definition des Leitlinienthemas wurden den Autoren Aufgabenbereiche/Kapitel zugeordnet.

Die in Frage kommende Literatur wurde gesichtet und einbezogen.

1 Einführung

Viele erworbene und vererbte Nierenerkrankungen bergen die Gefahr, für die Betroffenen zunächst völlig symptomlos zu sein und dann früher oder später in eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen zu münden.

In Deutschland weisen 12,7% der Menschen eine reduzierte eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder eine Albuminurie ≥ 30 mg/l als Hinweis auf eine strukturelle Nierenschädigung auf [1]. Nur 28% der in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 untersuchten Probanden mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² war ihre Nierenfunktionseinschränkung bekannt. Nur zwei Drittel von den Betroffenen mit Kenntnis ihrer renalen Funktionseinschränkung gaben an, dass sie wegen der Nierenerkrankung in ärztlicher Behandlung seien [1]. Die Prävalenz von Nierenerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter an [1].

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland etwa 93.000 Patienten ambulant aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 5d (= CKD 5d) mit einem Dialyseverfahren (Hämodialyse oder Peritoneal Dialyse) behandelt [2].

Durch die über eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz selbst vermittelten Komplikationen (Ödeme, Hyperhydratation, „fluid lung“, Hypertonie, Krampfneigung, erhöhtes Infektionsrisiko, Hyperkaliämie, Hormondysregulationen, Anämie, Blutungen, Malnutrition, Azidose, Calciphylaxie, Koma) sind weitere Organsysteme massiv betroffen [3,4]: erhöhte Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, Osteomalazie, Neuropathie, Myopathie, dysreguliertes intestinales Mikrobiom, zelluläre und humorale Immundefizienz, Kristallopathien der Haut (urämische Dermatopathie).

Bekannt pathogenetische Risikoindikatoren für akute und chronisch progrediente Nierenerkrankungen sind u. a. Infektionen (Sepsis), Hypovolämie, systemische Autoimmunerkrankungen, Bluthochdruck, „Plasmazelldyskrasien“, hereditäre Erkrankungen, Nephrotoxine, Diabetes mellitus [1].

Die Aufwendungen für eine Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritoneal-Dialyse, Nierentransplantation) stellen einen erheblichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar.

Ausschlaggebend ist die strukturierte Früherkennung einer Nierenerkrankung, die in allererster Linie auf der rationalen und rationellen Basis einer Labordiagnostik erfolgen soll. Hierbei zielgerichtet angewendete Messgrößen („Parameter“), die die „Nierengesundheit“ oder Erkrankung adäquat abbilden sind führend und handlungsanweisend für weitere Maßnahmen, z. B. die patientenorientierte Behandlungsstrategie.

Zur Früherkennung von Nierenerkrankungen empfehlen wir

- „Screening“ von Blut und Urin in Intervallen auf nierenassoziierte Messgrößen, um schon im Rahmen von Basisuntersuchungen Personen (Patienten) mit einer Nierenerkrankung rechtzeitig zu erkennen.
- durch standardisierte Erst- und Folge-Diagnostik Lokalisation, Ursache und Schweregrad der Nierenerkrankung über dann erweiterte und speziellere diagnostische Maßnahmen einzugrenzen und zu spezifizieren. Dies soll auch dazu beitragen über eine genaue nephrologische Diagnostik unnötige Behandlungen zu vermeiden und insgesamt die Patientensicherheit zu verbessern.
- durch sinnvolle Verlaufsdagnostik („Monitoring“) eine mögliche Progression, Remission oder Rezidive der Nierenerkrankung zu identifizieren.

Bei *akuten Nierenerkrankungen* („acute kidney disease“, AKD), wie der akuten Nierenschädigung („acute kidney injury“, AKI), bei akuten glomerulären Erkrankungen, tubulo-interstitiellen z. B. infolge hämodynamischer Störungen, schweren Infektionen, Traumata, nach großen Operationen, akutem Blut/Volumenverlust, systemischen Gefäßentzündungen, Toxin Einfluss, etc., finden sich zwar möglicherweise mehr oder weniger charakteristische „Frühsymptome“, diese sind jedoch keineswegs für die sichere Diagnose ausreichend. Führend bei AKD sind abnehmende Urinausscheidung bis zur Oligoanurie und schnell ansteigendes Serum Kreatinin. Erschwerend in der Leitlinienerstellung war, dass

die Definition und diesbezügliche Nomenklatur eines „akuten Nierenversagens“, die der „akuten Nierenschädigung“ („AKI“) und der „akuten Nierenerkrankung“ („AKD“), ungeachtet aktueller Konferenzen im Rahmen der „KDIGO- Leitlinien“, nach wie vor in der Diskussion ist.

Chronische Nierenerkrankungen verlaufen dagegen regelhaft zunächst klinisch weitgehend bis völlig beschwerdefrei bzw. uncharakteristisch, beinhalten jedoch das Risiko eines progredienten Verlaufs. Erst in späten Stadien einer Niereninsuffizienz können dann unbehandelt Symptome wie u. a. Leistungsschwäche, Müdigkeit, Inappetenz, fahlgelbes Hautkolorit, Blässe, starker Juckreiz, Weissnägel mit Lunulaverlust, ammoniakalischer Foetor ex ore, Azidose Atmung, Wassereinlagerungen in den Weichteilen, Atemnot („fluid lung“), Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Blutungen, Muskelfibrillationen, Muskelkrämpfe, Atonie, Lähmungen, Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, kognitive Störungen, epileptiforme Anfälle, Stupor, Koma bis zum Tod in der Urämie auftreten.

Labormedizinische Messgrößen helfen nicht nur frühe Formen einer Nierenerkrankung anzuzeigen, sondern differenzieren akute von chronischen, prärenale von renalen und postrenalen Nierenerkrankungen und sind essentiell in der begleitenden Beurteilung einer Behandlung.

Ziel der Leitlinie ist es, durch rationelle Labordiagnostik, d.h. sinnvollen, klug entschiedenen Einsatz von Parametern insbesondere in Blut- und Urinproben, akute und chronisch progrediente Nierenerkrankungen zu erkennen und differenzieren, um noch in frühen Krankheitsstadien durch personalisierte therapeutische Interventionen eine Krankheitsprogression, Sekundär-Komplikationen und ggf. spätere Dialysepflichtigkeit zu vermeiden bzw. wenigstens zu verzögern.

Wir sind uns im Klaren, dass die von einer labordiagnostischen Leitlinie anhand der sich präsentierenden Parametermuster Handlungsempfehlungen für Ärzte und Pflege ergeben, die für den Regelfall hilfreich und wichtig sind, jedoch in Einzelfällen davon abgewichen werden kann bzw. muss [5]. Oberstes Ziel gerade hinsichtlich therapeutischer Optionen und des Patientenwohls bleibt immer Nutzen und Schaden gegeneinander abzuwägen.

1.1 Messgrößen-Probenmaterial-Methodik

Laboranalytische Verfahren von Patientenproben aus Plasma, Serum und Urin ermöglichen die Nierenfunktion quantitativ zu erfassen und die Lokalisation der renalen Organschädigung weitgehend zu bestimmen. Messgrößen des Labors stehen nicht isoliert für sich. Ihre Interpretation bedarf genauer Kenntnisse der Pathophysiologie und Präanalytik, klinische Erfahrung, und ihre Transformation in Handlungsempfehlungen soll erst nach Einbeziehung von Inhalten anderer Methoden, z. B. der Bildgebung und Histopathologie, d.h. in Form einer Synopsis erfolgen.

1.1.1 Kreatinin

Traditionelles und praktisches Maß der „Nierenfunktion“ ist die Messgröße Kreatinin im Plasma/Serum. Kreatinin wurde 1847 als ein Produkt des menschlichen Stoffwechsels identifiziert und wird seit 1926 als endogener Filtrationsmarker verwendet.

1. Schlüsselfrage

Welche laborchemischen Bestimmungsverfahren sind für Messung von Kreatinin in Plasma/Serum Proben geeignet?

Empfehlung 1-1

Zur Messung des Kreatinins im Plasma/Serum sollte die standardisierte enzymatische Methode eingesetzt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Die Kreatinin Bestimmung ist grundlegend für die Berechnung der eGFR nach der CKD-EPI Formel [6–8].

2. Schlüsselfrage

Welche klinisch relevanten Einflussgrößen sollen bei der Messgröße Kreatinin beachtet werden?

Empfehlung 2-1

Folgende Einflussgrößen sollen bei der Bewertung eines „Kreatininwertes“ beachtet werden:

Patienten-bedingte Einflussgrößen auf die Kreatinin Bestimmung sind Muskelmasse, Alter, Geschlecht, Ethnizität und körperliche Aktivität. Bei intensivpflichtigen Patienten soll beachtet werden, dass die Muskelmasse mit jeder Woche Liegedauer um 1% abnimmt.

Desgleichen sollten Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, da diese zu erniedrigten Kreatininwerten führen können und Patienten mit einer Nierenerkrankung falsch einschätzen lassen [9].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Eine eher zufällige „Hyperkreatininämie“ eines Patienten, die jedoch anhand des klinischen Befundes und der übrigen Labor constellation Zweifel an der Richtigkeit des Kreatininwertes erweckt, sollte veranlassen, anamnestisch und fremdanamnestisch evtl. kürzlich geänderte Ernährungsgewohnheiten zu eruieren. Beschrieben sind Einzelfälle, in denen Patienten zur „Kräftigung“ größere Mengen konzentrierter Fleischextrakte von Angehörigen bekamen, wobei durch die „Einflussgröße Fleischprotein“ Serumkreatinin Konzentrationen von bis zu 8 mg/dl ein akutes Nierenversagen vortäuschten, sich die Werte nach Absetzen jedoch wieder schnell normalisierten.

3. Schlüsselfrage

Welche Vorteile hat die enzymatische Kreatinin-Bestimmung gegenüber der kinetischen Jaffe-Methode?

Empfehlung 3-1

Das Ergebnis der enzymatischen Kreatininbestimmung wird von weniger Störfaktoren beeinflusst als das Jaffe-Verfahren [10].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

1.1.2 Cystatin C

Mit Cystatin C ist eine weitere Messgröße zur rechnerischen Ableitung der GFR verfügbar. Cystatin C ist ein Serin-Proteinaseinhibitor, der von allen kernhaltigen Zellen gebildet wird. Cystatin C kommt in konstanter Menge im Blut vor und wird aufgrund seiner geringen Molekülmasse von 13,36 kDa glomerulär frei filtriert. Im Tubulus wird Cystatin C nahezu komplett reabsorbiert und katabolisiert. Bei tubulären Schädigungen wird das Peptid nicht mehr ausreichend im Nephron reabsorbiert und verstoffwechselt und wird dann vermehrt im Urin ausgeschieden [11].

4. Schlüsselfrage

Welchen Stellenwert hat die Bestimmung von Cystatin C bei Patienten mit Verdacht auf eine verminderte GFR.

Empfehlung 4-1

Liegt der V.a. eine Nierenerkrankung vor, so sollte bei Zweifeln an der klinischen Bewertung des Kreatinins Cystatin C (unabhängig vom Lebensalter) gemessen werden [11,12].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

1.1.2.1 Harnstoff

5. Schlüsselfrage

Welchen Stellenwert hat die Bestimmung des Harnstoffs im Plasma/Serum in der Bewertung der „Nierenfunktion“?

Empfehlung 5-1

Harnstoff sollte für eine Funktionsdiagnostik der Niere nicht herangezogen werden, da dessen Konzentrationen im Plasma/Serum eher den Proteinmetabolismus/Katabolismus und den Ernährungsstatus des Patienten widerspiegelt. Bei extrarenalen Krankheitszuständen wie Exsikkose, Katabolie, und gastrointestinale Blutungen könnte ein dysproportionaler Harnstoffwert jedoch ergänzende Informationen liefern.

Gesamtabstimmung: 100% (8/8)

1.1.2.2 Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺)

6. Schlüsselfrage

Wann sollten die Elektrolytkonzentrationen im Plasma/Serum bei Patienten mit V.a. Nierenerkrankung bestimmt werden?

Empfehlung 6-1

Bei allen akuten Nierenerkrankungen sollen die Konzentrationen von Na⁺, K⁺ und Ca⁺⁺ bestimmt werden [13].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

1.1.2.3 Magnesium

7. Schlüsselfrage

Wann sollte die Magnesium-Konzentration im Plasma/Serum bestimmt werden?

Empfehlung 7-1

Primäres diagnostisches Ziel sollte zunächst weniger eine Hyper-, sondern der Ausschluss einer Hypomagnesiämie (< 0,70 mMol/L) sein. Magnesium sollte als protektiver Elektrolyt zur Beurteilung, Abklärung und prognostischen Abschätzung von Nierenerkrankungen bestimmt werden. Eine Hypomagnesiämie ist mit einer prognostisch schlechteren klinischen Situation assoziiert.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Zwei labordiagnostische Verfahren werden in der Routine eingesetzt: Flammen-Atomabsorptionsspektrometrie und die Photometrie von Magnesiumkomplexen, d.h. das Gesamtmagnesium (frei+ gebunden) (über Xylidylblau oder Calmagit) [14]. Da Mg⁺⁺ überwiegend im Plasma/Serum an Albumin gebunden ist, kann eine Hypoalbuminämie zu Fehlbewertungen der effektiven Mg⁺⁺ Konzentration führen. Freies Mg⁺⁺ wird mittels ionenselektiver Elektroden bestimmt. Das an Blutzellen (Erythrozyten) gebundene Magnesium kann einen latenten Magnesiummangel besser beurteilen helfen, bleibt jedoch i.d.R. auf spezielle Fälle außerhalb der Routine beschränkt.

1.1.2.4 Chlorid

8. Schlüsselfrage

Wann sollte die Chloridkonzentration im Plasma/Serum bestimmt werden.

Empfehlung 8-1

Die Chloridbestimmung soll u. a. bei einer metabolischen Azidose, bei Niereninsuffizienz, bei V.a. renal tubuläre Azidose, einem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), längerer Gabe von Diuretika, und einer Hyponatriämie erfolgen [13].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Für die Bestimmung der Chloridkonzentration haben sich in der Routine die Kolorimetrie und die Verwendung ionenselektiver Elektroden bewährt [14].

1.1.2.5 Phosphat

9. Schlüsselfrage

Wann sollte die Phosphatkonzentration im Plasma/Serum bestimmt werden?

Empfehlung 9-1

Die Bestimmung der Phosphatkonzentration soll bei Patienten mit Nierenerkrankungen zum Ausschluss eines sekundären Hyperparathyreoidismus erfolgen [13]. Dabei sollte beachtet werden, dass erst bei fortgeschrittenem Nierenfunktionsverlust (CKD 4-5) mit einer Hyperphosphatämie zu rechnen ist.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar (1)

Phosphat, bestimmt als Phosphoranteil, wird i.d.R. mit dem Ammoniummolybdatverfahren unter Entstehung von Molybdänblau bestimmt. Auch enzymatische Verfahren werden eingesetzt [14]. Die Phosphatkonzentration im Plasma/Serum ist stark altersabhängig und fälschlich zu hoch bei längerer Probenlagerung (Spontanhämolyse).

Kommentar (2)

Patienten mit CKD Stadium 1 und Stadium 2, die eine Hypophosphatämie bei hochnormalen bzw. erhöhten Ca⁺⁺ Konzentrationen aufweisen (häufig mit art. Hypertonie), sollen auf einen primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) hin untersucht werden. Hierbei sollte ausgeschlossen werden, ob ein manifester pHPT mit einer begleitenden sekundären und i.d.R. progredienten Nierenerkrankung des Patienten in ursächlichen Zusammenhang steht.

1.1.3 Messgrößen im Urin (Teststreifen, Urinproteine)

10. Schlüsselfrage

Welche Art von Harnproben sollte bei Patienten für eine Teststreifenuntersuchung eingesetzt werden?

Empfehlung 10-1

Bevorzugt sollte standardisiert der zweite Morgenurin (Mittelstrahlurin) als Probenmaterial eingesetzt werden [13, 14].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Es kann auch eine Urinprobe zu jeder anderen Tageszeit unter Berücksichtigung örtlicher Gegebenheiten in Klinik und Praxis verwendet werden.

11. Schlüsselfrage

Wie soll das Ergebnis quantitativer Messgrößen (Protein, Elektrolyte etc.) in Harnproben angegeben werden?

Empfehlung 11-1

Das Ergebnis quantitativer Messgrößen des Harnstatus soll auf die Kreatinin-Konzentration der Urinprobe bezogen werden, u. a. um unterschiedliche Diuresezustände auszugleichen [14–16].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

12. Schlüsselfrage

Welche laborchemische Messgröße einer Harnprobe sollte zur Erfassung einer strukturellen Nierenerkrankung als geeignet bewertet werden?

Empfehlung 12-1

Der Urinteststreifen mit den Indikatorfeldern Protein (Proteinurie), Erythrozyten/Hämoglobin (Erythrozyturie, Hämoglobinurie), Leukozyten (Leukozyturie), Glucose (Glucosurie) und pH-Wert soll die Basisuntersuchung zur Diagnostik einer renalen Strukturstörung darstellen [14,15].

Ein sensitiver Test auf Albumin kann auch zur Erfassung einer strukturellen Nierenerkrankung eingesetzt werden.

Die Bestimmung des spez. Gewichts sollte, insbesondere für urologische Fragestellungen, in Erwägung gezogen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die Teststreifenuntersuchung im Urin auf Proteinurie, Erythrozyturie und Leukozyturie wird als Warnsignal für eine Covid-19-assoziierte Nephropathie (wie auch für andere nephrotrope Erreger) empfohlen [17].

13. Schlüsselfrage

Welche Methoden sollten in der Praxis und im klinischen Betrieb eingesetzt werden, um standardisierte Ergebnisse in der Beurteilung des Harnsediment Status zu erhalten?

Empfehlung 13-1

Für die Analytik des Harnsediments sollte die Phasenkontrastmikroskopie bevorzugt eingesetzt werden.

Im Fall einer akuten Nierenerkrankung (bzw. akuten Nierenversagens) sollte, sofern vor Ort aktuell keine mikroskopische Bewertung der Harnprobe möglich ist, ein Labor einbezogen werden, das eine (semi-) quantitative automatisierte Auswertung über Durchflussszytometrie, Digitalphotometrie oder Digitalfotografie vorhält, was bei den meisten größeren Labors der Fall ist und eine vollmechanisierte und standardisierte Analyse partikulärer Harnbestandteile erlaubt [18,19].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

14. Schlüsselfrage

Welche Methoden sollen heutzutage im klinischen Betrieb bei der Differenzierung einer Hämaturie eingesetzt werden.

Empfehlung 14-1

Manuell soll die Phasenkontrastmikroskopie, oder die automatisierte Zellanalyse über Zytometrie (Zuweiserlabors, größere Kliniklabors) für die Differenzierung von Erythrozyten (Akanthozyten, Schizozyten und andere dysmorphe Formen) eingesetzt werden [14,15,18,20]. In Laboratorien soll die Urin-Eiweißdifferenzierung mit Messung von IgG, Albumin und α_2 -Makroglobulin veranlasst und parallel die entsprechenden Quotienten zur Differenzierung berechnet werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die Durchflusszytometrie, die Digitalphotometrie des Harnsediments und die Digitalfotografie im Durchflusszytometer erlauben eine automatisierte Erfassung dysmorpher Erythrozyten (als Hinweis auf deren transglomeruläre Herkunft).

15. Schlüsselfrage

Welche präanalytischen Anforderungen muss eine Harnprobe zur Proteinurie-Analyse erfüllen?

Empfehlung 15-1

Für die Untersuchung auf Proteinurie sollte bevorzugt ein frisch gelassener Spontanurin am Vormittag (als Mittelstrahlurin) verwendet werden, da eine erhöhte Eiweißausscheidung zu anderen Tageszeiten, „funktionell“ bedingt, z. B. auch durch körperliche Anstrengung (Sport), Stressoren und Orthostase verursacht sein kann [19].

Gesamtabstimmung: 100% (8/8)

16. Schlüsselfrage

Welche Bedeutung haben Einfrier- und Auftauvorgänge bei der „Konservierung“ von Harnproben für die Qualität der Proteinurieanalytik?

Empfehlung 16-1

Harn soll für eine Urineiweißdifferenzierung nicht eingefroren werden. Bei Urinproben niedrigen Eiweißgehalts, die eingefroren und aufgetaut werden, besteht die Gefahr der Aggregation und Konformationsänderung der Harnproteine, da die „Schutzkolloidwirkung“ des Albumins nicht ausreicht [15,16,21].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

17. Schlüsselfrage

Welche quantitativen Nachweisverfahren für die Gesamteiweißbestimmung sollen bei Verdacht auf eine pathologische Proteinurie eingesetzt werden?

Empfehlung 17-1

In der Routine sollten zur Quantifizierung Farbstoffbindungsverfahren (z. B. Pyrogallol-Rot) oder turbidimetrische Verfahren (z. B. Benzethoniumchlorid) bevorzugt werden, da sie im Gegensatz zum Biuretverfahren automatisierbar sind. Nachteilig ist, dass über die Farbstoffbindungsmethode nicht alle Einzelproteine zu 100%, wie etwa beim Biuret- und dem Lowry-Verfahren, erfasst werden [22]. Dennoch sollen die beiden ersterwähnten Verfahren ungeachtet beschriebener Nachteile in der Routine eingesetzt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

18. Schlüsselfrage

Welches Verfahren ist zum Nachweis einer Albuminurie im Bereich von 20-200 mg/L zu empfehlen?

Empfehlung 18-1

Das Teststreifenverfahren ist bei einer Nachweisgrenze von 250-300 mg/L zu unempfindlich. Falls klinisch indiziert (Risikopatient, kardiovaskuläre Komorbidität), soll bei dieser Fragestellung ein empfindlicheres Testverfahren eingesetzt werden [14,18].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

19. Schlüsselfrage

Welche Untersuchung soll bei Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie in Bezug auf die Proteinuriediagnostik durchgeführt werden?

Empfehlung 19-1

Bei Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie sollen die freien Immunglobulin-Leichtketten Kappa/Lambda primär im Serum und nicht im Urin bestimmt werden, da freie Leichtketten erst vermehrt ausgeschieden werden, wenn die tubuläre Reabsorptionskapazität, die mehrere Gramm betragen kann, überschritten wird. Als zusätzliches Kriterium ist der Serum-Kappa/Lambda-Quotient außerhalb des angegebenen Referenzintervalls zu beachten [23,24].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Dieser Verdacht ergibt sich z. B. bei einer Diskrepanz zwischen Gesamteiweiß (> 300 mg/g Kreatinin) und dem Albumin-Gesamteiweißquotienten (< 0,30) oder $(\alpha_1\text{-Mikroglobulin} + \text{Albumin} + \text{IgG}) / \text{Gesamteiweiß im Urin} < 0,6$.

20. Schlüsselfrage

Welche Analyseverfahren zur Differenzierung einer Proteinurie (IgG, Albumin, α_1 -Mikroglobulin, α_2 -Makroglobulin) sollten eingesetzt werden?

Empfehlung 20-1

Hinsichtlich einer therapiebegleitenden Verlaufsbeobachtung sollten quantitative Methoden (Turbidimetrie, Nephelometrie) zur Analyse der Proteinurie eingesetzt werden [14,15,18,21].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

21. Schlüsselfrage

Wie sollten elektrophoretische Verfahren zur Proteinuriediagnostik bewertet werden ?

Empfehlung 21-1

Diese Verfahren treten in den Hintergrund bzw. sollten nicht mehr durchgeführt werden [14,25].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die früher gelegentlich angeforderte Urinelektrophorese (auf Zelluloseazetatfolien) hat keine diagnostisch verwertbare Aussagekraft und soll entfallen. Die SDS-PAGE von Urinproteinen sollte nur klinisch-wissenschaftlichen Studien vorbehalten bleiben; zudem erfordert die Auswertung spezielle indi-

viduelle Expertise. Das Verfahren ist primär qualitativ und lässt sich nur indirekt quantifizieren. Die Methode hat gewisse diagnostische Stärken in der Beurteilung einer tubulären Proteinurie

22. Schlüsselfrage

Wie sollte die Konzentration der Messgrößen einer Proteinurie angegeben werden?

Empfehlung 22-1

Grundsätzlich soll der Bezug der Proteinkonzentration auf Basis der Kreatininkonzentration im Harn (g/dl) erfolgen, um verschiedene Diuresezustände auszugleichen. Dieser Protein/Kreatinin-Quotient, bestimmt aus der spontan erhaltenen Mittelstrahlurin Probe (in mg/g), entspricht sehr genau der Eiweißausscheidung einer 24 Stunden Sammelperiode [14–16,18].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Bezogen auf den Proteingehalt im 24-Stunden-Sammelharn, ist der Protein/Kreatinin-Index einer Probe des Mittelstrahlurins weitestgehend vergleichbar und gleich aussagekräftig. Abgesehen von Patienten-abhängigen (präanalytischen) erheblichen Unsicherheiten bei größeren Sammelperioden (24-Stunden-Sammelurin), ist der MSU des zweiten Morgenurins (oder eines anderen Zeitraums) unter ambulanten und klinischen Routine-Bedingungen am praktikabelsten

23. Schlüsselfrage

Welche präanalytischen Aspekte bei der Berechnung des Protein/Kreatinin-Index (Protein/Kreatinin Ratio) einer Harnprobe sollten mit beachtet werden?

Empfehlung 23-1

Es soll beachtet werden, dass die tubuläre Sekretion von Kreatinin durch verschiedene exogene und endogene Faktoren beeinflusst werden kann.

Es sollte geprüft werden, ob Faktoren vorliegen, die die tubuläre Sekretion von Kreatinin beeinflussen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Hierbei wird die tubuläre Kreatininsekretion z. B. gehemmt durch Cimetidin, Trimetoprim, verschiedene Antibiotika, Pyrimethamin, antiretrovirale Agentien (Ritonavir, Dolutegravir) und Cobicistat, einem „Pharmakoenhancer“ antiretroviraler Medikamente. Die Serumkreatininwerte können sich hierdurch um ca. 0,2-0,4 mg/dl erhöhen, parallel fällt die Kreatininausscheidung im Harn ab. Der Protein-Kreatinin-Index täuscht dadurch (fälschlich) eine „höhere“ Proteinurie vor.

Die Einschätzung des Protein-Kreatinin-Index, d.h. das Ausmaß der Proteinurie, sollte nur in Kenntnis der Begleitmedikation eines Patienten erfolgen.

24. Schlüsselfrage

Welche „iatrogenen“ präanalytischen Besonderheiten sollten bei der Beurteilung einer tubulären Proteinurie mitberücksichtigt werden?

Empfehlung 24-1

Die Interpretation einer tubulären Proteinurie sollte in Kenntnis der Begleitmedikation (z. B. Aminosäuren-haltige Lösungen i.v.) erfolgen. Hauptzielgruppen wären intensivpflichtige Patienten (mit Risiko der Hyperalimentation) [26].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Patienten, denen Aminosäure-haltige Lösungen infundiert werden, können per se, ohne tubuläre Schädigung, vermehrt Mikroproteine im Sinne einer tubulären Proteinurie ausscheiden. Dies trifft auf Lösungen zu, die Aminosäuren wie Lysin, Arginin enthalten, da diese die tubuläre Reabsorption glomerulär (physiologisch) filtrierter Mikroproteine hemmen, ähnlich wie auch monoklonale Leichtketten.

1.1.4 Molekulargenetische Diagnostik [27]

Bei einer Vielzahl nephrologischer Erkrankungen sind molekulargenetische Ursachen bekannt (Genmutationen, Deletionen, Translokationen, Einzelstrangnukleotid Polymorphismen). Durch humangenetische Untersuchungsmethoden lassen sich Nierenerkrankungen bzw. (systemische) Erkrankungen mit Nierenbeteiligung in Zweifelsfällen eindeutig(er) identifizieren, einordnen und ggf. auch frühzeitiger erkennen.

25. Schlüsselfrage

Welche molekulargenetische Diagnostik ist bei Nierenerkrankungen indiziert?

Empfehlung 25-1

Eine pauschale Empfehlung zu einer bestimmten molekulargenetischen Untersuchungsmethode ist nicht möglich. Zeigt sich, dass die Nierenerkrankung eines Patienten (klinische-und Labor-Konstellation, Familienanamnese, Konsanguinität) einer hereditären Genese verdächtig ist, so sollte in gegenseitigem Einvernehmen Rücksprache mit einem Humangenetiker bzw. einem humangenetischen Labor erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (8/8)

26. Schlüsselfrage

Wer sollte die Empfehlung zur genetischen Beratung aussprechen?

Empfehlung 26-1

Die Empfehlung zur genetischen Beratung soll vom behandelnden Arzt/Ärztin aus erfolgen. Sofern der behandelnde Arzt/Ärztin hierzu keine Expertise hat, so soll dieser/diese Rat von einer genetischen Beratungsstelle einholen und dort den Patienten zum Beratungsgespräch vorstellen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Kreatinin

Messverfahren

- Seit 1886 wird Kreatinin nach Jaffe colorimetrisch bestimmt. Heutzutage erfolgt die Methode als kinetische Messung.
- Seit 1980 wird die enzymatische Methode mehrheitlich verwendet (hierbei Referenzmethoden adaptiert). Die enzymatische Methode wird seit 2004 durch die Isotopendilution Massenspektrometrie (IDMS) standardisiert [7, 8].

Störfaktoren

Die Jaffe Methode wird durch hohe Bilirubinkonzentrationen, einzelne Medikamente wie Acetaminophen und N-Acetylcystein, Acetatverbindungen, Glukose, Ascorbinsäure und bestimmte Antibiotika sowie IgM Paraproteine gestört [10].

Metamizol-Na⁺ stört sowohl die Jaffe als auch die enzymatische Kreatinin-Bestimmung.

Einflussgrößen

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels. Kreatinin wird weniger produziert bei Sarkopenie, Inaktivität (z. B. Intensivpatienten), im Alter, bei Frauen, bei vegetarischer/veganer Ernährung und bei Leberinsuffizienz. Die Kreatinin Serumkonzentration (Median) ist bei Männern höher als bei Frauen, bei dunkelhäutigen Menschen, bei hohem Fleischkonsum, bei gesteigerter Muskelaktivität und Rhabdomyolyse. Die Vorstufe des Kreatinins ist das Kreatin, das bei Leberinsuffizienz vermindert zu Kreatinin umgewandelt wird.

Kreatinin wird maximal bis zu etwa 10% tubulär sezerniert. Die tubuläre Sekretion nimmt parallel zur Nierenfunktionseinschränkung kompensatorisch zu. Kreatinin wird als falsch hoch gemessen, wenn dessen tubuläre Sekretion gehemmt wird, z. B. durch Medikamente (u.a. Trimethoprim, Cimetidin, Fenofibrat, Ritonavir, Hydroxycarbamid) [9].

Referenzbereiche Kreatinin

Enzymatische Methode (9)

Plasma/Serum

Frauen < 0,9 mg/dl (< 80 µmol/l)

Männer < 1,1 mg/dl (< 97 µmol/l)

Urin

0,8-2,2 g/24h (7-20 mmol/24h)

Cystatin C

Messverfahren

Cystatin C wird mittels turbidimetrischer oder nephelometrischer Immunoassays (TIA) bestimmt [11].

Einflussgrößen

Die Syntheserate ist stabil und unabhängig von Akute-Phase-Reaktionen, Lebererkrankungen, Muskelmasse und Ernährungsgewohnheiten.

Cystatin C kann jedoch falsch hoch bestimmt werden u. a. bei Schilddrüsen-Erkrankungen (Hyperthyreose) und unter hochdosierter Medikation mit Glucocortikosteroiden.

Cystatin C kann gegenüber Kreatinin folgende Vorteile haben:

- Keine Abhängigkeit von der Muskelmasse und Geschlecht
- Der Cystatin C Anstieg im Blut erfolgt schneller, innerhalb von Stunden, nicht von Tagen, wie beim Kreatinin im Fall einer AKI.
- Bei geringerer interindividueller Streuung als Kreatinin steigt Cystatin C akut bereits bei einer GFR < 90 ml/min an.
- Cystatin C zeigt den GFR-Abfall bei AKI einen Tag früher an als Kreatinin. Diese Frage wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren vertreten die Auffassung, dass zur Diagnostik eines akuten Nierenversagens Kreatinin nach wie vor am besten geeignet ist [28].

Zu beachten gilt:

Die auf Cystatin C basierende eGFR kann die Kreatinin-basierte eGFR bei niedrigen GFR-Werten (Plateau) nicht ersetzen [29].

Referenzbereich

0,62-1,11 mg/l.

Standardisierung von Cystatin C erfolgt auf das 1. internationale Referenzmaterial - ERM-DA471/IFCC.

Urin-Teststreifen/Harn-Sediment

Für Urin-Untersuchungen hat sich der zweite Morgenurin (Mittelstrahl-Urin) als besonders geeignet erwiesen, *aber jeder andere Tagesurin kann auch verwendet werden*. Zur Reduzierung präanalytischer Fehlerquellen (z. B. durch bakterielle Zersetzung) empfiehlt sich grundsätzlich ein frisch gewonnener Spontanurin ohne Stabilisierungszusätze.

Bezugsgröße

Zur Quantifizierung werden die chemischen Substanzen traditionell auf einen Liter Urin bezogen. Der Addis-Count zur Standardisierung der Zellausscheidung wird heutzutage nicht mehr eingesetzt. Um den Effekt unterschiedlich konzentrierter Harnproben auf die Substanzkonzentrationen auszugleichen, empfiehlt sich zusätzlich die Angabe der Werte auf eine Harnvolumen-unabhängige Bezugsgröße, deren Gesamtausscheidung pro Tag konstant ist. In der Regel wird hierfür Kreatinin als Bezugsgröße gewählt (sogenannte „Urin-Quotienten“, d.h. Substanz / Kreatinin - Ratio in mmol Substanz/ mmol Kreatinin oder mg Protein/g Kreatinin). Ein 24 Std.-Sammelurin und die Berechnung der Substanzausscheidung pro Tag ist in den meisten Fällen nicht mehr erforderlich [14,15].

Harnstatus: Aussehen, Teststreifen [14,15,18,19]

Traditionell gehört ein so genannter „Harnstatus“ zur Basisuntersuchung jedes Patienten [15].

Tabelle 3: Makroskopische Beurteilung einer Harnprobe

optischer Eindruck	Ursache	weitere Diagnostik
klar	Normalbefund	
in frischem Urin:		
helle Trübung	massenhaft Leukozyten	unlöslich in 3%-iger Essigsäure
	Bakterien, Hefen	
	Spermatozoen, Zystinkristalle	
rotbraun	Erythrozyten (Bodensatz)	Zentrifugieren und Lösen mit 3%iger Essigsäure; Dreigliäserprobe
braune Flocken	Stuhlverunreinigung beim Säugling	
milchig	Fetttröpfchen: Chylurie	lymphatische Obstruktionen (Tröpfchen sind ätherlöslich)
	Lipurie	Nephrose (ätherunlöslich)
im Urin nach Stehenlassen, insbesondere in der Kälte:		
helle Trübung	Phosphate, Carbonate im alkalischen Urin	lösen sich in 3%-iger Essigsäure
	Urate, Harnsäure in saurem Urin	lösen sich beim Erwärmen oder Alkalisieren
	Oxalate (selten)	lösen sich in 1-2 mol/L HCl
im Urin nach Stehenlassen in der Wärme:		
wolkige Trübung am Boden des Röhrchens nach längerem Stehen	Bakterien	mikroskopisches Präparat
	Nubekula: Phosphate, Mucine, Epithelien der Harnwege	keine weitere Diagnostik notwendig

Tabelle 4: Teststreifenfelder für Urinuntersuchung auf Krankheiten der Niere und ableitenden Harnwege mit Messprinzipien, Messbereichen und Referenzintervallen

Teststreifenfeld	Messprinzip	Nachweisgrenze/ Messbereich	Normale Befunde
Protein	Indikatorfehler	ca. 300 mg/L Albumin	Negativ
Albumin	Indikatorfehler, immunreaktiv	ca. 20-80 mg/L Albumin	negativ (< 20 mg/L)
Blut, Hämoglobin, Myoglobin	Pseudoperoxidaseaktivität	ca. 1,5-6 mg Hb/L	negativ (< 8 x 10 ⁶ /L)
Leukozyten	Indoxylesteraseaktivität	ca. 5-10 x 10 ⁶ Granulozyten/L	negativ (< 5-8 x 10 ⁶ /L)
Glukose	Glukoseoxidasemethode	ca. 1 000 mg/L (5,2 mmol/L)	negativ (< 2 mmol/L)
Nitrit	Griess'sche Probe	0,6-1 mg/L Nitrit	negativ
pH	Farbindikatoren	pH 5-9	pH 5-7,5
Konzentration, „spezifisches Gewicht“	Polyelektrolytnachweis von Kationen	entspricht 1 000-1 030	1 010-1 042 (entspricht 300-1 400 mosmol/L)
Kreatinin	Chemisch	0,88-26,5 mmol/L (0,1-3 g/L)	4,5-13 mmol/L (0,5-1,5 g/L)

Harnsediment

Präanalytik

Die optimale Probe zur Analyse des Harns im Rahmen eines Suchtests („Screening“) ist der so genannte Mittelstrahlurin, bevorzugt der des zweiten Morgenurins. Nach seiner Gewinnung erfolgt die Zentrifugation im Spitzgläschen über fünf Minuten bei 400 g im Schwenkbecherrotor, sodass die Sedimentbestandteile mindestens zehnfach angereichert werden. Der überstehende Urin wird dekantiert und das aufgeschüttelte mit der Drahtöse aufgenommene Sediment für die Analysen verwendet.

Wird eine Färbung vorgenommen, erfolgt diese nach der Zentrifugation mit Alzianblau nach Sternheimer oder mit Gentianaviolett-Safranin-O (Sternheimer-Malbin) [18].

Stabilität von Kenngrößen im Urin

Eine Urinprobe zur Herstellung eines Harnsediments sollte nach spätestens zwei Stunden aufbereitet, d.h. zentrifugiert und auf Objektträger ausgestrichen sein. Nach der Zentrifugation kann die Sedimentanalyse innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden, wenn folgendes beachtet wird:

Stabilitätsdaten bei Raumtemperatur [14,19]

- Erythrozyten und Akanthozyten (dysmorphe Formen): bis ein Tag bei genügender Harnkonzentration (> 300 mosmol/kg);
- Leukozyten: bis ein Tag (weniger bei alkalischem pH, z. B. bei Bakteriurie);
Bakterien: *cave*: Anstieg der Koloniegröße nach ein bis zwei Stunden;
- Epithelzellen: bis drei Stunden;
- Zylinder: bis zwei Tage.

Durch Zusatz von Borsäure (1-2 g/L = 16-32 mmol/L) bei der Uringewinnung werden Erythrozyten und Bakterien über 24 Stunden konstant gehalten.

Die Analyse des Harnsediments beruht traditionell auf der mikroskopischen Analyse des ungefärbten oder gefärbten Sediments nach Zentrifugation. Empfohlen wird die Sedimentanalyse im Phasenkontrastmikroskop. Neuerdings stehen drei verschiedene automatisierte optische Verfahren zur Verfügung, die eine „quantitative Analyse“ im nativen, unbearbeiteten Urin erlauben. Durchflusszytometrie, Digitalphotometrie im Sediment und die Digitalphotographie im Durchfluss erlauben eine vollmechanisierte Erfassung der partikulären Harnbestandteile. Bei mikroskopischer Untersuchung werden mehrere Gesichtsfelder bei 10- und 400-facher Vergrößerung betrachtet und die Ergebnisse in halbquantitativer Form wiedergegeben (Mittelwert der Zellen pro Gesichtsfeld). Die Phasenkontrasteinrichtung des Mikroskops soll für die Differenzierung von Erythrozyten (Dysmorphie) eingesetzt werden.

Referenzbereichsgrenzen [14,19]

Als obere Referenzbereichsgrenzen wurden bei zentrifugiertem Mittelstrahlurin folgende Werte ermittelt:

Tabelle 5: Referenzbereichsobergrenzen Harnsediment

Sedimentbestandteil	Bedingung	Obergrenzen x 10 ⁶ /L (pro Gesichtsfeld*)
Erythrozyten	Kinder 0-14 Jahre Erwachsene	5 (≤ 1) 8 (≤ 2)
Leukozyten (Granulozyten)	Kinder 2-16 Jahre Erwachsene	4 (≤ 2) 8 (≤ 4)
Plattenepithelien	Erwachsene	(5–15) kontaminiert (< 5)
Hyaline Zylinder (pro Gesichtsfeld*) Wachszylinder	in Ruhe nach körperlicher Tätigkeit große Proteinurie	gelegentlich (< 1) Keine (normal nicht präsent)
Alle anderen Epithelien und Zylinder		Keine (normal nicht präsent)

*bei 400facher Vergrößerung

Dabei sollen folgende Bestandteile immer gesucht und bewertet werden: Erythrozyten und bei deren Erhöhung jeweils der Anteil dysmorpher Typen (Akanthozyten), Leukozyten, Epithelzellen, Zylinder und Kristalle, soweit relevant (z. B. Zystin).

Über die Analyse des Harnsediments sind eigene umfangreiche Werke erschienen [7,15]. Alle Zylinder mit Einschlüssen und Nierenepithelien gelten als Hinweis auf schwerere tubuläre Nierenschäden. Ein Erythrozytenzylinder beweist die renale (glomeruläre) Ursache einer Hämaturie. Zystinkristalle sind beweisend für eine Zystinurie, während anderen Kristalle, bis auf wenige Ausnahmen, keine diagnostische Bedeutung haben, da sie stark pH- und nahrungsabhängig auftreten. Darüber hinaus werden in der Hand des erfahrenen Betrachters Dysmorphien vom Typ des Akanthozyten ab ca. 10-15% als wichtiger Hinweis auf eine glomeruläre Ursache der Hämaturie angesehen, sofern die Erythrozytenzahl erhöht ist.

Urin-Eiweißdifferenzierung [15,16]

Die Gesamteiweißausscheidung Gesunder liegt unter 150 mg/Tag (d) (100 mg/g Kreatinin, die Grenzkonzentration im Morgenurin wird bei < 300 mg/L (30 mg/dL, = 1+) angesetzt.

Die Konzentration von Albumin verhält sich über einen größeren Bereich (bis ca. 3 g/g Kreatinin) im Wesentlichen parallel zur Gesamtproteinausscheidung. Bei „großer Proteinurie“ über 3,5 g/g Kreatinin können dann anteilig höhermolekulare Proteine wie IgG oder IgM zunehmend ins Gewicht fallen.

Bei leichter bis mittelgradiger Proteinurie (Stick 100-300 mg/dl) ist die Bestimmung der Albuminkonzentration i.d.R. im Verlauf ausreichend. Bei großer Proteinurie (> 300- 500 mg/dl Stick, +++) sollten ergänzend höhermolekulare Proteinmarker, wie IgG bestimmt werden, um das Selektivitätsgrad abschätzen zu können.

Nachfolgende Tabelle Nr. 6 gibt einen Überblick über die derzeit relevanten Proteine, die bei der Fragestellung „Proteinurie“ quantitativ bestimmt werden sollten.

Die quantitative Bestimmung der Indikatorproteine Albumin, IgG, α_1 -Mikroglobulin und α_2 -Makroglobulin im Harn erfolgt mittels nephelometrischer oder turbidimetrischer Bestimmung [16,21].

Tabelle 6: Leitproteine der Proteinuriediagnostik, Molekulargewicht, diagnostischer Hintergrund

Leitprotein	Mol.-Gewicht	diagnostische Bedeutung, Ursache
α_1 -Mikroglobulin	33 kD	tubuläre Proteinurie: unzureichende tubuläre Rückresorption
Albumin	67 kD	selektive oder unselektive glomeruläre Proteinurie; gesteigerte Filtrationsrate
Transferrin	76 kD	wie Albumin
Immunglobulin G	150 kD	unselektive glomeruläre Proteinurie: Filtrationsdefekt; IgG/Albumin-Quotient > 0,03
α_2 -Makroglobulin	725 kD	postrenale Proteinurie: Blutung/Exsudation; α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotient > 0,02

Tabelle 7: Normale Konzentrationsbereiche von Leitproteinen in Harnproben (mg/Liter, mg/g Kreatinin und mg/mmol Kreatinin)

Protein	mg/l	mg/g Kreatinin	(mg/mmol Kreatinin)
α_1 -Mikroglobulin	bis 12	bis 14	(1,58)
Albumin	bis 20	bis 30	(3,40)
Immunglobulin G	bis 10	bis 10	(1,13)
α_2 -Makroglobulin	bis 9,4	bis 7	(0,79)
Gesamteiweiß (methodenabhängig)	bis 100	bis 70	(7,91)

Molekulargenetische Diagnostik [27]

Genetisch bedingte Nierenerkrankungen betreffen einen nicht unerheblichen Anteil dialysepflichtiger Patienten. Typische Beispiele sind u. a. autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, Alport Syndrom, Morbus Fabry, autosomal dominante interstitielle Nephritis, metabolische Erkrankungen, Cystinose, Cystinurie, Oxalose. Verschiedene Untersuchungstechniken wie z. B. die Sanger-Sequenzierung, Hochdurchsatz-Sequenzierung („Next Generation Sequencing“: z. B. Panel-Diagnostik, Exom-Sequenzierung), „Multiplexligation-dependent Probe Amplification“ und „Array“-Analysen können bei der Abklärung und Familienberatung hilfreich sein.

Kurze Übersicht molekulargenetischer Verfahren

Sanger-Sequenzierung

Die klassische Sanger-Sequenzierung ist eine Einzelgen-Sequenzierung und wird heute fast ausschließlich bei Erkrankungen angewandt, bei denen die pathogenen Varianten lediglich in einem Gen oder in mehreren kleinen Genen erwartet werden oder bei Personen, bei denen die familiäre pathogene Variante bereits bekannt ist und damit eine Zieldiagnostik durchgeführt werden kann. Es handelt sich um eine zeitintensive, finanziell und technisch aufwändige Technologie, da die ursächlichen Gene nacheinander und nicht parallel untersucht werden können.

Panel-Diagnostik

Eine Vielzahl genetischer Krankheitsbilder sind bedingt durch pathogene Varianten in mehreren Genen (genetische Heterogenität). Für diese Erkrankungen wird heute die sogenannte Panel-Diagnostik herangezogen. Hierbei werden die zu untersuchenden Gene mittels „Next Generation Sequencing“ parallel analysiert. So können alle bisher in der Literatur bekannten Krankheitsgene innerhalb kürzester Zeit untersucht und Ergebnisse schneller und kostengünstiger erhalten werden. Abhängig von der Art der Erkrankung beinhalten diese „Panels“ eine unterschiedliche Anzahl an zu untersuchenden Genen. Die „Panels“ müssen jedoch regelmäßig aktualisiert werden, sobald neue Krankheitsgene für eine bestimmte Krankheitsentität veröffentlicht werden.

Exom-Sequenzierung

Mit der Exom-Analyse werden alle kodierenden Bereiche des menschlichen Erbguts (DNA) erfasst. Diese Technik wird bei heterogenen Erkrankungen oder auch bei Erkrankungen, bei denen eine genetische Ursache vermutet wird, aber nicht genau benannt werden kann, angewendet. Die Analyse der generierten Daten erfolgt unter Berücksichtigung unterschiedlicher Vererbungsmuster (autosomal-rezessiv, autosomal-dominant, X-chromosomal, mitochondrial) und Filterverfahren. Neben den verschiedenen Erbgängen werden die Daten auch auf sogenannte „copy number variations“ (CNVs) hin analysiert. Sinnvoll ist hierbei die gleichzeitige Analyse gesunder oder ebenfalls betroffener Eltern oder weiterer Familienangehöriger (Duo- oder Trio-Analyse), um direkt Rückschlüsse auf *de-novo*-Varianten oder vererbte Varianten zu erhalten. Mittels der Exom-Analyse können jedoch auch Varianten nachgewiesen werden, die nichts mit der eigentlichen Fragestellung zu tun haben (sogenannte Nebenbefunde), aber im Verlauf zu einer Erkrankung führen können (z. B. pathogene Varianten in bekannten Krebs-Genen). Patienten und Ratsuchende müssen über mögliche Nebenbefunde im Rahmen der Aufklärung informiert werden.

Array-Analyse

Die Array-CGH („Array-based comparative genomic hybridization“) wird verwendet, um Verluste und Zugewinne kleiner DNA-Abschnitte innerhalb des menschlichen Erbguts nachzuweisen. Hierbei können submikroskopisch kleine Veränderungen beim Patienten nachgewiesen und die an den Veränderungen beteiligten Gene bestimmt werden. Mit der „SNP-Array-Technik“, die eine Erweiterung der Array-CGH darstellt, können zusätzlich Kopienzahl, neutrale Veränderungen („Absence-of-Heterozygosity“, AOH; uniparentale Disomien, UPD) und Mosaik nachgewiesen werden.

MLPA („Multiplex-ligation dependent Probe Amplification“)

Die „Multiplex-Ligation dependent Probe Amplification“ (MLPA) wird dazu verwendet, Deletionen (Verlust genetischen Materials) oder Duplikationen (Zugewinn genetischen Materials) einzelner Genabschnitte (Exons) oder eines Gens nachzuweisen. Hierbei können submikroskopisch kleine Veränderungen beim Patienten gefunden und die an der Veränderung beteiligten Exons eines bestimmten Gens bestimmt werden.

2 Labordiagnostisches Vorgehen

2.1 Kreatinin, Cystatin C und GFR

Nierenkrankheiten verlaufen meist symptomlos. Sie sind gekennzeichnet durch Funktions- und/oder Strukturstörungen. Funktionsstörungen sind nicht immer mit Strukturstörungen assoziiert, Strukturstörungen führen jedoch meist zu Funktionsstörungen.

Tabelle 8: Marker für Funktions- und Struktur-Störungen der Nieren

	Welcher Marker	Welche Frage
Ausschluss Nierenerkrankung	Kreatinin	Funktionsstörung
	eGFR, Kreatinin (CKD-EPI)	Standardisierter Filtrationsmarker
	Cystatin C	Funktionsstörung
	eGFR, Cystatin C	Filtrationsmarker
	K, Na, Ca, P, pH	Tubuläre Funktionsstörung
	Teststreifen, Sediment	Strukturstörung
Akute Nierenerkrankung	Kreatinin	Funktionsstörung
	Cystatin C	Funktionsstörung
	Diurese	Oligurie, Anurie, Polyurie
	Gewicht	Zunahme bei Oligurie und Anurie Abnahme bei Volumenmangel
	eGFR, Kreatinin (CKD-EPI)	Standardisierter Filtrationsmarker
	Endogene Kreatininclearance (CL _{crea})	Hyperfiltration (augmentierte Clearance)
	eGFR, Cystatin C	Filtrationsmarker
	Urin: Albumin/ Kreatinin-Quotient oder Protein / Kreatinin-Quotient	Strukturmarker
Chronische Nierenkrankheit	Kreatinin	Funktionsstörung
	Cystatin C	Funktionsstörung
	eGFR, Kreatinin (CKD-EPI)	Filtrationsmarker
	eGFR, Cystatin C	Filtrationsmarker
	Kombinierte eGFR Kreatinin- und Cystatin C-basiert	Lebendspende
	Endogene Kreatininclearance (mCL _{crea} , über Sammelurin))	Hyperfiltration, individueller Funktionsmarker
	mGFR (z. B. Iohexol-Clearance)	Studien, Forschung
	Urin: Albumin/ Kreatinin-Quotient oder Protein / Kreatinin-Quotient	Strukturmarker

27. Schlüsselfrage

Wie sollte die Nierenfunktion quantitativ erfasst werden ?

Empfehlung 27-1

Die Nierenfunktion soll durch laborchemische Messung des Kreatinins aus Plasma/Serum erfasst werden, um daraus die GFR zu berechnen. Die GFR kann nicht direkt gemessen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

28. Schlüsselfrage

Wann soll die Nierenfunktion bei einem Patienten erfasst werden?

Empfehlung 28-1

Die Nierenfunktion soll durch eine laborchemische Messung des Kreatinins aus Plasma/Serum erfasst werden

- bei allen Patienten, die eine stationäre Aufnahme oder Abklärung benötigen
- bei erstmaliger ambulanter Neuvorstellung im Rahmen des Ausschlusses einer Grunderkrankung
- als Basis-Untersuchung insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, chronischer Erkrankung des Herzens, der Lunge, der Leber und des blutbildenden Systems.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

29. Schlüsselfrage:

Wie ist das labordiagnostische Vorgehen bezüglich des Plasma/Serum Kreatinins, wenn der V.a. eine akute Nierenfunktionsstörung besteht?

Empfehlung 29-1

Bei V.a. eine akute Nierenfunktionsstörung sollen zwei Messungen des Kreatinins im Plasma/Serum mit Berechnung der eGFR im Abstand von 24 h bis 48 h erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die Differenz zwischen der Kreatininkonzentration des Ausgangswerts (erste Messung) und des Folgewerts (zweite Messung) zeigt die Dynamik der akuten Nierenfunktionseinschränkung („AKI“, „AKD“) an. Wenn die Änderung des Kreatinins relativ zum Ausgangswert („Delta“ Δ -Kreatinin) betrachtet wird, haben die Kovariablen wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Begleiterkrankung, Aktivität oder Ernährung nur noch geringe Bedeutung.

30. Schlüsselfrage

Wie sollte bei Nachweis einer erhöhten Serumkreatininkonzentration vorgegangen werden?

Empfehlung 30-1

Bei Erstdiagnose einer erhöhten Kreatinin Plasma/Serumkonzentration soll durch Vorbefunde und/oder eine Verlaufskontrolle innerhalb von bis zu 48 Stunden eine akute von einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung unterschieden werden. Dies sollte insbesondere dann erfolgen, wenn Zeichen einer systemischen Beteiligung vorliegen (u. a. Polyarthralgien, Ödeme, Exantheme, Petechien, Hypertonie, Visusprobleme, psychische/neurologische Störungen).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 30-2

Zur weiteren Klärung der Ursache sollen funktionelle (eGFR) und strukturelle Marker (Urin-Teststreifen) herangezogen werden. Bei wiederholt erhöhtem Serum Kreatinin, verminderter eGFR, oder Proteinurie, Mikrohämaturie oder steriler Leukozyturie, soll eine weitere Abklärung erfolgen (erweiterte nephrologische Diagnostik, Kontrolle, gegebenenfalls Nierenbiopsie). Auch bei jeder ursächlich klinisch nicht hinreichend zu klärenden chronischen (potentiell progredienten) Nierenerkrankung soll die Indikation für eine Nierenbiopsie geprüft werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

31. Schlüsselfrage

Welche Konstellationen stellen bei rasch steigendem Serumkreatinin eine „nephrologische Notfallsituation“ dar?

Empfehlung 31-1

Sofern parallel zum beobachteten Kreatininanstieg und dem raschen GFR Verlust eine Mikrohämaturie und/oder eine Proteinurie vorliegt, soll ein nephrologischer Notfall, wie z. B. eine „rapid progressive Glomerulonephritis“ (RPGN), durch kurzfristige Kontrollen und weiterführende Diagnostik abgeklärt werden (ANA, ANCA, Complement, anti-GBM Antikörper, etc). [30].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

32. Schlüsselfrage:

Wie sollte labordiagnostisch bei grenzwertig erhöhtem Kreatinin im Plasma/Serum, d.h. bei Männern von 1.0 bis 1,2 mg/dl und bei Frauen 0,8 bis 1,0 mg/dl vorgegangen werden?

Empfehlung 32-1

Bei Unklarheiten in der klinischen Einschätzung sollte eine Bestimmung von Cystatin C mit Berechnung der Cystatin C basierten eGFR erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

33. Schlüsselfrage

Für welche Fragestellungen sollte die Bestimmung der Cystatin C basierten GFR erfolgen?

Empfehlung 33-1

Die mittels Cystatin C ermittelte eGFR sollte bei Erwachsenen dann zum Einsatz kommen, wenn die auf Kreatinin basierten eGFR Befunde klinisch nicht eindeutig zu bewerten sind.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 33-2

Die Cystatin C basierte eGFR sollte zur Erfassung der Nierenfunktion bei sehr muskulösen Personen (Patienten), bei Sarkopenie und bei Kindern bestimmt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 33-3

Die kombinierte Kreatinin-Cystatin-C basierte eGFR (eGFR_{cr-cys}) soll bei speziellen Fragestellungen wie wissenschaftlich begründeten klinischen Gutachten, oder zur Abklärung einer Lebendniere-Spende eingesetzt werden [31].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

34. Schlüsselfrage

Nach welchem Verfahren soll die standardisierte GFR ermittelt werden?

Empfehlung 34-1

Die standardisierte GFR soll nach der CKD-EPI-Formel berechnet und auf die Körperoberfläche von 1,73 m² bezogen werden (= standardisierte GFR).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

35. Schlüsselfrage

Wann soll die standardisierte eGFR zum Einsatz kommen?

Empfehlung 35-1

Die standardisierte eGFR soll zum Einsatz kommen,

- zur Diagnose und Stadieneinteilung der akuten Nierenerkrankung („acute kidney disease“ = AKD)
- zur Ermittlung der Dynamik von „AKI“ und „AKD“ um bei wiederholten Messungen den Verlauf der Nierenerkrankung abzuschätzen
- um eine Einteilung der chronischen Nierenerkrankung in definierte Stadien zu ermöglichen
- für epidemiologische Fragestellungen und Studien.
- zur Bemessung der Arzneimitteldosierung

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

36. Schlüsselfrage

Wann sollte welche Methode der GFR Berechnung angewandt werden ?

Empfehlung 36-1

1. Die standardisierte eGFR mittels CKD-EPI Formel soll in der Routine als Standard eingesetzt werden.
2. Bei Unklarheit in der klinischen Bewertung der GFR, errechnet auf Kreatinin-Basis, soll die eGFR auf der Basis von Cystatin C eingesetzt werden.
3. Die endogene Kreatinin Clearance soll bestimmt werden, um eine glomeruläre Hyperfiltration zu erfassen.
4. Die mGFR kann z. B. mit der „Iohexol-Clearance“ gemessen werden. Dieses Verfahren stellt zwar eine Art „Goldstandard“ der GFR dar, ist jedoch methodisch sehr aufwendig und für den Patienten nicht unbelastend. Nur bei speziellen Forschungsfragen kann oder sollte dieses oder ein vergleichbares Verfahren eingesetzt werden. Beachtet werden soll aufgrund der sog. Zwei-Kompartiment Kinetik, dass eine GFR > 90 ml/min unterschätzt wird. Eine GFR < 30 ml/min wird hingegen aufgrund des Extrapolationsfehlers überschätzt [31].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Zur Bestimmung der individuellen GFR kann die Cockcroft & Gault Formel unter Einbeziehung des Körpergewichtes errechnet werden. Sie kann zwar auch zur Medikamentendosierung angewandt werden, jedoch sollte *bevorzugt* die standardisierte eGFR zum Einsatz kommen.

37. Schlüsselfrage

Wie sollte die individuellen GFR interpretiert und wie bestimmt werden?

Empfehlung 37-1

Die individuelle GFR soll aus der standardisierten GFR mit Bezug auf die Körperoberfläche (KOF) berechnet werden. Nachfolgende Formel soll verwendet werden:

$$\text{individuelle GFR} = eGFR \cdot \frac{KOF}{1.73}$$

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

38. Schlüsselfrage

Für welche Fragestellungen sollte die individuelle GFR angewandt werden?

Empfehlung 38-1

Im klinischen Routineeinsatz sollte anstelle der individuellen GFR die standardisierte GFR zur Anwendung kommen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

39. Schlüsselfrage

Wie sollte eine glomeruläre Hyperfiltration berechnet werden (sog. „augmentierte Clearance“ aCL_{crea})?

Empfehlung 39-1

Die Berechnung soll durch die klassische endogene Kreatininclearance erfolgen.

$$aCL_{crea} = \frac{Crea_{urin}}{Crea_{serum}} \cdot \frac{Volumen_{urin}}{Zeit}$$

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

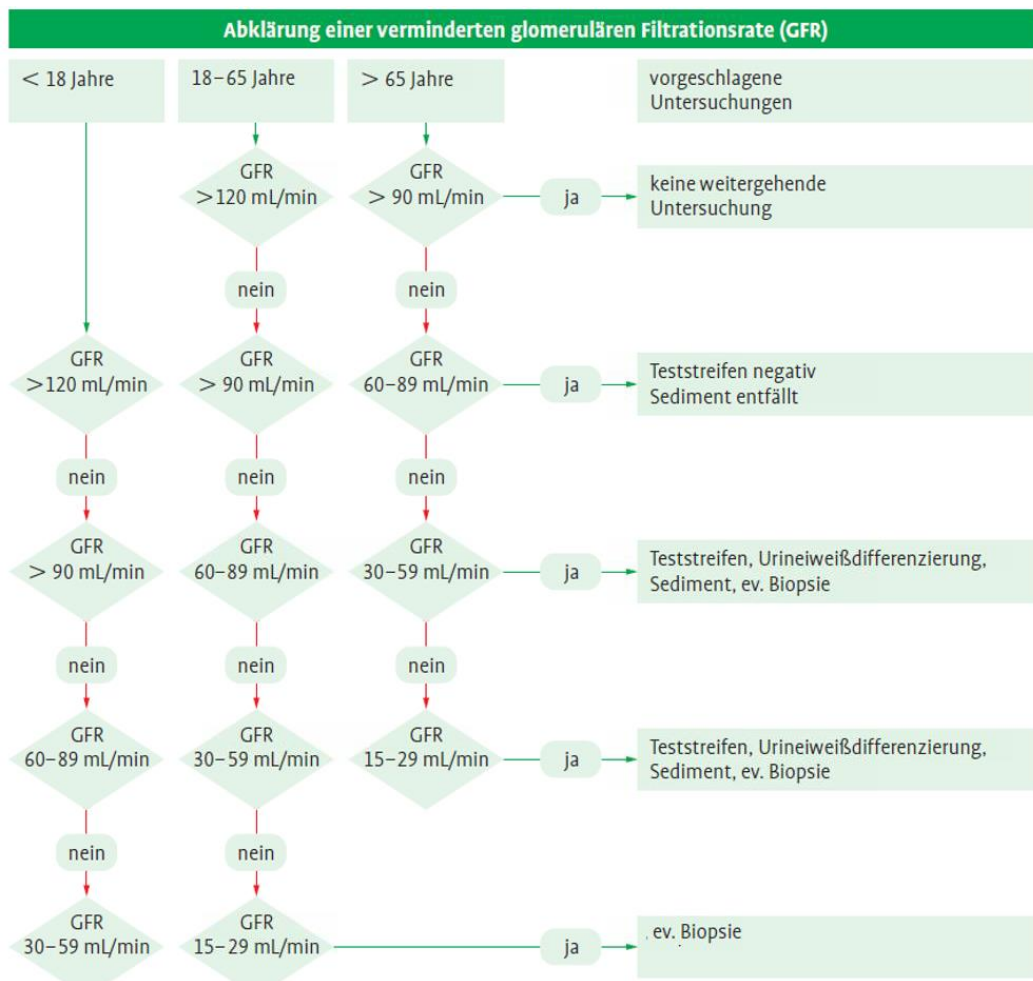
40. Schlüsselfrage

Welche Kovariable soll bei Erwachsenen mit einer GFR-Verminderung mitberücksichtigt werden?

Empfehlung 40-1

Bei der Abklärung einer verminderten GFR (erfasst durch Serum/Plasma-Kreatinin oder Cystatin C) sollte das Alter des Patienten für das weitere Vorgehen beachtet werden.

Abbildung 1: Abklärung einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR)



Bei anhaltendem oder unklarem progredienten Kreatinin-Anstieg kann eine Nierenbiopsie indiziert sein [32]. Auch bei fortgeschritten eingeschränkter Nierenfunktion (CKD G3b, AKI 2) kann eine bioptische Abklärung noch durchaus sinnvoll sein, sofern Nierengröße und Parenchymdicke noch ausreichend normal sind.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

41. Schlüsselfrage

Wie soll die Arzneimittel-Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden?

Empfehlung 41-1

Die Arzneimitteldosis soll bei AKD an die eGFR angepasst werden und nicht anhand des Plasma/Serum-Kreatinins.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

42. Schlüsselfrage

Mit welchen Labor-Parametern sollte bei Kindern die Nierenfunktion gemessen werden ?

Empfehlung 42-1

Bei Kindern, transplantierten Kindern und Jugendlichen sollten immer sowohl Kreatinin als auch Cystatin C im Plasma/Serum gemessen werden [33].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

43. Schlüsselfrage

Welche Besonderheiten sollen in der Entwicklung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden?

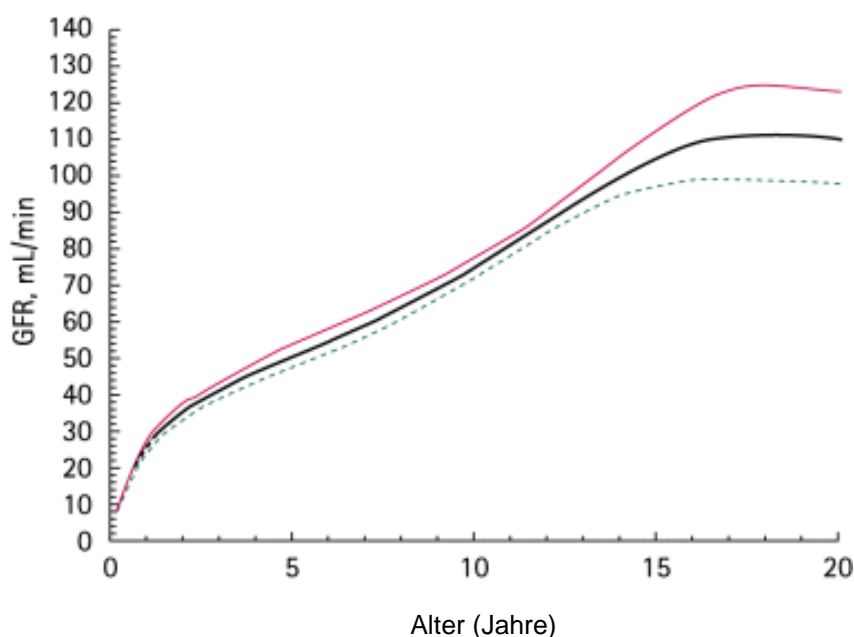
Empfehlung 43-1

Es sollte berücksichtigt werden, dass die GFR bei Kindern und Jugendlichen mit dem Alter ansteigt – bei Mädchen langsamer als bei Jungen [34].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 2: Entwicklung der GFR bei Kindern in Abhängigkeit des Alters

rot = Jungen, schwarz = Mittelwert, gestrichelt = Mädchen. Die individuelle GFR kann über die Körperoberfläche (KOF) standardisiert werden [34]



Kommentar

Bezogen auf die Körperoberfläche (KOF m²) ist die GFR von Kindern aber der standardisierten eGFR bei Erwachsenen vergleichbar.

$$eGFR_{standard} = GFR_{indiv} \cdot \frac{1.73}{KOF}$$

Beispiel: Ein 5-jähriges Mädchen, das 20 kg wiegt und 100 cm groß ist, hat eine Körperoberfläche von 0,75 m². Die aus dem Diagramm abzulesende individuelle GFR von 50 ml/min entspricht dann einer normalen standardisierten eGFR von 116 ml/min.

44. Schlüsselfrage

Welche Besonderheiten sollen in der Beurteilung der Nierenfunktion älterer Personen/Patienten berücksichtigt werden?

Empfehlung 44-1

Bei Älteren soll beachtet werden, dass diese einem physiologischen GFR-Verlust unterworfen sind. Die Dosierung von Medikamenten soll entsprechend (GFR bezogen) angepasst werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

45. Schlüsselfrage

Welche Grenzwerte für die eGFR sollten für Menschen über 80 Jahre zur Beurteilung der altersentsprechenden Nierenfunktion gelten?

Empfehlung 45-1

Die Altersabhängigkeit der GFR soll für die Beurteilung der Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Bei über 65-Jährigen zeigt eine GFR < 60 ml/min nicht notwendig eine Nierenkrankheit an. Bei 80-Jährigen kann eine GFR von 45 ml/min noch normal sein.

$$-\Delta GFR_{norm} \leq -1,0 \text{ (ml/min pro Jahr)}$$

Eine Nierenkrankheit kann vorliegen, wenn der GFR-Verlust die Altersnorm übersteigt (- deltaGFR > 1,0 ml/min pro Jahr). Wir empfehlen bei jedem übermäßigen GFR-Verlust eine weiterführende Abklärung, um ein Fortschreiten zu verhindern.

46. Schlüsselfrage

Welche Information liefert die Kreatinin-Ausscheidung im Urin?

Empfehlung 46-1

In der Frühphase eines akuten Nierenversagens (=schneller Urin Kreatininabfall) sollte eine Kreatininbestimmung im Urin (Spontanurin, g/L) durchgeführt werden. Eine verminderte Kreatininkonzentration im Urin sollte als ein frühzeitiger Hinweis auf ein akutes Nierenversagen gewertet werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Theoretisches Maß der Nierenfunktion sollte die Anzahl funktionstüchtiger Nephrone sein. Diese lässt sich jedoch nur experimentell (und invasiv durch nierenbiopsische Serienschnitte) und mit radiologischen Methoden oder durch Kombination aus Kontrastmittel-CT, Iothalamat- oder Iohexol-basierte mGFR Messung näherungsweise bestimmen [35]. Solche Analysen sind als Bewertungsmaßstab einer „Nierenfunktion“ für die klinische Routine ungeeignet.

Eine glomeruläre Hyperfiltration sollte angenommen werden, wenn die GFR über 130 ml/min liegt. Diese sogenannte „augmentierte Clearance“ als ein Maß der Hyperfiltration ist für die Arzneimitteldosierung von Bedeutung, v.a. um Unterdosierungen von Medikamenten zu vermeiden.

Endogene Creatinin-Clearance

Maß der glomerulären Filtration ist die endogene Kreatinin-Clearance (CL_{krea} ≈ GFR). Wegen möglicher Sammelfehler beim 24 h-Urin (= 1 440 min) ist die CL_{krea} störanfällig.

Bei augmentierter renaler Clearance (= glomeruläre Hyperfiltration) u.a. bei Schwangerschaft, Hyperthyreose, zystischer Fibrose, Kindern, Verbrennungstraumata, maligner Adipositas, Diabetes-mellitus, Sepsis), hat die CL_{krea} unverändert einen Stellenwert, insbesondere bei Intensivpflege-Patienten.

$$CL_{krea} = \frac{[Krea_{urin} \text{ mg/ml}] \cdot \text{Volumen}_{urin}}{[Krea_{serum} \text{ mg/l}] \cdot 1\,440 \text{ min}}$$

Da die Kreatinin Produktion unter stabilen klinischen Bedingungen konstant ist, verhält sich die Kreatinin-Clearance umgekehrt proportional zum Plasma/ Serum Kreatinin: Eine Verdopplung der Kreatinin-Konzentration (mg/dl oder µmol/l) zeigt eine Halbierung der Kreatinin-Clearance, d.h. der Nierenfunktion (GFR) an.

$$CL_{krea} \cong \frac{1}{Krea}$$

Die Bestimmung der Kreatinin-Ausscheidung im Urin eignet sich zur Abschätzung der sich rasch ändernden GFR in der Progressionsphase (=> Krea-Urin Abfall) und der Restitutionsphase (=> Krea-Urin Anstieg) im Akuten Nierenversagen [36]. Aufgrund der tubulären Sekretion des Kreatinins überschätzt die endogene Kreatinin-Clearance grundsätzlich die glomeruläre Filtrationsrate.

Gemessene Glomeruläre Filtrationsrate (mGFR, „measured GFR“)

Zur Messung mGFR eignen sich verschiedene Methoden, d.h. Berechnungsverfahren (Tabelle 9).

Als „echte GFR Marker“ gelten die Inulin-Clearance, die Iohexol- oder Iothalamat-Clearance und - wo nuklearmedizinische Verfahren verfügbar sind - die Isotopen-Clearance (⁵¹Chrom-EDTA, ⁹⁹Techneium-DTPA). Die Inulin-Clearance ist schwierig zu standardisieren und erfordert eine kontinuierliche Infusion des exogenen Filtrationsmarkers, bis ein „steady state“ (Inulin Serumkonzentration) erreicht ist. Das „steady state“ hängt von der Nierenfunktion ab und wird umso später erreicht, je fortgeschrittener die Niereninsuffizienz ist.

Die Iohexol-Clearance wird heute als bevorzugte Methode zur Bemessung der GFR angesehen (GFR) [37,38]. Die Iohexol Konzentration wird aus EDTA Blut chromatographisch mit HPLC oder Tandemmassenspektrometrisch mit LC-MS/MS gemessen. Problem bei der Auswertung ist die bei intravenöser Bolus-Injektion 2-Kompartiment Kinetik mit einer raschen Verteilungs- und langsamer Ausscheidungsphase. Die Iohexol-Clearance lässt sich aus der Fläche unter der Kurve (= AUC) berechnen, sofern nicht über mindestens drei Halbwertszeiten gemessen wird – was umso länger dauert, je höhergradig die Niereninsuffizienz ist

Bei akutem wie chronisch progredientem Nierenversagen sinkt die renale Clearance. Es verlängert sich die Iohexol Halbwertszeit von 1,5 auf 32 Stunden. Wird die Fläche unter der Kurve aus Messungen über 24 Stunden hinaus extrapoliert, kann die GFR um bis zu 6 ml/min überschätzt werden [31].

Die mGFR ist für die klinische Routine aus logistischen Gründen nicht praktikabel. Gleiches gilt für den Einsatz anderer exogener Marker wie Fluorescein-Isothiocyanat-Sinistrin, organischen fluoreszierende Substanzen, oder lumineszierende Nanopartikel zur Bestimmung der mGFR.

Errechnete GFR (eGFR, „estimated GFR“)

Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) gilt als das „globale Maß“ der Nierenfunktion. Die Abschätzung der GFR dient

- zur Klärung, ob eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt,
- zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz,
- sowie zur Dosisanpassung von Medikamenten. Die Dosierung von Arzneimitteln erfolgt anhand der GFR aber nicht anhand der Kreatinin Werte im Plasma/ Serum.
- und zur Abschätzung der Progression einer Nierenerkrankung und zur Verlaufsbeurteilung

Kinetische GFR

- Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung bzw. akuter Nierenerkrankung bei sich kurzfristig ändernder Nierenfunktion, (Verschlechterung der glomerulären Filtration in der Progressionsphase bzw. Verbesserung in der Restitutionsphase) kann die kinetischen GFR für die Ermittlung der Arzneimitteldosierung geeignet sein.
- Für differenzierte Medikamente wie Antibiotika, Virustatika, Zytostatika, „Check-point“-Inhibitoren, neue orale Antikoagulantien, Antidiabetika, Psychopharmaka und Antikonvulsiva, kann die kinetische GFR um Überdosierungen in der Progressionsphase bzw. Unterdosierungen in der Restitutionsphase zu vermeiden.
- Die kinetische GFR lässt sich sowohl für Patienten mit AKI als auch solchen unter kontinuierlicher Nierenersatzverfahren anwenden [39]. Näheres unter (https://qxmd.com/calculate/calculator_367/kinetic-egfr-kegfr), wobei die Berechnungsformel automatisiert im Labor hinterlegt sein sollte.

Die automatisierte Errechnung der GFR aus der jeweils gemessenen Plasma/Serum-Kreatinin-Konzentration, dem Alter und dem Geschlecht, soll grundsätzlich von jedem Labor bereitgestellt und auf dem Befundschein angegeben werden.

Tabelle 9: Wann soll welche GFR-Methode eingesetzt werden?

Methode	Indikation
Standardisierte CKD-EPI- eGFR	Standardverfahren; Automatisiert zu berechnen Medikamentendosierung
Individualisierte GFR	Im Routineeinsatz sollte anstelle der individuellen GFR die standardisierte GFR bei der Medikamentendosierung zur Anwendung kommen
Cystatin C - eGFR	Standardverfahren, Nierenlebendspende; Automatisiert zu berechnen
Cockcroft & Gault GFR	Siehe individuelle GFR
Endogene Kreatinin Clearance	Individueller Wert unabhängig von Störfaktoren Zur Diagnostik bei glomerulärer Hyperfiltration
mGFR	„Goldstandard“ bestimmter wissenschaftlicher Fragestellungen

Die *CKD-EPI Formel* zur Abschätzung der eGFR bietet Vorteile im Vergleich zur MDRD-Formel, da sie alle Stadien der chronischen Niereninsuffizienz abbildet [40].

Wie die MDRD Formel so ist auch die CKD-EPI Formel auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² standardisiert. Die CKD-EPI Formel ist geschlechtsabhängig verschieden. Sie gilt für Kreatinin Werte in mg/dl und das Alter wird in Jahren angegeben (Version für Kreatinin Werte unter 0,7 mg/dl bei Frauen und unter 0,9 mg/dl bei Männern hier nicht wiedergegeben). Die Berechnung der eGFR bei Schwarzen erfordert einen Korrekturfaktor.

- Frauen: CKD-EPI eGFR (ml/min pro 1,73 qm) für Krea > 0,7 mg/dl

$$eGFR = 144 \cdot \left(\frac{sCrea}{0,7} \right)^{-1,209} \cdot 0,993^{Age}$$

- Männer: CKD-EPI eGFR (ml/min pro 1,73 qm) für Krea > 0,9 mg/dl

$$eGFR = 141 \cdot \left(\frac{sCrea}{0,9} \right)^{-1,209} \cdot 0,993^{Age}$$

Da die CKD-EPI Formel auf die Körperoberfläche von 1,73 m² standardisiert ist, muss die individuelle GFR aus der standardisierten eGFR unter Berücksichtigung der Körper Oberfläche (KOF in m²) berechnet werden.

$$GFR_{indiv} = eGFR \cdot \frac{KOF}{1,73 m^2}$$

Die *individualisierte eGFR* kann unter Berücksichtigung der KOF aus der *standardisierten eGFR* berechnet werden. Im Routineeinsatz sollte anstelle der individuellen GFR die standardisierte GFR bei der Medikamentendosierung zur Anwendung kommen. Die Körperoberfläche (KOF) errechnet sich aus Größe und Gewicht am besten nach der sog. Mosteller Formel.

$$KOF (m^2) = \frac{\sqrt{Gewicht (kg) \cdot Grösse (cm)}}{60}$$

Cockcroft & Gault Formel

Zur Abschätzung der individuellen GFR ist die Cockcroft & Gault Formel zwar geeignet, aber nicht mehr gebräuchlich [41]. Die C&G-Formel wurde früher zur Anpassung der Arzneimitteldosis eingesetzt [42].

$$CL_{crea} = \frac{140 - \text{Alter (Jahre)}}{72 \cdot \text{Crea (mg/dl)}} \cdot \text{Gewicht (kg)} \cdot 0.85 \text{ (weiblich)}$$

Für Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$ gilt:

$$CL_{crea} = \frac{140 - \text{Alter (Jahre)}}{0.82 \cdot \text{Crea } (\mu\text{mol/l})} \cdot \text{Gewicht (kg)} \cdot 0.85 \text{ (weiblich)}$$

Formel für enzymatisch gemessenes Serum-Kreatinin:

$$CL_{crea} = \frac{140 - \text{Alter (Jahre)}}{0.86 \cdot \text{Crea } (\mu\text{mol/l})} \cdot \text{Gewicht (kg)} \cdot 0.85 \text{ (weiblich)}$$

Die Koeffizienten-freie Version der C&G Formel für die Krea-Clearance (ml/min), abhängig von Alter (Jahre) und Gewicht (kg), die auch für enzymatisch gemessene Kreatininwerte ($\mu\text{mol/l}$) gilt [43], lautet:

$$CL_{crea} = \frac{150 - \text{Alter}}{\text{Crea}} \cdot \text{Gewicht}$$

Die **individuelle eGFR** wird mittels CKD-EPI und Rückrechnung (auf KOF) berechnet:

$$eGFR = CL_{crea} \cdot \frac{1.73}{KOF}$$

Steilheit des GFR Verlustes (= delta-GFR)

Die Progression einer Nierenerkrankung kann mit der Abnahme der GFR im Zeitverlauf, als Δ GFR abgeschätzt werden. Ein GFR Verlust (minus deltaGFR) von -1 ml/min pro Jahr ist bei Gesunden physiologisch.

$$-\Delta GFR = \frac{GFR_i - GFR_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}$$

Bei einer chronisch progredienten Nierenerkrankung kommt es bei erniedrigter Ausgangs-GFR zu einer linearen GFR-Abnahme. Bei rascher Progression ist der GFR-Abfall im Zeitverlauf steiler. Die Ausgangs GFR ist der Achsenabschnitt (a) und der GFR Verlust die Steigung (b).

$$GFR = a \pm b \cdot t$$

$$a = GFR_0$$

$$\pm b = \frac{GFR_i - GFR_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}$$

Beispiele:

- Eine Abnahme der GFR (minus deltaGFR) von -1 ml/min pro Jahr ist physiologisch.
- Ein deltaGFR von -1 ml/min pro Monat zeigt einen progredienten Nierenfunktions-Verlust an.
- Ein deltaGFR von -1 ml/min pro Woche ist gleichbedeutend mit einem GFR Verlust von 52 ml/min pro Jahr also einer Halbierung der normalen Nierenfunktion in einem Jahr.
- Ein deltaGFR von -1 ml/min pro Tag entspricht einer Rapid Progressiven Glomerulonephritis (RPGN), da innerhalb von 100 Tagen die Nierenfunktion völlig verloren gehen kann.
- Ein deltaGFR von -10 ml/min pro Tag entspricht einem ANV das mit einem kompletten Nierenfunktionsverlust innerhalb von 10 Tagen einhergeht.

Kreatinin im Urin

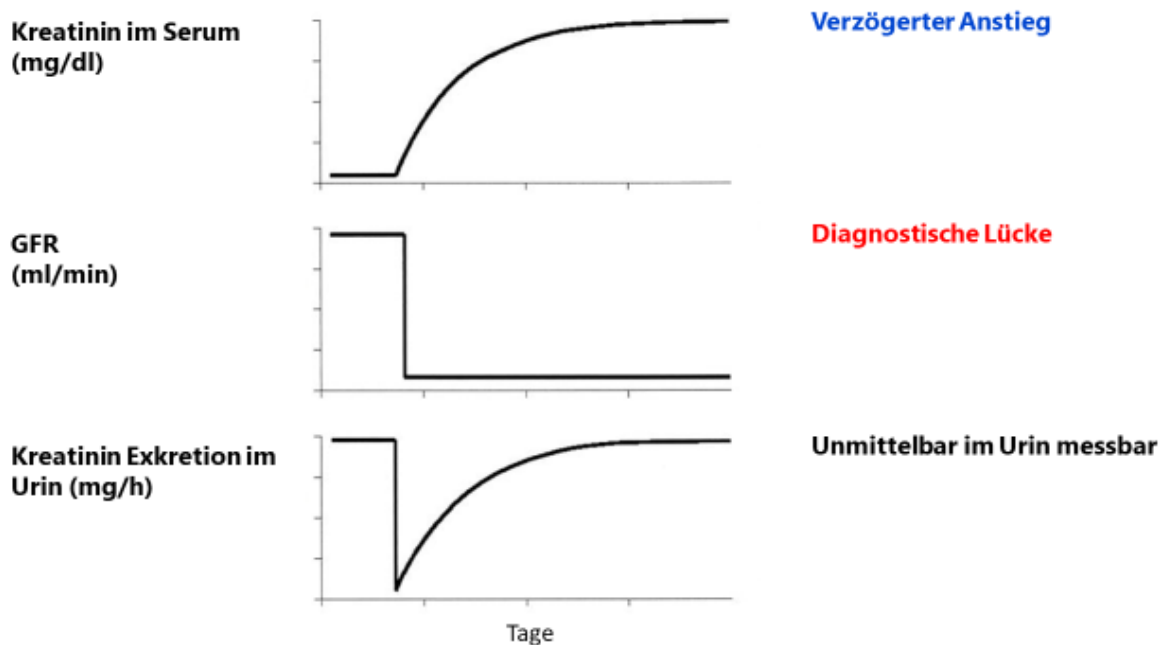
Im Gleichgewichtszustand - bei stabiler Nierenfunktion- ist die Ausscheidungsrate von Kreatinin im Urin relativ konstant und entspricht der Kreatinin Produktions-Rate.

Nimmt die GFR bei akutem Nierenversagens rasch ab, wird Kreatinin im Urin vermindert ausgeschieden. Erst zeitlich verzögert kumuliert Kreatinin dann im Serum („diagnostische Lücke“).

Akutes Nierenversagen: Zur Früherkennung der AKI eignet sich die Bestimmung der Kreatinin-Ausscheidung im ein- oder mehr-Stunden Urin. Die Kreatinin Ausscheidung im Urin beträgt normalerweise 100-400 µmol/h (8840 µmol pro Tag = 1000 mg/Tag) und sie kann bei AKI auf weniger als 100 µmol/h oder sogar auf null abrupt abfallen. Ein abrupter und weiterer schneller Abfall der Kreatinin Ausscheidung im Urin geht dem Anstieg des Kreatinins im Serum um Stunden voraus.

Abbildung 3: Diagnostische Lücke in der Initialphase des akuten Nierenversagens

Ein abrupter und progredienter GFR Verlust lässt sich nicht direkt messen und das Serum-Kreatinin steigt erst verzögert an. Die verminderte Kreatinin Ausscheidung im Urin lässt sich gegenüber Serum-kreatinin 24 Stunden früher erkennen [36]



Restitution des akuten Nierenversagens: In der Restitutions-Phase des akuten Nierenversagens steigt die Kreatinin-Ausscheidung im Urin (wieder) schnell an. Die Kreatinin-Ausscheidung erhöht sich auf über 400 µmol/h, bis sich die Kreatinin-Werte im Blut wieder normalisieren.

Fraktionelle Natriumexkretion (FENa): Die fraktionelle Natrium Exkretion (FENa = fractional excretion of Na) im Urin dient der Differenzierung prärenal und intrarenaler Ursachen eines Akuten Nierenversagens.

$$FE_{Na} = \frac{Na_{urin}}{Na_{plasma}} \cdot \frac{Crea_{plasma}}{Crea_{urin}}$$

Bei Minderperfusion der Niere, aber noch intakter Tubulusfunktion, wird Natrium maximal aus dem Primärharn reabsorbiert. Eine fraktionelle Natrium-Exkretion von < 1% spricht für ein prärenales Nierenversagen, wohingegen eine fraktionelle Natrium-Exkretion von > 2% auf eine intrarenale Ursache des Nierenversagens deutet. Bei einer Tubuluzellnekrose geht Natrium im Urin verloren. Saluretika erhöhen das Urin-Natrium und erschweren so die Diagnose eines prärenal Nierenversagens.

Oft stehen nicht alle 4 Messwerte zur Verfügung, dann informiert auch schon der Quotient aus Natrium und Kreatinin im Urin.

$$uNaCR = \frac{Na_{urine} [mmol/l]}{Crea_{urine} [mmol/l]}$$

Die uNaCR erfordert keinen Sammelurin. So kann der Natrium / Kreatinin Quotient (uNaCR) im Spontanurin genutzt werden. Ein niedriger uNa/uCrea Quotient von < 10 spricht für ein prärenales Nierenversagen.

Cystatin C und Cystatin C eGFR

Aus dem nephelometrisch gemessenen Cystatin C (mg/L) kann die Cyst C-eGFR berechnet werden (siehe Produktinformation der Testkit-Hersteller).

Die Kombination von Kreatinin und Cystatin C verbessert die Aussagekraft der eGFR [40]. Sofern beide Parameter vorliegen (Kreatinin > 0,7 mg/dl bei Frauen und > 0,9 mg/dl bei Männern sowie Cystatin C > 0,8 mg/l), lässt sich die eGFR (ml/min pro 1,73 m²) aus der kombinierten CKD-EPI Formel berechnen, was üblicherweise in den Laboren automatisiert erfolgen soll [44].

• Frauen

$$eGFR = 130 \cdot \left(\frac{sCrea}{0.7}\right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{Cyst\ C}{0.8}\right)^{-0.711} \cdot 0.995^{Age}$$

• Männer

$$eGFR = 135 \cdot \left(\frac{sCrea}{0.9}\right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{Cyst\ C}{0.8}\right)^{-0.711} \cdot 0.995^{Age}$$

Die Bestimmung der Cystatin C-eGFR soll erfolgen,

- sofern Unklarheit besteht bezüglich der Nierenfunktion nach alleiniger Ermittlung der Kreatinin-eGFR (KDIGO-Guideline),
- als Bestätigungs-Test
- bei speziellen Fragestellungen, wie Gutachtenserstellung oder im Rahmen der Abklärung der Möglichkeit einer Lebendnieren-Spende.
- In der Pädiatrie und Geriatrie

Kinder

In der Pädiatrie und der Kindernephrologie wird Cystatin C gegenüber Kreatinin ein besonderer Stellenwert beigemessen, da die Serumkonzentration von Cystatin C weniger vom Alter, Geschlecht und Gewicht abhängt [45]. Dadurch wird u. a. das Problem gelöst, dass bei chronisch kranken Kindern mit Wachstumsstörungen und geringer Muskelmasse durch ein niedrigeres Serum-Kreatinin eine falsch hohe eGFR_{Krea} berechnet wird.

Umgekehrt wird die eGFR_{CysC} - bei körperlicher und sportlicher Aktivität - durch Cystatin C leicht unterschätzt [46]. Serum-Cystatin C kann bei Entzündungen, Katabolismus und pubertierenden Mädchen gering erhöht sein. Aufgrund dieser Faktoren empfehlen Kindernephrologen häufig beides, d.h. sowohl Kreatinin als auch Cystatin C im Serum ihrer jungen Patient/en/innen zu messen. Die Begründung liegt im Argument des sogenannten „Lebenszyklus-Modells“, das für Nierenerkrankungen besagt, dass alles, was in der Kindernephrologie ungeklärt gelassen wird, sich nach 30 Jahren oder später zum Nachteil der erwachsenen Patienten entwickeln kann. Die geringen Mehrkosten durch zwei Messungen können sich dadurch nach vielen Jahren um ein Vielfaches auszahlen. Die eGFR_{Krea} und eGFR_{CysC} werden durch kinderspezifische Formeln berechnet [46].

Genetik, genetische GFR Determinanten

In genomweiten Studien waren die drei Loci BCAS3, C17orf82, ALDH2 und sechs SNPs (= Einzelstrangnukleotid-Polymorphismen) mit erhöhtem Serum-Kreatinin sowie zusätzlich die Loci TXB2, LRP2 und 7 SNPs eng mit einem GFR Verlust assoziiert [47].

Bei Afroamerikanern gilt das APOL1 Gen als Risiko für Albuminurie und GFR-Verlust, insbesondere bei Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Liegen zwei Allele vor, spricht man von einem „high-risk“, wenn nur 0 oder 1 Allel nachgewiesen wird, um einen „low-risk“ Genotyp [48].

GFR und Ethnizität

Die eGFR basierend auf Cystatin C ergibt niedrigere Werte im Vergleich zur Kreatinin-basierten eGFR. Dies gilt insbesondere bei über 65-Jährigen, Adipösen, Rauchern, Kaukasiern und Frauen [49]. Im Vergleich zu Kaukasiern wird in der CKD-EPI Formel bei Afroamerikanern mit dem Faktor 1.159 multipliziert, allerdings fanden sich keine signifikanten Unterschiede der eGFR bei verschiedenen Ethnien, wenn die eGFR auf die Körperoberfläche standardisiert wurde [50]. Bei Afrikanern aus der Sub-Sahara Region hat die eGFR, sofern Cystatin C basiert, keinen Vorteil gegenüber der Kreatinin-basierten eGFR [51]. Bei Kongolesen überschätzte die eGFR mit ethnischer Korrektur die mGFR, so dass auf den ethnischen Faktor bei indigenen Afrikanern verzichtet werden kann [52]. Für Vegetarier überschätzt die Kreatinin-basierte eGFR die Nierenfunktion [53].

2.2 Proteinurie

Eine Proteinurie (PU) gilt als das Kardinalsymptom einer Erkrankung mit Beteiligung der Niere [16,54–60]. Ihr „diagnostischer Stellenwert“ geht jedoch erheblich darüber hinaus [61–65].

Proteinurie, auch in ihren sehr frühen Stadien (fälschlich) als sog. „Mikroalbuminurie“ (MAU) definiert, ist eng mit einem erhöhtem Risiko einer akuten und chronischen Niereninsuffizienz bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen verknüpft [61,66]. Eine PU steht zudem in Zusammenhang mit endothelialer Dysfunktion, akzelerierter Arteriosklerose, Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, erhöhtem Infektions- und Thromboserisiko, und z.T. mit Malignomen [59,61,65,67,68,70–76].

Proteinurie ist nicht nur ein „Begleitsymptom“ sondern auch ein kausaler, klinisch-pathophysiologischer Risikoindikator [65,72,73,77]. So hatten Personen mit akuter (potentiell reversibler) Nierenschädigung, die Jahre vor ihrer Hospitalisierung bereits eine Proteinurie aufwiesen, ein hohes Risiko (später) ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu erleiden [68,71,78].

Bessert sich unter Behandlung eine PU, so verbessert sich auch die Gesamtprognose. Die therapiebegleitende Verlaufsbeobachtung einer PU ist ein wichtiges Erfolgskriterium einer erfolgreichen Behandlung [58,59,66,67,75,77,79–83].

Führt eine PU zu Veränderungen im Serum (z. B. Hypoproteinämie), so hat dies Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und -dynamik eines Medikaments sowie auf die Bindung von Hormonen, Enzymen, Lipiden, akute Phasenproteine, Substanzen des Intermediärstoffwechsels.

47. Schlüsselfrage

Wann sollte auf eine Proteinurie bei einem/r asymptomatischen Patienten/Person hin untersucht werden?

Empfehlung 47-1

Die (zunächst) qualitative Analyse einer Harnprobe auf Protein soll zur klinischen Basisuntersuchung bei Erstvorstellung gehören [16,54–60,75,76,79–82,84–87].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Unter bestimmten Bedingungen, z. B. Patienten mit klinisch „inaktiver“ Glomerulosklerose, aber auch bei Formen der Lupusnephritis, kann das Ausmaß einer Proteinurie mit Veränderungen, wie sie in der Nierenbiopsie histopathologisch evident werden, abweichen. Eine „noninflammatorische“ Glomerulosklerose, aber auch eine chronische Transplantatdysfunktion, muss ungeachtet erniedrigter eGFR (CKD Stadium größer 3) *nicht* mit einer relevanten Proteinurie einhergehen. Eine Lupusnephritis kann histologisch größere Umbauvorgänge erkennen lassen, ohne dass dies allein vom Ausmaß der Proteinurie zu vermuten gewesen wäre.

48. Schlüsselfrage

Welche Harnprobe sollte gewonnen werden, d.h. eignet sich zur Analyse einer Proteinurie?

Empfehlung 48-1

Um zirkadiane Rhythmen einer Proteinurie zu umgehen, sollten Untersuchungen in einer Probe des Mittelstrahlurins (als zweiter Morgenurin) bevorzugt in der Zeit zwischen 6:00- ca. 10:00 Uhr durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

49. Schlüsselfrage

Welche Bezugsgröße sollte für die Angabe einer Proteinurie im Spontanurin gewählt werden?

Empfehlung 49-1

Die gemessene Eiweißkonzentration in g oder mg soll auf die Kreatininkonzentration der Harnproben bezogen werden. Angabe in mg/g Kreatinin oder g/g Kreatinin (= Protein / Kreatinin Index, PKI oder PCI) [60,62,66,71,84,87,88].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar 1

PU ist essentiell zur therapiebegleitenden & prognostischen Bewertung, für die Beurteilung einer möglichen Progredienz einer Grunderkrankung, des kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikos, der Gesamtmortalität und der Bewertung der Behandlungsgüte (Therapieerfolgskontrolle).

Kommentar 2

Die Proteinkonzentrationen, gemessen als Protein-Kreatinin Index des Spontanurins (zweiter Morgenurin), korreliert sehr gut mit der über 24 Stunden gemessenen Gesamteiweißausscheidung [56,62,86,88]. Die Messung im 24 Std. Harn ist unter ambulanten Bedingungen wenig bis unpraktikabel und unzuverlässig. Der Befund einer PU (im niederen Konzentrationsbereich) ist dann bewiesen, wenn sich dieser in Harnproben an drei verschiedenen Tagen bestätigt. Dies hat weiterführende Konsequenzen.

Welche Ziele beinhaltet die Analytik einer Proteinurie (PU)? (s. Tabelle 10)

- Allgemeiner Suchtest auf primäre, sekundäre, entzündliche und nicht-entzündliche Nierenerkrankungen, bei erworbenen, hereditären und Systemerkrankungen
- Kompartiment bezogene, differenzierte Erfassung glomerulärer oder tubulärer Proteinverluste (transitorisch, intermittierend oder kontinuierlich)
- Die „Diagnose“ Proteinurie soll zu weiteren Handlungsanweisungen führen, die die zugrundeliegende Erkrankung identifiziert und die dann eine zielgerichtete symptomatische oder kausale Behandlung ermöglicht.

- Erfassung und Differentialdiagnose von Infektionen des Nierenparenchyms und der ableitenden Harnwege, sowie einer Nierenbeteiligung bei systemischen bakteriellen, viralen, parasitären und mykotischen Infektionen, inkl. septischer Verläufe
- Erfassung ggf. vaskulär (arterielle Hypertonie, Nierenarterienstenose), orthostatisch, metabolisch (Hyperthyreose) bedingter Proteinurien und solche durch zelluläre Überproduktion im Blut (erhöhte freie monoklonale Leichtketten im Serum, AA, AL- Amyloidose).
- differentialdiagnostische Einbeziehung der PU bei Nierenschädigungen durch Nephrotoxine (u. a. Antibiotika, NSAR, Check-point-Inhibitoren, Chemotherapeutika, Bisphosphonate, Kontrastmittel, Phytotoxine (Aristolochia, Ochratoxin, Orellanin), Schwermetalle (Hg, Pb, Cd) und Radionuklide.
- „Screening“ auf PU im Rahmen der Schwangerschaftsüberwachung (Präeklampsie, Eklampsie, und PU „Monitoring“)
- therapiebegleitende und prognostische Bewertung, insbesondere für die Beurteilung einer möglichen Progredienz einer Grunderkrankung, des kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikos, der Gesamtmortalität und der Bewertung der Behandlungsgüte (Therapieerfolgskontrolle)

Tabelle 10: Übersicht laborseitiger und klinischer Konstellationen, die die (differenzierte) Untersuchung auf eine Proteinurie begründen

Suchtest bei:

- primären, sekundären, entzündlichen und nicht entzündlichen Nierenerkrankungen, bei erworbenen, hereditären und Systemerkrankungen
- erhöhtem Kreatinin-, Cystatin C i.S.
- arterieller Hypertonie (ischämische Nephropathie)
- Diabetes mellitus Typ I, Typ II
- Nierentransplantat-Nachsorge
- Monoklonale Gammopathie, Tumorverdacht
- Schwangerschaftsvorsorge, Gestose, Eklampsie
- Infektionen, Sepsis
- nephrotoxische Medikamente u. Diagnostika
- Intoxikationen
- Dysurie, Oligo-Anurie, „blutiger, schaumiger Urin“
- Arthralgien, Vaskulitiden, pulmorenale Syndrome
- Erytheme, Haut/Schleimhautulcerationen
- Herzinsuffizienz, KHK, Hämoptysen
- unklare Ödembildungen
- Periodisches Fieber, Lymphadenopathien

50. Schlüsselfrage

Welche Formen der Proteinurie sollten aufgrund pathophysiologischer Überlegungen differentialdiagnostisch unterschieden werden?

Empfehlung 50-1

Bei der Beurteilung einer Proteinurie sollte berücksichtigt werden, inwieweit diese auf rein „strukturellen“ Schäden der Niere oder auf „funktioneller“ (glomeruläre Hyperfiltration) oder „dysfunktionaler“ (Fieber, Hyper/Hypothyreose, Akromegalie) Basis beruht, oder inwieweit diese Faktoren ursächlich sein können.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

51. Schlüsselfrage

Welche Proteinurieformen, nach anatomischen Gesichtspunkten, sollten unterschieden werden?

Empfehlung 51-1

Pathologische Proteinurien sollten in prärenal, renal (glomerulär, tubulär, gemischt glomerulär-tubulär) und postrenal unterteilt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

52. Schlüsselfrage

Welche „Markerproteine“ sind für eine differenzierte Proteinuriediagnostik zu empfehlen?

Empfehlung 52-1

Die in Tabelle 11 aufgeführten Leitproteine sollten für die Differenzierung einer Proteinurie herangezogen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 11: Individuelle Leitproteine zur Differenzierung einer Proteinurie

Leitprotein	Mol.-Gew.	diagnostische Bedeutung, Ursache
α_1 -Mikroglobulin	33 kDa	tubuläre Proteinurie: eingeschränkte tubuläre Reabsorption, tubulointerstitielle Schädigungen (Nephritis, Nephropathie)
Albumin	67 kDa	selektive oder unselektive (+ IgG) glomeruläre Proteinurie: erhöhter glom. Filtrationsdruck, glom. Hyperfiltration, Glomerulopathie
Transferrin	76 kDa	analog zu Albumin
Immunglobulin G	150 kDa	unselektive glomeruläre Proteinurie: Filtrationsdefekt; IgG/Albumin-Quotient > 0,03, Glomerulopathie
α_2 -Makroglobulin	725 kDa	postrenale Proteinurie: Blutung/Exsudation; α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotient > 0,02

Kommentar

Die prärenale Proteinurie ist als sog. „Überlaufproteinurie“ zu verstehen. Proteine geringeren Molekulargewichts als Albumin (67 kDa) wie z. B. Hämoglobin (intravasale Hämolyse, Hb-Dimer 32 kDa), Myoglobin (Rhabdomyolyse) und freie monoklonale Leichtketten (22-44 kDa) zirkulieren produktionsbedingt in erhöhten Konzentrationen im Blut und werden in großer Menge glomerulär ultrafiltriert, so dass die tubuloepitheliale Reabsorptionskapazität überlastet ist.

53. Schlüsselfrage

Welche differentialdiagnostischen Überlegungen sollte eine prärenale Proteinurie beinhalten?

Empfehlung 53-1

Bedacht werden sollte, dass freie Leichtketten in Harnproben mit dem Teststreifen auf Protein nicht bzw. nur unzureichend erfasst werden; hier findet sich keine eindeutige Färbung des Teststreifens im Bereich 100-300 mg/L. Da hier eine wichtige diagnostische Lücke besteht, sollten entsprechende erweiterte Laboranalysen erfolgen (freie monoklonale L-Ketten im Plasma/Serum, auffallende inkongruente Diskrepanz zwischen quantitativ bestimmter Gesamtprotein- und Albuminkonzentration bzw. „negativer“ Proteinurie im Streifentest im Urin).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

54. Schlüsselfrage

Welche Konstellation an Urin Messgrößen soll den Verdacht auf eine „Überlaufproteinurie“ durch freie monoklonale Leichtketten lenken?

Empfehlung 54-1

Die diskrepante Befundkonstellation eines erhöhten Gesamteiweißes im Urin bei gleichzeitig negativem Proteinteststreifen soll ein Warnhinweis auf eine mögliche Bence-Jones-Proteinurie sein. Auch die Konstellation Gesamteiweiß (> 300 mg/ g Kreatinin) und (α_1 -Mikroglobulin + Albumin + IgG)/Gesamteiweiß im Urin < 0,6 oder ein Albumin/Gesamteiweiß Verhältnis im Urin < 0,3 sind verdächtig auf eine pathologische „Überlaufproteinurie“.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

55. Schlüsselfrage

Welchen diagnostischen Stellenwert soll dem Nachweis monoklonaler Leichtketten im Urin beigemessen werden?

Empfehlung 55-1

Aufgrund der empfindlicheren und früheren diagnostischen Wertigkeit des Nachweises freier monoklonaler L-Ketten im Serum, sollten diese nicht mehr primär in Urinproben bei Patienten mit V.a. Paraproteinämie angefordert werden (siehe Kapitel 2.1 Kreatinin, Cystatin C und GFR). Erscheinen freie monoklonale L-Ketten im Urin, so ist dies als ein „Spätzeichen“ einer bereits vorliegenden Nierenschädigung im Rahmen der Grunderkrankung („MGRS“, Myelomniere“) zu werten.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

56. Schlüsselfrage

Wie soll die sogenannte „Renale Proteinurie“ (PU) laboranalytisch definiert werden?

Empfehlung 56-1

Eine „primäre“, renal bedingte Proteinurie soll, der Pathophysiologie folgend, als glomerulär oder tubulär bedingt unterschieden werden (siehe Tabelle 12). Sie ist die führende klinische Facette der PU-Formen und geht entweder auf eine „Glomerulopathie“ (Glomerulonephritis) oder „tubulointerstitieller Nephropathie“ (interstitielle Nephritis) zurück, was unterschiedliche Behandlungsansätze und prognostische Überlegungen beinhaltet.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Eine erhöhte glomeruläre Filtration von Albumin weist auf einen Defekt der Ladungs- und Porenselektivität der glomerulären Basalmembran, einen erhöhten transkapillären Filtrationsdruck, entzündliche Infiltrate glomerulärer Strukturen, Immunkomplex- und Komplementablagerungen, Verlust bestimmter podozytärer Proteine (Angiotensinase-A, CD10; 21), hereditär bedingte Störungen im Aufbau der Podozyten, deren Schlitzmembran („Podozytopathie“) und /oder der glomerulären Kapillaren [64,89–91], nicht selten in Synergie mit sekundären tubulären Dysfunktionen (s. u.). Seltene genetische Defekte tubulärer Transportproteine können ebenfalls eine Proteinurie auslösen.

Glomeruläre Proteinurien können sekundär mit einer erhöhten Ausscheidung an α_1 -Mikroglobulin einhergehen, dies als Ausdruck einer tubulären „Mitbeteiligung“ (intrazelluläre Proteinakkumulation, Speicherungsnephrose, eingeschränkte Reabsorptionskapazität, epitheliales Energiedefizit).

Tubuläre Proteinurien sind schwieriger zu diagnostizieren, da sie z. B. nicht über den Harnstreifen-test erkannt werden. Tubuläre Marker wie α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin, Retinolbindendes Protein, Cystatin C, mono- und polyklonale L-Ketten werden frei glomerulär filtriert und normalerweise komplett reabsorbiert. Interstitielle Nephritiden, bei Ischämie-Reperfusion, Mikrozirkulationsstörungen, unter Einwirkung von Tubulotoxinen, bestimmten hereditären Nierenerkrankungen, vermindert sich deren epitheliale Reabsorptionskapazität, d.h. die Mikroproteine werden in erhöhter Konzentration im Endharn eliminiert (= tubuläre Proteinurie) [64,65,72,77]. Unterschieden wird eine *inkomplette* (wenige Mikroproteine) von einer *kompletten tubulären Proteinurie* (Proteine/Peptide, Molekulargewichts-Spektrum 5-50 kDa).

Bei Patienten mit interstitieller Nephritis kann Albumin und IgG als „quasitubuläres Protein“ auch (in geringen Konzentrationen) im Harn erscheinen, auch hier wegen verminderter tubuloepithelialer Reabsorption. Bei Entzündungen der ableitenden Harnwege (Pyelonephritis) können höhermolekulare Proteine, wie sekretorisches IgG, sIgG, sIgA, oder IgM (aus dem Tubulointerstitium) vorkommen; was sich am besten in der SDS-Polyacrylamid Elektrophorese zeigt, die heute in der Routine jedoch kaum noch durchgeführt wird.

57. Schlüsselfrage

Welche labormedizinischen Hinweise sind verdächtig auf eine postrenale Proteinurie?

Empfehlung 57-1

Ergibt die Proteinurie-Analyse serumproteinähnliche Konzentrationsverhältnisse, so sollte bei entsprechender Klinik (Harnwegsinfekte, Tumor-Verdacht der ableitenden Harnwege, Steinleiden, Prostatitis, enterovesikale Fisteln) an eine postrenale Proteinurie gedacht werden.

Im Zweifelsfall sollte ggf. das hochmolekulare α_2 -Makroglobulin als Blutbestandteil im Harn nachgefordert werden (siehe auch Urineiweissdifferenzierung).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 12: Anhaltspunkte auf mögliche klinisch-diagnostischen Erwartungsgruppen anhand der absoluten Proteinausscheidung und der Differenzierung von Leitproteinen

Proteinkonzentration	mögliche Differentialdiagnosen
(15) 30-300 mg/g Kreatinin	(„Mikroalbuminurie“) arterielle Hypertonie, Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
> 100- < 300 mg/g Kreatinin	präexistente, unbehandelte arterielle Hypertonie (benigne) Nephrosklerosen Diabetes Mellitus (Initialphase, glomeruläre Hyperfiltration) Fokal-sklerosierende Glomerulopathie (GN), Initialstadium diverse Frühformen von Glomerulopathien Tubulointerstitielle Nephropathien Nephrotoxische Nephropathien
300-1000 mg/g Kreatinin	fortgeschrittene GN Formen Diabetische Nephropathie; Nephrosklerosen; ischämische Nephropathien; post-OP (Ischaemie-Reperfusion, Herz-OP) Fokale segmentale Glomerulosklerose Peri/parainfektiose Glomerulonephritiden Renale Systemerkrankungen (Vaskulitiden) Hämodynamische Ursachen (z.B. Rechtsherzinsuffizienz) Orthostatische Proteinurie; Nierenarterienstenose Hämatologisch-neoplastische Neoplasien (Myelom, Lymphome, Histiozytosen)

Proteinkonzentration	mögliche Differentialdiagnosen
	Nephrotoxine, Analgetikanephropathie
1000-3500 mg/g Kreatinin	fortgeschrittene Formen von: Diabetischer Nephropathie Fokal-segmentaler Sklerose Ggf. bei paroxysmaler nächtlicher Hb-urie (PNH) C3-Glomerulonephritiden (mit/ohne monoklonaler Gammopathie), IgG4-GN, autoinflammatorische Syndrome, M. Behcet, Amyloidose, Kryoglobulinämie M. Fabry, Alport Syndrom, Renale Systemerkrankungen (Vaskulitiden) Schwere Nahrungsmittelallergien (16) Thrombotische Mikroangiopathien Nierenvenenthrombose
> 3500 mg/g Kreatinin	Nephrotisches Syndrom Nierenvenenthrombose Amyloidosen; Kryoglobulinämie (43) Paraneoplastische Nephropathien (40) Medikamente (VEGF-Inhibitoren, NSAIDs, früher D-Penicillamin, Goldmedikation) immunotactoidale Glomerulopathie Diabetische Nephropathie; FSGN, progrediente Glomerulopathien, peri-/parainfektios Nephritis bei Systemerkrankungen (SLE, Vaskulitiden)

58. Schlüsselfrage

Welche glomerulären PU-Muster lassen sich (grob orientierend) welchen diagnostischen klinischen Erwartungsgruppen zuordnen?

Empfehlung 58-1

Anhand der (angenäherten) *glomerulären Selektivität* sollten die in Tabelle 13 aufgeführten klinischen Erwartungsgruppen erwogen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 13: Selektivität der glomerulären Proteinurien als Anhalt diagnostischer Erwartungsgruppen [16,54–60,62,63,66,68–71,74–76,78–87,89,92–96]

überwiegend (hoch) selektive glomeruläre Proteinurie

- Minimal-Change Glomerulopathie [70,93,94]
- Membranöse Glomerulonephritis/pathie
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Frühstadium
- IgA-Nephritis(pathie) (+ tubuläre Komponente)
- Frühstadium einer diabetischen Nephropathie

Überwiegend unselektive glomeruläre Proteinurie

- Rapid progressive Glomerulonephritis; TTP; HUS
- Proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden, Kollagenosen)
- Membranoproliferative (mesangiokapilläre) Glomerulonephritis
- Postinfektiöse GN, Malaria-Nephropathie
- C3 Glomerulopathie; Kryoglobulinämie,
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III
- manifeste diabetische Nephropathie
- schwere arterielle Hypertonie, benigne Nephrosklerose
- EPH-Gestose

Überwiegend unselektive glomeruläre und tubuläre Proteinurie

- Renale Amyloidose, Kryoglobulinämie,
- Nephropathie durch NSAR, D-Penicillamin, Check-point Modulatoren, frühere Goldtherapie
- M. Fabry, andere Phospholipoidosen, Alport Syndrom
- Diabetische Nephropathie, Spätstadium
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- Pararheumatische, systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung
- Thrombotische Mikroangiopathien
- Akute Nierentransplantatabstoßung

2.2.1 Klinische Fragestellungen

59. Schlüsselfrage

Welche Lebensalterabschnitte präferieren Prävalenz und Inzidenz einer Proteinurie?

Empfehlung 59-1

Eine Proteinurie sollte grundsätzlich in jedem Lebensalter erwogen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 59-2

Im Rahmen der Erstkonsultation zum Ausschluss einer Nierenerkrankung sollte grundsätzlich, auch hinsichtlich einer späteren therapiebegleitenden Beurteilung, Albumin im Harn quantitativ als Albumin/Kreatinin Quotient (mg/g) bestimmt werden.

Zudem soll die Bestimmung des Proteinurienusters erfolgen, d. h. inwieweit eine selektive oder unselektiv glomeruläre, tubuläre oder glomerulo-tubuläre Mischform vorliegt.

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

60. Schlüsselfrage

Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer Proteinurie im frühen Kindes- und Jugendalter?

Empfehlung 60-1

Da in dieser Alterskategorie ein familiärer, d.h. genetischer Hintergrund einer Nierenerkrankung, u.U. auch mit systemischer Beteiligung, nicht ausgeschlossen ist, soll bei Vorliegen einer Proteinurie eine Familienberatung mit anschließender Konsultation durch ein zertifiziertes humangenetisches Praxisteam oder Zentrum erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

61. Schlüsselfrage

Welche Patientengruppen sollten aufgrund eines erhöhten hereditären Risikos auf eine frühkindliche Proteinurie im Auge behalten werden ?

Empfehlung 61-1

Patienten ethnischer Bevölkerungsgruppen, die einen hohen Anteil consanguiner Ehen aufweisen, sollten hinsichtlich einer genetisch bedingten Nierenerkrankung, sofern Konsens mit den Eltern besteht, beraten und ggf. weiter untersucht werden (s. u.)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 61-2

Neben PU-Profil und Harnsediment, sollte eine Basisroutineuntersuchung, ggf. erweitert um serologische Analyse auf Autoantikörper, mikrobiologische und Entzündungsparameter erfolgen ([61], s. Kapitel 2.1 Kreatinin, Cystatin C und GFR). Bei gleichzeitig bestehendem „aktiven Harnsediment“ sollte eine ultraschallgesteuerte Nierenbiopsie zur (immun)histopathologischen Begutachtung (in sog. „Triple“-Diagnostik) durch eine ausgewiesene nephropathologischen Einrichtung erfolgen. Nephropathologische Triple-Diagnostik = konventionelle und immunhistologische Gewebsfärbung inkl. Transmissions-Elektronenmikroskopie.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 61-3

Eine sich in höherem Alter spontan entwickelnde große Proteinurie sollte bis zum Gegenteil auf einen möglichen malignen Hintergrund oder auf eine para-rheumatische (zumeist autoimmune) Systemerkrankung hin untersucht werden.

Eine rasch entstandene Proteinurie bis zum Nephrotischen Syndrom in höherem Lebensalter ist verdächtig auf eine paraneoplastische Nephropathie [70,75].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

62. Schlüsselfrage

Welche Untersuchungen sollten beim Befund einer Proteinurie ergänzend veranlasst werden?

Empfehlung 62-1

Der Befund „Proteinurie“ sollte niemals alleine für sich stehen, sondern erfordert stets, neben einer genauen Anamnese inkl. Familienanamnese, eine umfängliche körperliche Untersuchung, initial mindestens ein Basislaborprofil mit eGFR, Harnsediment, Ultraschall, ggf. je nach Klinik, ergänzende serologische, immunologische, mikrobiologische, histopathologische und erweiterte bildgebende Verfahren, in Ausnahmefällen auch eine humangenetische Beratung.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

63. Schlüsselfrage

Welcher quantitative Proteinmarker i.H. sollte bei Verdacht auf eine Nieren-oder Systemerkrankung in der Basisdiagnostik gewählt werden? Albumin oder IgG oder Gesamtprotein?

Empfehlung 63-1

Bei leichter bis mittelgradiger Proteinurie (Stix-Test 100-300 mg/dl) soll i.d.R. eine quantitative Bestimmung der Albuminkonzentration/Urinkreatinin erfolgen. Bei großer Proteinurie (> 300-500 mg/dl Stick, +++) sollten ergänzend höhermolekulare Proteine, wie IgG bestimmt werden, um das Selektivitätsgrad abschätzen zu können.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 63-2

Die *Eiweißdifferenzierung* einer Proteinurie sollte die Bestimmung von Gesamteiweiß, IgG, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und Kreatinin (im Harn) einschließen. Diese „Leit“-Proteine sind definierten Nierenkompartimenten zuzuordnen (Glomeruli, Tubulointerstitium) und sind nephelometrisch oder turbidimetrisch quantitativ einfach und schnell zu bestimmen. Liegen die Konzentrationen für Gesamteiweiß, IgG, Albumin und α_1 -Mikroglobulin (als Protein-Kreatinin Ratio) im Referenzbereich, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine „Nierenerkrankung“ ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die Gesamteiweißausscheidung Gesunder i.H. liegt unter 150 mg/Tag (d) (100 mg/g Kreatinin, die Grenzkonzentration im Morgenurin wird bei < 300 mg/L (30 mg/dL, = 1+) angesetzt. Die Konzentration von Albumin verhält sich über einen größeren Bereich (bis ca. 3 g/g Kreatinin) im Wesentlichen parallel zur Gesamtproteinausscheidung. Bei „großer Proteinurie“ über 3,5 g/g Kreatinin fallen anteilig höhermolekulare Proteine wie IgG oder IgM zunehmend ins Gewicht und damit auch „aktivierte“ Komplementfaktoren, die mit für tubuläre Schäden verantwortlich gemacht werden [64,65,72,76].

Die zusätzliche Bestimmung auf IgM (> 900 kDa) im Harn, neben IgG als Maß der glomerulären Selektivität, halten wir i.d.R. für nicht erforderlich.

Die SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese liefert zur quantitativen Eiweißdifferenzierung keine grundsätzlich weiterreichenderen Informationen.

Eine hochselektive Proteinurie („exklusive Albuminurie“) ist zwar für eine sog. „minimal change GN“ charakteristisch, beweisend ist jedoch dies nur im Zusammenhang mit anderen Befunden, d.h. der Nierenhistologie und der Ansprechrate auf Glucokorticoide (gilt nur in der Pädiatrie).

64. Schlüsselfrage

Wie sollte eine Albuminurie (Proteinurie) im klinischen Kontext eingeordnet werden?

Empfehlung 64-1

Bei proteinurischen Nephropathien oder anderen Erkrankungen oder Konstellationen, die mit einer erhöhten renalen Eiweißausscheidung einhergehen, sollte als therapiebegleitender Surrogatparameter einer klinischen „Besserung“ Urineiweiß quantifiziert (mg/g Kreatinin im Urin) und im Verlauf dokumentiert werden („monitoring“).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 64-2

Therapieziel bei proteinurischen Nephropathien sollte die Stabilisierung (bzw. wieder Besserung) der eGFR, falls erniedrigt, sein. Geht therapiebegleitend auch eine Proteinurie zurück, spiegelt dies i.d.R. einen Behandlungserfolg wider [56,57,59,83,87]; die Eiweißbelastung tubulärer Epithelien vermindert sich und damit die reaktive Freisetzung proinflammatorischer und fibrogener Zytokine.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 64-3

Patienten mit großer Proteinurie, Hypoproteinämie, auch bei stabiler eGFR, sollten unter Kenntnis der Grunderkrankung (Nierenbiopsie, Immundiagnostik) engmaschig wenigstens alle 8 Wochen kontrolliert werden. Erhöhte Risiken für Infekte, Thrombosen, Hydrops anasarca, Perikarderguss, „fluid lung“ sollten bedacht und diesen vorgebeugt werden [54,56,86,87].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 64-4

Bei meist sehr schlanken („orthostatischen“), ansonsten nicht-komorbiden („gesunden“) Personen, mit wechselnder Proteinurie (bis zum Nephrotischen Syndrom), Mikrohämaturie u.U. mit Leukozyturie, sollte differentialdiagnostisch an ein „Nussknacker-Syndrom“ gedacht werden (komprimierte linke Nierenvene zwischen Aorta abdominalis und A. mesenteria sup). Diese Proteinurie kann zunächst als funktionell bedingt eingestuft werden, da sich diese nach Behandlung (z. B. venöser Bypass) praktisch vollständig zurückbilden kann.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die orthostatische Proteinurie ist eine glomeruläre Proteinurie; in der Nacht ist der Patient dagegen proteinuriefrei. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten eine invasive Diagnostik nicht erforderlich ist.

Empfehlung 64-5

Grundsätzlich sollten „funktionell“ bedingte Formen einer Eiweißausscheidung (wie Fieber, Orthostase, Hyper- und Hypothyreose, reversible Herzinsuffizienz, Hyperinsulinismus, Akromegalie) von „strukturell“ bedingten strikt abgegrenzt werden. Proteinurie bei maligner Adipositas und Hyperinsulinismus sollte zunächst als funktionell bedingt eingestuft werden, da sich diese, nach Gewichtsreduktion, zurückbilden kann.

Als unspezifisches Zeichen sollte eine Proteinurie, je nach klinischer Konstellation, mit *weiteren* Parametern einer Harnanalyse (Harnsediment) zusammen beurteilt werden

Anhang

Ausgehend von einer Proteinurie, die mit den Standardparametern Gesamtprotein, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und IgG untersucht wird, ist eine entzündliche von einer nichtentzündlichen Nierenerkrankung nicht zu unterscheiden [56,57,61,66,79–81]. In Verbindung mit dem Ausmaß dysmorpher Erythrozyten ist dies eher möglich. Bei einer Proteinurie > 2 Gramm pro g Kreatinin und dysmorphen Erythrozyten (Akanthozyten) > 10% liegt in über 80% eine Glomerulonephritis vor.

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Albuminurie und kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko, das sich bei einer Albuminausscheidung von mehr als 300 mg/g Kreatinin um mehr als das 6-fache erhöht. Zur klinischen Risikostratifizierung (Komorbiditäten, Mortalität) ist die alleinige Risikobeurteilung einer Albuminurie (Proteinurie) allerdings nicht zu empfehlen, sondern sollte grundsätzlich auch in Kenntnis der glomerulären Filtrationsrate erfolgen.

Der für ein erhöhtes Risiko für chronisches bzw. progredientes Nierenversagen und kardiovaskuläre bzw. cerebrovaskuläre Ereignisse gültige *Grenzwert* (Albuminurie, eGFR) ist umstritten. Je nach Studiendesign schwanken die Angaben für Albuminurie von ca. 10-30 mg/g Kreatinin, für die eGFR von 60-94 ml/min/1,73 m². Wir empfehlen für die Risikobeurteilung einer Albuminurie einen oberen Grenzwert von 30 mg/g Kreatinin und den für eine eGFR von < 90 ml/min/1,73 m² bei einem Alter bis 60 Jahre, sowie eine eGFR < 70 ml/min/1,73 m² ab 65 Jahre.

Nicht grundsätzlich geht eine erniedrigte eGFR mit einer Proteinurie einher. Bei erniedrigter eGFR, auch wenn diese progredient ist, und fehlender Proteinurie, sollte u.a. an eine „blande“ kollabierende Glomerulosklerose gedacht werden. Bei fortgeschrittener Transplantatdysfunktion kann ebenfalls, ungeachtet einer abfallenden GFR, eine Proteinurie fehlen: nicht filtrierende globalsklerosierte Glomeruli können keine Proteinurie verursachen:

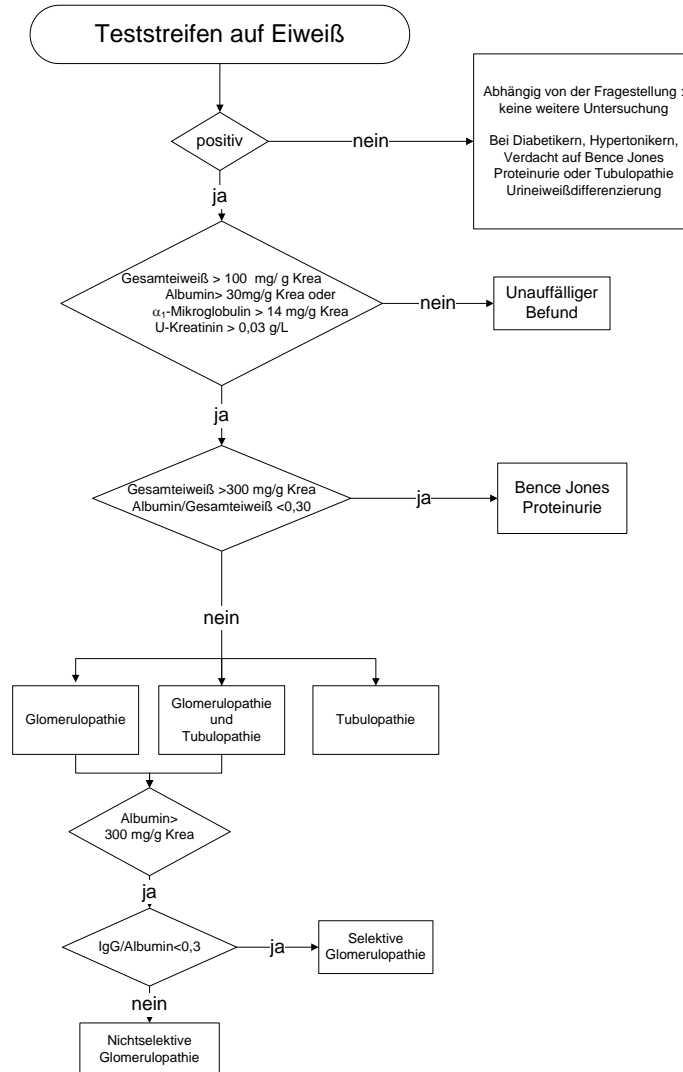
Eine, auch große Proteinurie (> 4 g Protein/g Kreatinin), bis hin zum ausgeprägten nephrotischen Syndrom (>10-20 g Protein/g Kreatinin), kann mit einer erhöhten eGFR (Hyperfiltration durch Hypoproteinämie) assoziiert sein. Nach erfolgter Diagnose und ggf. eingeleiteter Therapie (z. B. RAS Hemmer, Glucocortikosteroide) sollte der Patient ungeachtet dessen weiter engmaschiger kontrolliert werden, da ein möglicher zeitnahe Rückgang der eGFR nicht ausgeschlossen werden kann.

65. Schlüsselfrage

Welche weiterführende Diagnostik ist bei einer Proteinurie zu empfehlen?

Empfehlung 65-1

Abbildung 4: Empfohlener Algorithmus zur Abklärung einer Proteinurie



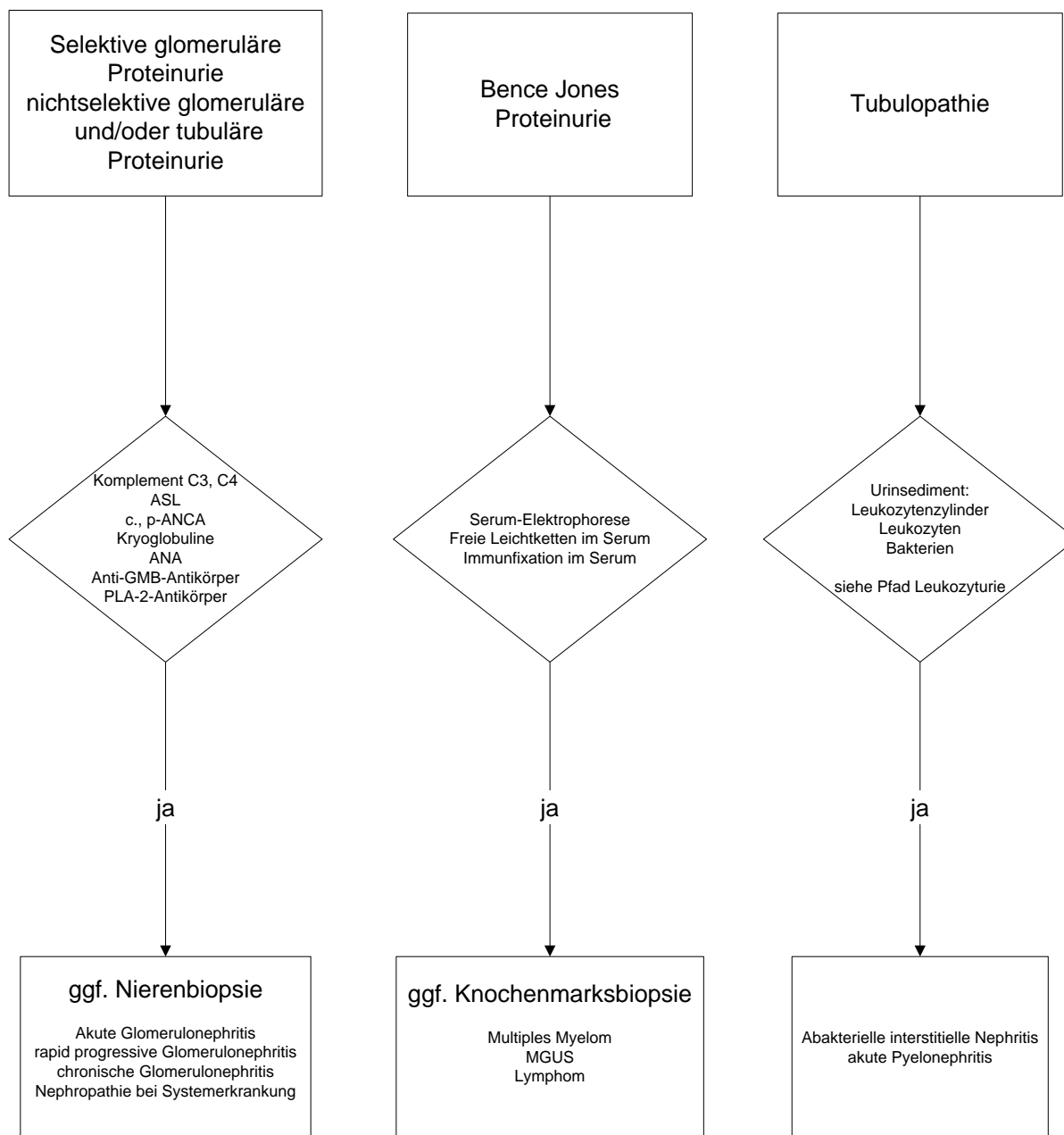
Eine Proteinurie sollte grundsätzlich zunächst als ein (sehr) ernstes Zeichen interpretiert werden. Als unspezifischer Surrogatmarker einer „Nierenbeteiligung“ oder „Nierenerkrankung“, die möglicherweise progredient verläuft, gilt es, deren Ursache möglichst genau und unabhängig davon

abzuklären,

Es soll entsprechend des in Abbildung 4 dargestellten Algorithmus vorgegangen werden. Zusätzlich soll geklärt werden, ob die eGFR eingeschränkt ist oder nicht.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 5: Eiweißdifferenzierung im Urin und empfohlene weitere diagnostische Optionen



66. Schlüsselfrage

Ist bei Verdacht auf eine Albuminurie im niedrigen Konzentrationsbereich (20-200 mg/L) die Teststreifenuntersuchung im Urin ausreichend?

Empfehlung 66-1

Auch geringgradige Proteinurien bei Patienten im Initialstadium einer Nierenbeteiligung, bei Diabetes mellitus und/oder mit arterieller Hypertonie, werden durch klassische Teststreifen nicht erfasst. Abhängig der klinischen Prognoseeinschätzung (Alter, Grunderkrankung, Risikoindikatoren) sollte daher ggf. bei negativem Teststreifen die empfindlichere Gesamteiweißbestimmung oder immunchemisch basierte Urineiweißdifferenzierung mit Albumin, IgG und α_1 -Mikroglobulin durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Der unglückliche Begriff „Mikroalbuminurie“ soll zugunsten der Angabe der exakten Mengenbereiche (z. B. 20-200 mg/g Kreatinin = Bereich der „Mikroproteinurie“) verlassen werden. Eine Albuminurie von 20-200mg/l ist auch, wenig glücklich, als „moderate Albuminurie“ bezeichnet worden.

67. Schlüsselfrage

Welche Mikroproteine sollten quantitativ bestimmt werden, um eine tubulo-interstitielle Nierenbeteiligung zu erfassen?

Empfehlung 67-1

Es soll eine quantitative Bestimmung von α_1 -Mikroglobulin erfolgen, um eine tubulo-interstitielle Nierenbeteiligung bzw. interstitielle Nephritis zu erfassen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

1. Andere Mikroproteine wie z. B. das Retinolbindendes Protein, Clara-Zell Protein, Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, Lysozym, Interleukine etc. haben gegenüber α_1 -Mikroglobulin (auch als messtechnisch stabilen Parameter) unseres Erachtens keine zusätzliche diagnostische Bedeutung.
2. Folgende ergänzende Laboranalysen sollten bei einer Proteinurie und gegebener klinischer Konstellation veranlasst werden:

Bei einer selektiven, unselektiven glomerulären Proteinurie und/oder tubulären Proteinurie, z. B. kombiniert mit Purpura, Exanthemen, blasenbildenden Dermatosen, Ödemen, Lungeninfiltraten, Blutungen, Dyspnoe, Hypokapnie, Krämpfen, Knochenschmerzen, neurologischen Symptomen: Komplement C3, C4 (akute postinfektiöse Glomerulonephritis, C3 GN, IgG4 GN), antinukleäre Antikörper und ihre Subgruppen, ENA, AK gegen Histone, dsDNA, c-, p - ANCA (Wegener'sche Granulomatose, idiopathischer rasch progrediente Glomerulonephritis), Antikörper gegen glomeruläre Basalmembranen; bei Proteinurie eher ohne systemische Entzündungszeichen: Auto-AK gegen Phospholipase-A2 Rezeptor (primäre membranöse GN) bzw. „Thrombospondin“ Antikörper (THSD7A = Thrombospondin-domain-containing protein 7A) bei membranöser GN anderer (sekundärer) Genese, auch paraneoplastisch: Untersuchung auf Kryoglobulinämie und monoklonale Gammopathie (siehe Kapitel 2.1 Kreatinin, Cystatin C und GFR).

Nach interventionellen und organinvasiven Eingriffen sollte bei einer neu entstandenen Proteinurie mit GFR Abfall, akralen Verfärbungen und Schmerzen auf eine Eosinophilie, niedriges C3 (im Blut), untersucht werden, um den V.a. mikrovaskuläre Embolien (Cholesterinembolie, Fremdkörperembolie) zu bestätigen oder auszuschließen.

68. Schlüsselfrage

Wie sollte eine Glomeruläre Proteinurie mit koinzidenter (Mikro)Hämaturie beurteilt werden?

Empfehlung 68-1

Diese Konstellation sollte *a priori* auf eine potentiell ernste, prognostisch zunächst ungünstige Nierenerkrankung hinweisen. Hier sollte zeitnah eine *Harnsedimentanalyse* erfolgen, die in jeder allgemeinärztlichen oder internistischen Praxis durchgeführt werden kann (könnte), bzw. in einem akkreditierten Labor. Bei pathologischem Ergebnis, d.h. koinzidenten Protein-, Zell- oder (bestimmten) Kristall/kristalloiden *-Zylindern*, sollte nach klin. Einschätzung, unabhängig einer ggf. „normalen GFR“, eine *Nierenbiopsie* durchgeführt werden, da hier von einem „nephrologischen Notfall“ gesprochen werden kann.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Bei Zuwanderern aus dem außereuropäischen Ausland sind differentialdiagnostisch, neben der PU bei HIV-Nephropathie, HCV Hepatitis, Lyme-Borreliose, in Mitteleuropa „seltener“ Erkrankungen einzubeziehen: wie akute/chronische Malaria (NS bei *M. tertiana/quartana*), Schistosomiasis, viszerale Leishmaniose, Miliartuberkulose, Morbus Behcet, Sichelzellanämie, hereditäre Amyloidosen und andere hereditäre Erkrankungen, wie sie nicht selten unter Konsanguinität beobachtet werden.

69. Schlüsselfrage

Welche weitergehenden Untersuchungen sollten primär bei einer *tubulären Proteinurie* durchgeführt werden?

Empfehlung 69-1

Bei einer deutlichen tubulären Proteinurie (α_1 -Mikroglobulin > 100 mg/g Kreatinin), kombiniert mit Exanthem, GFR Abfall u.U. Eosinophilie und Arthralgien sollte *a priori* ein medikamententoxischer bzw. pseudoallergischer Hintergrund verantwortlich gemacht werden (siehe Kapitel 3.8.2 Nephrotoxizität). Chronischer Analgetikaabusus geht mit ausgeprägter kompletter tubulärer Proteinurie (und steriler Leukozyturie), bei Papillennekrosen zusätzlich mit Hämaturie einher [16,54–59,75,79–82,85–87].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Fieberhafte Harnwegsinfekte mit Flankenschmerzen und tubulärer bzw. glomerulo-tubulärer Proteinurie und Leukozyturie, d.h. Pyurie sollten auf eine „obere Harnwegsinfektion“ mit Nierenbeteiligung hinweisen. Ausgeschlossen werden sollten zudem systemische virale Infekte (Hanta-, bei Immungeschwächten CMV, Polyomaviren). Eine tubuläre Proteinurie sollte auch Verdacht auf Speichererkrankungen (Morbus Fabry, Glykogenosen), und metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus mit früher Nierenbeteiligung, eine Cystinose, Cystinurie, oder Oxalose lenken [54,56,63,85,86]. Tubuläre Proteinurie bei unklaren Kristallurien u.U. mit pathologischen Elektrolytveränderungen (Hypomagnesiämie, Hyperkalcämie, Hypophosphaturie) sollten u. a. monoklonale Gammopathien („cast“-Nephropathie, u.U. kombiniert mit Fanconi-Symptomatik), Rhabdomyolysen, hämolytische Anämien (PNH), in die Niere infiltrierende Lymphome (und Metastasen), hereditäre Tubulopathien, (u.a. Barter und Gitelman Syndrom, renal tubuläre Azidosen) ausschließen.

Bei unklarer „blander, noninflammatorischer“ tubulärer Proteinurie mit progredientem GFR-Abfall kann in seltenen Fällen eine „familiäre autosomal dominante tubulointerstitielle Erkrankung“ (ADTKD) vorliegen, die durch eine nierenbiopsische und genetische Untersuchung bestätigt werden kann.

2.2.2 Technisch relevante Fragestellungen

Präanalytik, qualitative/quantitative Verfahren zur Erfassung einer Proteinurie

70. Schlüsselfrage

Welche Bedeutung haben Einfrier- und Auftauvorgänge bei der „Konservierung“ von Harnproben für die Qualität der Proteinurieanalytik?

Empfehlung 70-1

Urinproben sollen in der klinischen Routine nicht vor der Laboruntersuchung eingefroren und für die Bestimmung wieder aufgetaut werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Bei Urinproben niedrigen Eiweißgehaltes, die eingefroren und aufgetaut werden, besteht die Gefahr der Aggregation und Konformationsänderung der Harnproteine, da die „Schutzkolloidwirkung“ des Albumins nicht ausreicht. Auch bei Harnproben hohen Eiweißgehaltes kann es durch Einfrieren und Auftauen zu Konformationsänderungen der Proteine kommen, u. a. durch die (nach Auftauen) unspezifische Aktivierung von Komplementkomponenten, die sich bei glomerulären Proteinurien (besonders bei nephrotischen Syndromen) vermehrt vorfinden.

Frisch gewonnene Mittelstrahlurinproben (ohne Bakteriurie) sollten innerhalb von 2 Stunden (auch bei Raumtemperatur gelagert bzw. transportiert) der Analyse zugeführt werden.

In der Routine werden für die Quantifizierung der Gesamteiweißausscheidung im Harn Farbstoffbindungsverfahren (z. B. Pyrogallol-Rot) oder turbidimetrische Verfahren (z. B. Benzethoniumchlorid) bevorzugt, da sie im Gegensatz zum Biuretverfahren automatisierbar sind. Nachteilig ist, dass durch die Farbstoffbindungsmethoden und Trübungsverfahren nicht alle Einzelproteine zu 100%, wie etwa bei der Biuretmethode, erfasst werden.

71. Schlüsselfrage

Welches Verfahren ist zum Nachweis einer sogenannten Mikroalbuminurie (20-200 mg/L) zu empfehlen?

Empfehlung 71-1

Falls klinisch indiziert (Risikopatient; kardiovaskuläre Komorbidität), sollten bei Fragestellung einer „Mikroalbuminurie“ (besser Bereichsangabe 20-200 mg/g Kreatinin) empfindlichere immunologische Testverfahren eingesetzt werden (z. B. Micraltest).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Das Teststreifenverfahren ist bei einer Nachweisgrenze von 250-300 mg/L zu unempfindlich.

72. Schlüsselfrage

Welche Analysenverfahren zur Proteinurie treten in den Hintergrund bzw. sollten *nicht* mehr durchgeführt werden?

Empfehlung 72-1

Eine SDS-Polyacrylamid Flachgelelektrophorese (SDS-PAGE) von Urinproteinen sollte für wissenschaftliche Studien vorbehalten bleiben. Die Methode hat diagnostische Stärken in der Beurteilung einer tubulären Proteinurie, da sich die Selektivität der PU und inkomplette (wenige Mikroproteine) von kompletten tubulären Proteinurien (viele Mikroproteine, ggf. auch monoklonale L-Ketten) diskriminieren lassen [81,82].

Eine Urinelektrophorese (z. B. auf Polysulfon- oder Zelluloseazetatfolien) halten wir, da hier keine Molekülmassen, sondern nur Proteinladungen eingehen, für obsolet.

Hinsichtlich einer therapiebegleitenden Verlaufsbeobachtung sollen *quantitative* Methoden zur Analyse der Proteinurie Vorrang haben.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

73. Schlüsselfrage

Welche Aspekte bei der Berechnung des Protein/Kreatinin-Index (Protein/Kreatinin Ratio) einer Harnprobe sollten mit beachtet werden?

Empfehlung 73-1

Die Einschätzung des Protein-Kreatin-Index, d.h. das Ausmaß der Proteinurie, sollte nur in Kenntnis der *Begleitmedikation* eines Patienten erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (8/8)

Kommentar

Die tubuläre Sekretion von Kreatinin kann u. a. durch verschiedene Xenobiotika verändert werden. Dadurch verändert sich der Protein/Kreatinin-Index. Die tubuläre Kreatininsekretion wird z. B. *gehemmt* durch Cimetidin, Trimetoprim, verschiedene Antibiotika, Pyrimethamin, antiretrovirale Agentien (Ritonavir, Dolutegravir) und Cobicistat, einem „Pharmakoenhancer“ antiretroviraler Medikamente. Die Serumkreatininwerte können sich hierdurch um ca. 0,2-0,4 mg/dl erhöhen, parallel fällt die Kreatininausscheidung im Harn ab. Der Protein-Kreatinin Index täuscht dadurch (fälschlich) eine „höhere“ Proteinurie vor.

74. Schlüsselfrage

Welche klinischen Besonderheiten sollten bei der Beurteilung einer tubulären Proteinurie mitberücksichtigt werden?

Empfehlung 74-1

Die Interpretation einer Proteinurie, sowohl glomerulären und tubulären Typs, sollte in Kenntnis der Begleitmedikation (Aminosäuren-haltige Lösungen, Plasmaexpander i.v.) erfolgen. Hauptzielgruppen wären intensivpflichtige Patienten u. a. mit Risiko einer Hyperalimentation bei parenteraler Ernährung.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Aminosäure-haltige oder Gelatine-ähnliche Lösungen, oral oder i.v. appliziert, können eine glomeruläre und /oder tubuläre Proteinurie auslösen. L-Lysin induziert eine Albuminurie und Mikroproteinurie, da es über Veränderungen der tubulären Peptid/Proteinrezeptoren Megalin und Cubilin den tubuloepithelialen Proteintransit und die epitheliale Endozytose behindert [89,92,96,97].

Plasmaexpander auf Gelatinebasis behindern ebenfalls (transient) die tubuläre Proteinreabsorption mit hohen Eliminationsraten von α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin, aber auch tubulären Leitenzyme (β -NAG) [95], allerdings sind auch glomeruläre Proteinurie beschrieben [92,97]. Arginininfusionen führen dagegen über erhöhten Plasmafluss und gesteigerte GFR zur Albuminurie und Mikroproteinurie [89].

Auch unter physiologischen Bedingungen passieren höhermolekulare Proteine wie Albumin die glomeruläre Basalmembran, der Urin bleibt jedoch eiweißfrei, da diese komplett tubuläre reabsorbiert und intrazellulär abgebaut werden. Genetische Defekte von Transportproteinen für Eiweiß (Cubilin, Megalin) im proximalen Tubulus können zu einer Proteinurie führen, *ohne* dass eine glomeruläre Erkrankung vorliegt (s.u.).

75. Schlüsselfrage

Welche Rolle spielen neuere Verfahren zur Differenzierung von Proteinen: hier der Aspekt Proteomics/Peptidomics

Empfehlung 75-1

Eine Proteomicsanalyse im Urin sollte wegen der Kosten-Nutzenanalyse derzeit nicht durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

In den letzten Jahren hat die Differenzierung von Polypeptiden im Urin neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet. Die schon lang etablierte FPLC kann für das Spektrum einer Proteinurie als Referenzmethode angesehen werden. Mittels Kapillarelektrophorese und anschließender Massenspektrometrie (MALDI-TOF) lassen sich mehr als 2000 verschiedene Polypeptide im Urin erfassen und differenzieren. Typische Muster erscheinen charakteristisch für verschiedene Nierenerkrankungen, so dass neben einer Klassifizierung einer IgA-Nephropathie auch eine „Frühdiagnose“ der diabetischen Nephropathie als möglich beschrieben wird [73]. Im Fokus steht u. a. ein Profil aus 273 Peptiden (sog. *CKD273 Proteom Classifier*), das sich je nach Grunderkrankung ändert. Bestimmte Protein/Peptidmuster bzw. Protein-Fragmente innerhalb eines Gesamtprofils (sog. „Multimarker-Muster“) stehen im Zusammenhang mit der Progression der Nierenerkrankung [67,68,73,78,98], bzw. sollen auch Hinweise für günstigere Krankheitsverläufe geben [99]. „Proteomics“ aus Harnproben gehen fließend in Aspekte der „Metabolomics“, „Genomics“ u. a. „Omics“ über. Empfehlungen zur Proteomics-Analyse im Urin lassen sich dann abgeben, wenn die Routinetauglichkeit in der Praxis belegt worden ist.

Anhang

Eine Proteinurie kann sowohl auf Basis *struktureller* wie auch *dysfunktionaler* renaler Veränderungen beruhen.

Eine auf **Strukturschäden** der Niere zurückgehende Proteinurie beinhaltet Gewebeumbau ("remodelling"), durch Zellinfiltrate, Nekrose, Nekrobiose, Nekrolyse, Atrophie, Proliferation, vaskuläre Rarefizierung, dysregulierte Angiogenese, zelluläre Dysplasie, Synthesedefekte, Maladaptation, Fibrose.

Proteinurie auf **dysfunktionaler Basis** umfasst bzw. wird verursacht durch: erhöhten transglomerulären Filtrationsdruck (erweitertes Vas afferens, enggestelltes Vas efferens, Nierenvenenthrombose), des transkapillären Filtrationskoeffizienten, Änderungen des mittleren onkotischen Drucks, Tonusänderungen von Vas afferens und Vas efferens, hormonelle Einflüsse (Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone, Insulin, Gucagon, proinflammatorische Zytokine, Prostaglandine, Prostacycline etc.), veränderter Energiehaushalt (ATP Depletion, metabolisch-toxische Einflüsse, Hyperglykämie, verminderter mitochondrialer Stoffwechsel, Hypoxie, oxidativer stress, Ladungsänderungen auf Membranoberflächen (glomeruläres Polyanion, von Plasmamembranoberflächen), Behinderung, Dyslokation oder Aktivierungsprobleme von Transportern (u. a. Megalin, Cubilin), die an der (tubulären) Verstoffwechslung glomerulär filtrierter Peptide/Protein beteiligt sind.

Eine durch *glomeruläre Hyperfiltration* entstandene Proteinurie (wie bei Diabetes mellitus Typ 2) gilt als Risikofaktor einer Glomerulosklerose, ischämischen Nephropathie und progredienten Niereninsuffizienz. Andererseits scheint eine durch Bardoxolon-methyl als Therapeutikum ausgelöste Albuminurie, die auch auf einer glomerulären Hyperfiltration beruht, zu keinen längerfristigen glomerulären Umbauvorgängen im Sinne einer Glomerulosklerose zu führen [100].

Die ausschließliche Rolle glomerulärer Strukturen für eine Proteinurie inkl. des Nephrotischen Syndroms ist möglicherweise fraglich und die pathophysiologische Mitwirkung des (proximal-)tubulären Systems bisher unterschätzt. Schon unter „physiologischen Bedingungen“ sollen glomerulär ca. 30 Gramm Protein (Albumin) pro Tag filtriert und komplett tubulär durch Transzytose aufgenommen werden, sodass der Urin nach wie vor eiweißfrei bleibt. Fällt dagegen die apikale endozytotische „Maschinerie“ und die intrazelluläre Eiweißprozessierung der Tubuli aus, so erscheint in großen Mengen Protein „unbearbeitet“ im Harn [77].

Eine Proteinurie lässt sich auslösen durch Infusion von Angiotensin II und durch blockierende Antikörper gegen die konstitutionelle podozytäre Aminopeptidase A (Angiotensinase A); deren Expression verschwindet u. a. bei fokaler segmentaler Glomerulopathie und in halbmondförmigen Proliferaten bei progressiver Nephritis [101].

Glomeruläre Proteinurien können sekundär mit einer erhöhten Ausscheidung an α_1 -Mikroglobulin einhergehen, Ausdruck einer tubulären Mitbeteiligung (intrazelluläre Proteinakkumulation, Speichernephrose; s. u.)

Glomerulär filtrierte Proteine bis zu einem Molekulargewicht von etwa 10 KD werden luminal durch Ekto- und Endopeptidasen/proteinasen des Bürstensaums proximaler Tubuli in Aminosäuren aufgespalten und über die Epithelien reabsorbiert. Nicht proteolytisch gespaltene Peptide (z. B. Insulin, Glucagon, Lysozym) sowie Proteine und Lipoproteine höheren Molekulargewichts werden dagegen endozytotisch über Plasmamembran Vesikel ins Zellinnere aufgenommen, in Endosomen akkumuliert und dort unter saurem pH hydrolytisch degradiert.

Bei hoher „tubulärer intraluminaler Last“ filtrierter Proteine (Nephrotisches Syndrom) akkumuliert Eiweiß zusammen mit aktivierten, porenbildenden Complementfaktoren in den Tubulusepithelien und induziert dort proinflammatorische Mediatoren (MCP1, RANTES, Interleukin-1 β , TNF α , Wnt-Antagonisten, tubuläres Inflammasom), die tubuläre Atrophie/Nekrose und interstitielle Fibrose vermitteln. Bei großer Proteinurie vermehrt filtrierte freie Fettsäuren und „aktive“ Komplementkomponenten sind an tubulären Schädigungen mitbeteiligt [65,72,77].

Tubuläre Proteinurien sind zwar diagnostisch bedeutsam, jedoch schwieriger zu diagnostizieren, da sie nicht im Harnstreifentest erkannt werden (s.o.). Bei interstitiellen Entzündungen, tubulären Schädigungen z. B. bei Ischämie-Reperfusion, Mikrozirkulationsstörungen, Einfluss diverser Tubulotoxine vermindert sich die epitheliale Reabsorptionskapazität tubulärer Markerproteine, d.h. sie erscheinen in erhöhter Konzentration im Endharn (Spektrum 5-50 kDa).

IgG und Albumin werden physiologisch in geringen Konzentrationen über die glomeruläre Basalmembran filtriert. Bei einer *interstitiellen Nephritis* treten Albumin als „tubuläres Protein“ und IgG vermehrt in den Harn über (defiziente Membranrezeptoren für Peptid/Protein Reabsorption, deregulierte Lysosomen). Bei Entzündungen der ableitenden Harnwege (Pyelonephritis) können *sekretorisches IgG* oder IgM (slgG, slgM) im Harn nachweisbar werden.

Nach pathophysiologischen Überlegungen entspricht die klinisch orientierte Unterteilung in glomeruläre (Glomerulopathie) und tubuläre Proteinurie (interstitielle Nephropathie) nicht ganz basiswissenschaftlicher Analysen: Bei Mutationen des Plasmamembran Oberflächenrezeptors Cubilin über Missense Varianten im *CUBN* Gen (kodiert Cubilin) können glomerulär filtrierte auch hochmolekulare Proteine im Urin durch defiziente tubuloepithelialer Proteinrezeptoren und Endozytosemechanismen ausgeschieden werden d.h. ohne dass eine Störung der glomerulären Schlitz- und Basalmembran vorliegt. Unter physiologischen Bedingungen würden diese durch Endozytose vom Tubuluslumen reabsorbiert. Derartige Störungen entziehen sich jedoch der labordiagnostischen Analyse.

2.3 Hämaturie

2.3.1 Einleitung

Hämaturie ist ein klinisch häufiger Befund, wobei deren Prävalenz im Bereich von 4-5% liegt [102,103]. Eine Hämaturie, nach den altgriechischen Begriffen „häma“ (Blut) und „ouros“ (Urin), ist definiert als eine Erhöhung von Blut (Erythrozyten, Hämoglobin) im Urin. Bei sichtbarer Rötung des Urins spricht man von Makrohämaturie, die immer weiterer diagnostischer Abklärung bedarf. Die sichtbare Rötung des Urins kann sich bereits bei 1 ml Vollblut auf einem Liter Urin einstellen. Die Makrohämaturie kann sich hellrose bis tief blutrot manifestieren (eher bei frischem Blut) bis hin zu deutlich dunkler bis brauner Farbe (z. B. bei akuten Glomerulonephritiden, „altblutig“). Als Mikrohämaturie wird eine nur mit Teststreifen oder Sedimentanalyse diagnostizierbare Hämaturie (< 10 Gpt/L, < 3 Erythrozyten pro Gesichtsfeld bei mikroskopischer Analyse und 400facher Vergrößerung) bezeichnet. Sie kann durch prärenale (z. B. Hämolyse), renale (z. B. Glomerulonephritis) und postrenale (z. B. Blasenkarzinom) Ursachen bedingt sein. Rötungen des Urins durch Medikamente und positive Teststreifenergebnisse durch Myoglobin sind differentialdiagnostisch auszuschließen. Bei der Anamnese ist neben der allgemeinen Medikamentenanamnese speziell auf medikamentöse Antikoagulation (erhöhtes Blutungsrisiko) und Rauchen zu achten (erhöhtes Malignomrisiko in den ableitenden Harnwegen).

Folgende mögliche Ursachen einer Hämaturie gilt es zu unterscheiden:

1. Anatomisch unabhängige Ursachen einer Hämaturie
 - a) Sport bedingte Hämaturie
 - b) Tuberkulose
 - c) Schistosomiasis
2. Renal
 - a) Infektiöse Ursachen (z. B. Abzess, Pyelonephritis)
 - b) Benigne/semibenigne Ursachen (z. B. Angiomyolipom, Onkozytom)
 - c) Maligne Ursache (z. B. Nierenzellkarzinom)
 - d) Glomerulopathie (z. B. IgA Glomerulonephritis, Alport-Syndrom)
 - e) Polyzystische Nierenerkrankungen (z. B. ADPKD)
 - f) Vaskulopathien (z. B. Nierenvenenthrombose, AV-Fisteln)
 - g) Papillennekrose (z. B. NSAR-induziert, Sichelzellanämie)
3. Ureter
 - a) Maligne Erkrankungen (z. B. Urothelzellkarzinom)
 - b) Harnleitersteine
 - c) Strikturen (z. B. nach Infektionen); Angiodysplasien
4. Harnblase
 - a) Entzündliche Ursachen (z. B. Zystitis)
 - b) Maligne Erkrankungen (z. B. Blasenkarzinom)
 - c) Folgen einer Bestrahlung
 - d) urogenitale Endometriose; Angiodysplasien
5. Urethra/Prostata
 - a) Verletzungen
 - b) Entzündliche Ursachen (Urethritis)
 - c) Maligne Erkrankung (z. B. Prostatakarzinom)
 - d) Divertikel

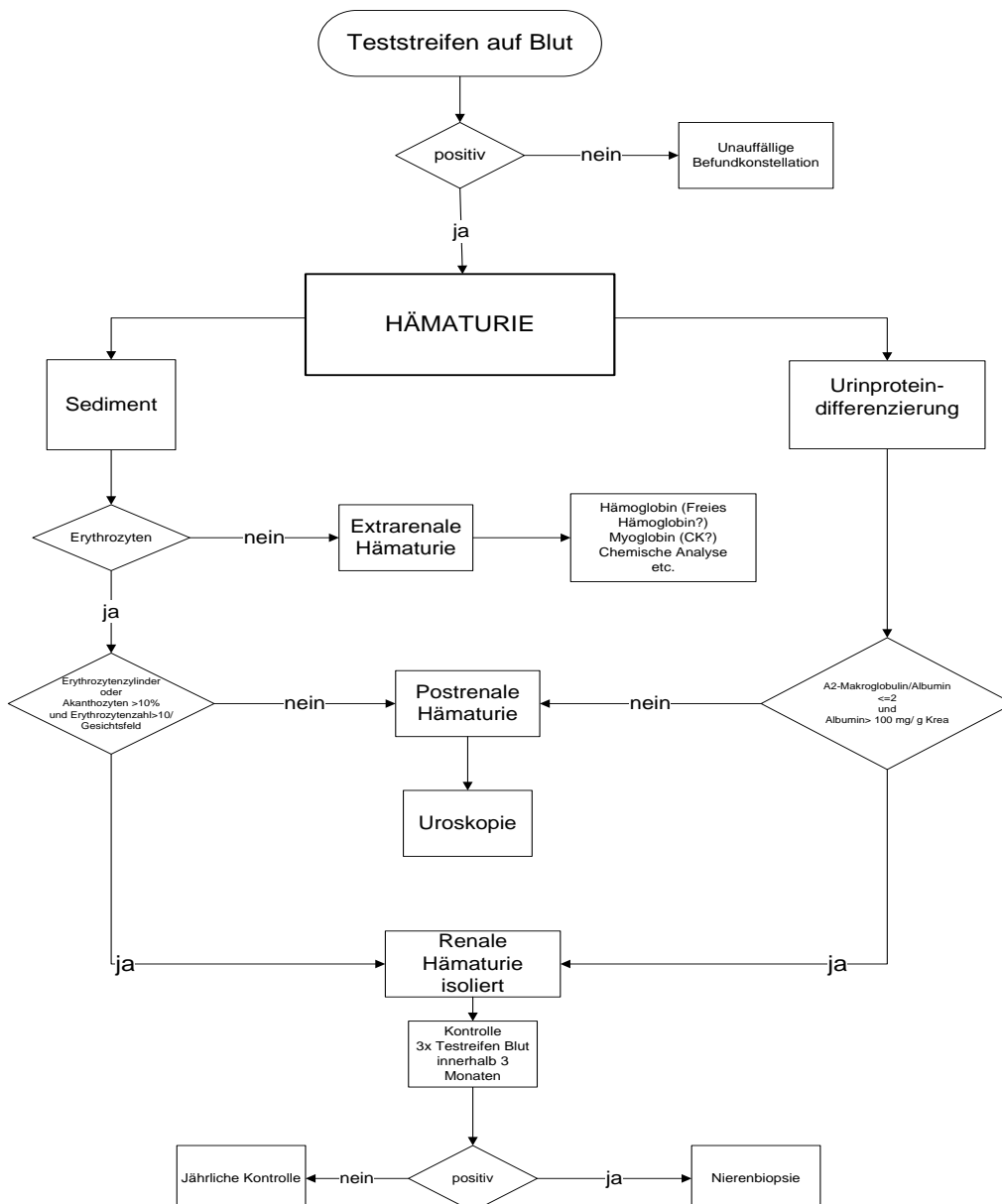
Labordiagnostisch können diese Ursachen nur so weit abgeklärt werden, als prärenale 1) von renalen 2) und postrenalen Ursachen 3), 4), 5) unterschieden werden.

2.3.2 Diagnostisches Vorgehen

Der erste diagnostische Schritt zur Abklärung einer vermuteten Hämaturie (z. B. roter oder brauner Urin, positives Blut-Testfeld auf Urinteststreifen) ist die Bestätigung des Teststreifenbefundes in einem Morgenurin bzw. Spontanurin [102,104].

Bei positiver Hämaturie sollte eine mikroskopische Analyse einer frischen zentrifugierten Urinprobe oder eine Urineiweißdifferenzierung (siehe Abbildung 6). Liegen im Sediment mehr als drei Erythrozyten pro Mikroskopierfeld vor, spricht man von Hämaturie. Falls keine Erythrozyten gefunden werden können, das Häm-Testfeld dennoch positiv ist, kann eine Hämoglobinurie (ist freies Hämoglobin im Plasma erhöht?), Myoglobinurie nach Rhabdomyolyse (ist die Kreatinkinase (CK) im Plasma erhöht?) die Ursache sein. Die Urin-Eiweißdifferenzierung erlaubt eine Unterscheidung von renalen und postrenalen Ursachen der Hämaturie (Abbildung 6). Mittels Mikroskopie der Erythrozyten**morphologie** lassen sich weiter Rückschlüsse auf den Ursprung der Hämaturie ziehen. Bei positivem Nachweis von Erythrozytenzylindern oder Akanthozyten (siehe Abbildung 8) soll von einer Glomerulonephritis ausgegangen werden und eine Nierenbiopsie sollte unter Gesamtberücksichtigung des individuellen Risikos erfolgen.

Abbildung 6: Entscheidungsbaum zur Abklärung einer Hämaturie



Als Eingangsuntersuchung bei der Fragestellung „Differenzierung der Hämaturie“ soll zuerst mit Teststreifen im Morgenurin/Spontanurin der Befund bestätigt werden (Abbildung 6). Ist der Teststreifen auf Blut wiederholt positiv, so liegt eine Hämoglobinurie/Erythrozyturie oder Myoglobinurie vor. Die Sedimentuntersuchung schließt sich als weitergehende Untersuchungen an. Finden sich im Sediment keine Erythrozyten, so gilt es zwischen einer Hämoglobinurie (freies Hämoglobin im Blut?), Myoglobinurie (Kreatinkinase im Blut?) oder einer anderen Ursache zu unterscheiden. Bei einer Erythrozyturie ist der Nachweis dysmorpher Erythrozyten insbesondere von Akanthozyten ($> 10\%$ alternativ $> 10/\text{pro}$ Gesichtsfeld) beweisend für eine glomeruläre, d. h. renale Hämaturie [105,106]. Die postrenale Hämaturie wird angenommen, wenn bei erhöhten Erythrozytenzahlen die dysmorphen Erythrozyten unterhalb dieser Zahl liegen. Die Ursache der Hämaturie kann bei Albuminausscheidung $> 100 \text{ mg/g}$ Kreatinin zusätzlich durch Nachweis typischer Urinproteinmuster charakterisiert werden. Findet man keine Akanthozyten im Sediment und ist gleichzeitig der α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotient $> 0,02$, so liegt eine postrenale Hämaturie vor. Postrenale Hämaturien sollten weiter urologisch und ggf. gynäkologisch, besonders bei postmenopausalen Frauen, abgeklärt werden. Bei einem Quotient α_2 -Makroglobulin/Albumin $< 0,02$ und einer Albuminausscheidung $> 100 \text{ mg/g}$ Kreatinin gibt eine Nierenerkrankung als sehr wahrscheinlich [107]. Bei wiederholt positivem Teststreifenergebnis (3 x innerhalb eines Monats) auf Blut kann eine Nierenbiopsie angezeigt sein.

Abbildung 7: Differenzierung einer Hämaturie nach nephrologischer und urologischer Sicht

Differenzierung der Hämaturie in nephrologische (rot) und urologische (grün) Ursachen. [108]

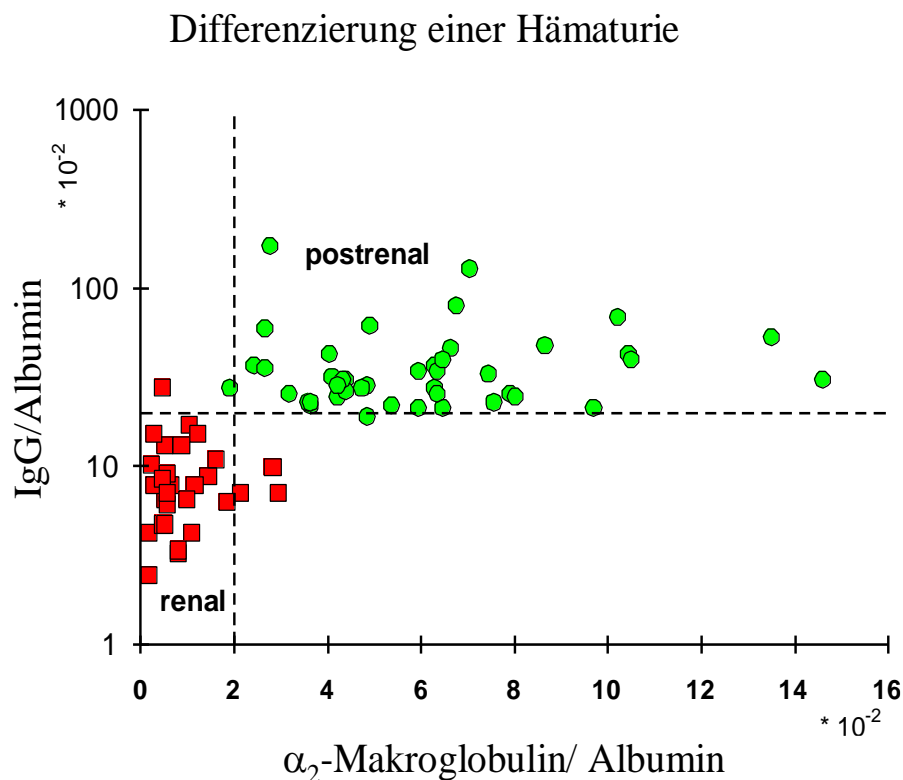
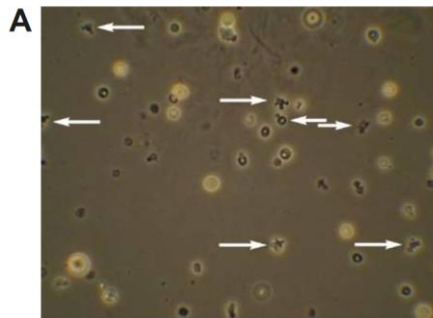
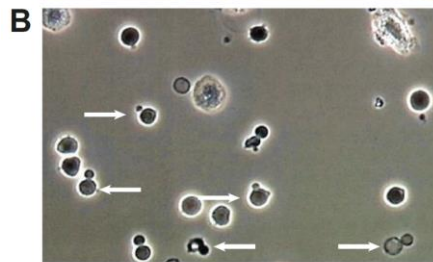


Abbildung 8: Erythrozytenmorphologie in Harnproben (adaptiert aus [15,109])

A-C. Erythrozytenmorphologie bei glomerulärer Hämaturie.



A. Hämaturie bei einem Lupuspatienten.
Sichtbar sind mehrere Akanthozyten (Pfeile).



B. Akanthozyten mit charakteristischen Ausstülpungen der Erythrozytenmembran (Pfeile)



C. Beispiel eines Erythrozytenzylinders (Ausguss eines Nierentubulus bei glomerulärer Hämaturie)

Klagt ein Patient über einseitigen Flankenschmerz, soll eine Computertomographie (CT) und Ultraschalluntersuchung der Harnwege erfolgen. Bei Patienten mit vorliegender Hämaturie und Hinweise auf einen Harnwegsinfekt sollten eine Urinkultur durchgeführt werden. Im Anschluss an eine antibiotische Behandlung sollte nach ca. 6 Wochen eine erneute Untersuchung auf Hämaturie erfolgen. Bei Patienten ohne zugrundeliegende infektiologische Ursache hängt das weitere diagnostische Vorgehen vom Nachweis einer Makro- bzw. Mikrohämaturie ab. Liegen auch Blutkoagel i.H. vor, sollte eine zügige urologische Konsultation erfolgen. Bei Makrohämaturie mit akutem Nierenversagen und V.a. glomerulärer Hämaturie, sollte eine Konsultation beim Nephrologen durchgeführt werden. Hier steht die weitere diagnostische Einteilung einer glomerulären bzw. nicht-glomerulären Hämaturie an. Bei schwangeren Patientinnen soll eine Ultraschalluntersuchung möglichst bei gefüllter Harnblase durchgeführt werden. Bei 80% der Patienten mit einer asymptomatischen Mikrohämaturie handelt es sich um eine idiopathische Mikrohämaturie, wobei die Ursache häufig zunächst unklar bleibt. Die Analyse der Erythrozytenmorphologie, kombiniert mit weiteren Parametern (z. B. Anamnese, körperliche Untersuchung, klinische Laborparameter wie Proteinurie oder Anstieg der Retentionsparameter), kann bereits die Richtung entweder in eine primär nephrologische oder urologische Abklärung vorgeben. Sind Patienten unter 35 Jahren betroffen und ohne weitere Risikofaktoren, kann eine Standarddiagnostik mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, labormedizinischer Untersuchung und Sonographie ausreichen. In den anderen Fällen sollte eine weitere Abklärung mittels Zystoskopie, Urin-Zytologie und weiterer urologischer Abklärung der oberen Harnwege erfolgen. Bleibt die Ursache ungeklärt, persistiert jedoch die Mikrohämaturie, ist im Verlauf ein erneuter diagnostischer Anlauf indiziert.

76. Schlüsselfrage

Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer Hämaturie erfolgen? Welche möglichen Fehlerquellen sollten einkalkuliert werden? (Test-Wiederholung?)

Empfehlung 76-1

Für die Untersuchung mit Teststreifen soll ein Morgenurin (Spontanurin) als Mittelstrahlurin gewonnen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Fehlerquellen: vaginale Erythrozyten, Hämoglobin; Hämorrhoidalblut

77. Schlüsselfrage:

Wann sollte eine Urinsedimentanalyse bei Hämaturie (Harnstreifentest positiv) erfolgen?

Empfehlung 77-1

Die Sedimentuntersuchung sollte sich bei positivem Teststreifen auf Hämaturie als weitergehende Untersuchung anschließen. Finden sich im Sediment keine Erythrozyten, so sollte zwischen einer Hämoglobinurie (freies Hämoglobin im Blut?), Myoglobinurie (Kreatinkinase im Blut?) oder einer anderen Ursache unterschieden werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

78. Schlüsselfrage

Welche weiteren diagnostischen Methoden/Untersuchungen sollten bei einer Hämaturie eingesetzt werden?

Empfehlung 78-1

Bei einer Erythrozyturie sollte der Nachweis dysmorpher Erythrozyten, insbesondere von Akanthozyten (relative Richtwerte: > 5-10% aller Erythrozyten, alternativ > 10/pro Gesichtsfeld) beweisend für eine glomeruläre (renale) Hämaturie angesehen werden. Hämaturie mit progredientem Nierenfunktionsverlust sollte nephrologisch, oder urologisch bis hin zur Nierenbiopsie weiter abgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 78-2

Eine postrenale Hämaturie wird angenommen, wenn bei erhöhten Erythrozytenzahlen die dysomorphen Erythrozyten weit unterhalb dieser Zahl liegen. Hierbei sollte eine urologische Abklärung erfolgen. Die Ursache der Hämaturie kann bei einer Albuminausscheidung > 100 mg/g Kreatinin auch durch Nachweis typischer Urinproteinmuster charakterisiert werden. Ein Quotient α_2 -Makroglobulin/Albumin < 0,02 bei einer Albuminausscheidung > 100 mg/g Kreatinin lässt eine renale Erkrankung als Ursache wahrscheinlich erscheinen. Bei einer postrenalen Hämaturie sollten nachfolgende Ursachen u. a. diskutiert werden: Entzündungen wie Zystitiden, Steinleiden, Angiodysplasien und Tumoren im Bereich der ableitenden Harnwege.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 78-3

Bei prärenaler Hämaturie sollten folgende Ursachen unterschieden werden: Hämolytische Anämie (DD: Transfusionszwischenfall?), Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), Paroxysmale Nächtliche Hämaturie (PNH), Thalassämia minor, G-6-P-Dehydrogenase-Mangel.

Bei einer renalen Hämaturie sollen nachfolgende Ursachen differenziert werden: Primäre Glomerulonephritiden wie IgA-Nephropathie, akute postinfektiöse Glomerulonephritis, rasch progrediente Glomerulonephritis, membranöse Glomerulonephritis, membranoproliferative Glomerulonephritis und sekundäre Glomerulonephritiden sowie eine Lupus-Nephritis.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

79. Schlüsselfrage

Wann sollte bei Hämaturie eine Überweisung zum Urologen erfolgen?

Empfehlung 79-1

Bei sichtbarer Hämaturie („Makrohämaturie“) sollte eine Vorstellung beim Urologen erfolgen. Findet man unter 5% Akanthozyten im Sediment oder ergibt die Urineiweißdifferenzierung einen α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotienten $> 0,02$, so liegt eine postrenale Hämaturie vor. Postrenale Hämaturien sollen urologisch und ggf. gynäkologisch weiter abgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

80. Schlüsselfrage

Welche Methode zur Differenzierung der Erythrozytenmorphologie sollte durchgeführt werden?

Empfehlung 80-1

Zum sicheren Nachweis dysmorpher Erythrozyten (z. B. Akanthozyten) sollte eine Phasen-Kontrast-Mikroskopie erfolgen. Zudem sollte eine pH-Wert Bestimmung des Urins vor der Mikroskopie durchgeführt werden. Bei starken Abweichungen des pH-Wertes können diese die Erythrozytenmorphologie zusätzlich stark beeinflussen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

81. Schlüsselfrage

Ist ein „Screening“ auf Hämaturie bei asymptomatischen Patienten indiziert/notwendig?

Empfehlung 81-1

Der Harnteststreifen soll grundsätzlich bei einer ärztlichen Erstuntersuchung des Patienten durchgeführt werden. Jeder festgestellte positive Befund (Erythrozyten bzw. Hb +) sollte weiter abgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

82. Schlüsselfrage

Welche weiteren Untersuchungen/Abklärungen sollten wann bei einer asymptomatischen Mikrohämaturie erfolgen?

Empfehlung 82-1

Eine Überweisung zum Nephrologen soll beim Nachweis einer Proteinurie, Albuminurie, von Erythrozytenzylindern und/oder dysmorphen Erythrozyten (mikroskopischer Nachweis) und/oder Nachweis von erhöhtem Serum-Kreatinin erfolgen.

Bei isolierter eumorpher Erythrozyturie sollte die Abklärung in einer interdisziplinären nephrologisch-urologischen Kooperation erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Patienten Vertreterin Frau Lutz stimmt dem Vorgehen zu, und weist auf die besondere Bedeutung der interdisziplinären Abstimmung und Koordination der jeweiligen nephrologischen und urologischen Konsultationen hin.

Empfehlung 82-2

Für Patienten mit negativer Urinzytologie sollten Ultraschall und eine weiterführende bildgebende Diagnostik durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Falls sich in der Anamnese einer der folgenden Punkte ergibt (rezidivierende Harnwegsinfekte, Menstruation, Sport, Z.n. urologischen Eingriffen) ist keine weitere Abklärung notwendig. Wenn die Anamnese leer ist, sollten Urinuntersuchungen zum Ausschluss einer renal-bedingten Hämaturie erfolgen (Urinzytologie, Blutdruck, Nierenfunktion und Urinproteindiagnostik). Finden sich keine Anzeichen einer glomerulären Schädigung, die die asymptomatische Mikrohämaturie erklären, sollte eine weitere urologische Abklärung erfolgen. Die Entscheidung zu diesen weiteren Untersuchungen sollten das Gesamtrisiko eines Patienten für das Vorliegen eines Malignoms mit einbeziehen (z. B. erhöhtes Risiko bei Rauchern, Alter >35 Jahre, Männer, Exposition von Noxen, auch berufs- und umweltbedingt, Analgetikaabusus, Radiatio des Beckens, chronische Harnwegsinfektionen, Exposition gegenüber bekannten Kanzerogenen oder erfolgte Chemotherapie)

Anmerkung

Auf die Leitlinie „Nichtsichtbare Hämaturie“ sei an dieser Stelle verwiesen (AWMF-Registernummer 053-028) sowie auf die S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms (032/038OL)

2.4 Leukozyturie

Eine Leukozyturie fällt in der Praxis häufig erstmals über einen positiven „Streifentest“ einer Harnprobe auf. Dieser soll weiter abgeklärt werden.

83. Schlüsselfrage

Wann spricht man von einer Leukozyturie?

Empfehlung 83-1

Eine Leukozyturie soll dann diagnostiziert werden, wenn bei Erwachsenen der Teststreifen auf Indoxylesterase positiv reagiert. Dann liegen mehr als 8 Leukozyten (Granulozyten) pro μl (oder 4 pro Gesichtsfeld) bei zweimaligem Nachweis vor [110–112].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

84. Schlüsselfrage

Welche Besonderheiten bei der Probengewinnung des Harns zur Diagnostik einer Leukozyturie sollten berücksichtigt werden?

Empfehlung 84-1

In der labormedizinischen Erstuntersuchung soll die Bestimmung auf Leukozyten im frisch gelassenen Mittelstrahlurin mittels Teststreifen erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

85. Schlüsselfrage

Welche Analyseverfahren zur Untersuchung auf eine Leukozyturie sind verfügbar?

Empfehlung 85-1

Zur semiquantitativen Bestimmung soll im Rahmen einer Basisuntersuchung bzw. im Verlauf (z. B. unter und nach Behandlung eines Harnwegsinfekts) eine Leukozyturie über Urin-Teststreifen erfolgen (Indikatorfeld „Leukozyten“).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 85-2

Für eine quantitative Bestimmung des Harnsediments (Sediment-Ausstrich) sollte ein automatisiertes Analyseverfahren (z. B. FACS) mit Hilfe eines Struktureerkennungssystems eingesetzt werden. Optimal ist eine direkte visuelle Untersuchung eines darin Erfahrenen mittels Phasenkontrastmikroskopie.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 85-3

Eine Subdifferenzierung von Leukozyten in einer Harnprobe z. B. in Granulozyten, Lymphozyten, Eosinophilie, Monozyten, sollte bei entsprechender Indikation (Spezialambulanzen, Studien der Versorgungsforschung) durch Zytometrie, FACS (mit Hilfe spezifischer Antikörper gegen Leukozytenantigene und deren Subpopulationen) und Bilderkennungssystem erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

86. Schlüsselfrage

Wie sollte bei einem positiven Teststreifen auf Leukozyten weiter diagnostisch verfahren werden?

Empfehlung 86-1

Nach Durchführung eines Streifentests im Mittelstrahlurin (MSU) sollte bei positivem Ergebnis auf „Leukozyten“ eine Analyse des Harnsediments im Phasenkontrastmikroskop erfolgen, wobei nach Bakterien, Trichomonaden, Nierenepithelien (Rundzellen) und Leukozytenzylindern gefahndet wird.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 86-2

Bei V.a. entzündliche Nierenerkrankungen bzw. der ableitenden Harnwege (Harnwegsinfektionen, Urethritis, Prostatitis) soll im Harnsediment Augenmerk auf die Mehrausscheidung von Granulozyten gelegt werden, da diese ohne Spezialfärbungen leicht erkennbar sind. Eine klinisch signifikante Bakteriurie und Leukozyturie sind auch bei negativer Nitritreaktion (u. a. Enterokokken, Morganella morganii, Pseudomonaden) nicht untypisch. Granulozyten sind am häufigsten Ursache einer Leukozyturie, wie sie bei einfachen oder komplizierten Harnwegsinfekten durch Bakterien, Trichomonaden, aber auch durch Viren und Pilze vorkommt [113–115].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 86-3

Jede Leukozyturie soll abgeklärt werden, inwieweit sie infektiöser (auch atypischer) oder nichtinfektiöser Ursache ist, nur das ableitende Harnsystem oder die Niere selbst betrifft, oder auch andere Organe mit einbezieht, bzw. auf anatomischen, angeborenen (z. B. CAKUT) oder erworbenen Veränderungen beruht [116–120].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 86-4

Liegt parallel zur Leukozyturie eine persistierende Mikrohämaturie vor, so sollen, neben der Durchführung eines Harnsediments, zeitnah weitere diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer, zumeist entzündlichen, Nieren-, urologischen oder urogenitalen Erkrankung erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 86-5

Da eine Leukozyturie verschiedene Malignome des Harntrakts begleiten kann, sollte eine Leukozyturie in enger Kooperation mit einer urologischen Praxis/Klinik abgeklärt werden. Dies sollte insbesondere bei rekurrierenden Leukozyturien ohne bisherige richtungsweisende Diagnose veranlasst werden. Die Präsenz rezidivierender Leukozyturien mit und ohne Harnwegsinfekte, zusammen mit Urothelkarzinomen, ist nicht untypisch.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 86-6

Bei Leukozyturie (> 35-50/µl), Fieber, Flankenschmerzen und erhöhten Entzündungsparametern soll ein komplizierter Verlauf angenommen und eine beginnende Urosepsis, u.U. mit renalen Abszessbildungen, ausgeschlossen werden [115].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

87. Schlüsselfrage

Sofern sich eine „Leukozyturie“ nicht eindeutig einer entzündlichen Erkrankung der Niere und/oder der ableitenden Harnwege zuordnen lässt, sollte an welche selteneren Ursachen gedacht werden?

Empfehlung 87-1

Im Falle einer „ungeklärten Leukozyturie“ sollten u. a. eine (offene) Tuberkulose (Urogenital-TBC), eine Sarkoidose, granulomatöse interstitielle Nephritis, medikamentös induziert (NSAID, RAS-Blocker, Antiepileptika u. a.), eine Chylurie bzw. „exogen verursachte“ Fistelbildungen im Harntrakt, z. B. durch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn) und Malignome ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

88. Schlüsselfrage

Wie sollte bei stärker schwankenden Befunden (positiv/negativ) einer Leukozyturie mit und ohne wechselnder Bakteriurie, nicht selten verbunden mit „Leidensdruck“, weiter verfahren werden?

Empfehlung 88-1

Bei rekurrenter „variabler Leukozyturie“ ggf. kombiniert mit wechselnder Bakteriurie, soll eine (ambulante) suprapubische Blasenpunktion zur Gewinnung einer sterilen Harnprobe für die weitere sichere Diagnostik (u. a. Quantifizierung, Harnsediment, Kultur) erfolgen. Dies soll insbesondere bei verunsicherten Patienten ins Auge gefasst werden, auch um nicht indizierte antibiotische Therapien zu vermeiden. Differentialdiagnostisch und für die Therapieoption entscheidend ist es, eine Urethritis, Vulvitis, Balanitis, Zystitis und eine abakterielle „interstitielle“ Zystitis besser und sicherer voneinander abzugrenzen.

Besteht im Rahmen der Leukozyturie, verstärkt nach Prostatamassage, der Verdacht auf eine Prostatitis, so sollte der Patient zeitnah in einer urologischen Praxis vorgestellt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 88-2

Bei Frauen soll der Befund einer Leukozyturie im Sinne einer urogenitalen Kontamination ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 88-3

Bei Zuwanderern aus nicht-EU-Ländern sollten, je nach Befundkonstellation, bei konstanter Leukozyturie weitere differentialdiagnostisch in Deutschland seltene, tropische, endemisch relevante, ethnisch und genetisch assoziierte Erkrankungen ausgeschlossen werden [114,116,117].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Da bei mikroskopischer Sedimentuntersuchung nur intakte Zellen nachgewiesen werden, sinkt die Zahl erkennbarer Leukozyten bei längerer Aufbewahrung der Harnprobe. Bei Patienten mit Blasen- oder DJ-Kathetern findet sich regelhaft eine Leukozyturie.

Leukozyturie ist ein „Symptom“ bzw. ein „Laborbefund“ und *keine* Krankheitsdiagnose.

Sterile Pyurie

Eine „sterile“ **Leukozyturie**“ sollte dann erwogen werden, wenn mehr als 5(10) Leukozyten im Gesichtsfeld (einer MSU Probe) ohne gleichzeitig positivem mikrobiellen Harnbefund, nachweisbar sind [118,119,121–123].

89. Schlüsselfrage

Wie sollte bei Vorliegen einer sog. „sterilen Leukozyturie“ weiter verfahren werden?

Empfehlung 89-1

Bei einer sterilen Leukozyturie sollten zunächst mikrobiologisch „atypische“ Infektionen, z. B. eine (extrapulmonale) Urogenital-Tuberkulose, Beteiligung von Mykoplasmen, Gonokokken, Chlamydien, Adenoviren, Herpesviren, und Parasiten (Schistosomen, Trichomonaden) ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-2

Da eine sterile Leukozyturie (Pyurie) die Präsenz nicht oder nur schwer kultivierbarer Erreger nicht ausschließt, sollte eine Erregersuche mit speziellen Nachweisverfahren inkl. PCR veranlasst werden. Bei Frauen mit steriler Pyurie sollten bei entsprechendem Verdacht auch begleitende intraabdominelle Infektionen (Divertikulitis, Appendizitis, Adnexitis) ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-3

Bei sexuell aktiven Frauen sollte eine sterile Pyurie Anlass zu weiterführender mikrobieller Diagnostik sein, um z. B. Infektionen mit schwer kultivierbaren Erregern, Chlamydien, oder Trichomonaden auszuschließen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-4

Tritt eine sterile Leukozyturie, evtl. in Kombination mit einer Mikrohämaturie auf, sollten bevorzugt eine Analgetika-Nephropathie, Papillennekrosen, Divertikel, Schleimhautulcerationen (M. Behcet), Adnexitiden, Stenosierungen im ableitenden Harnsystem, Malignome (Urothelkarzinom), und pararheumatische Erkrankungen (inkl. Kollagenosen, Vaskulitiden) ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-5

Prinzipiell sollte bei Wechsel oder neuer Applikation eines Medikaments und bisher nicht bekannter Leukozyturie an eine akute oder protrahierte „allergisch-toxische“ interstitielle Nephritis gedacht und die eGFR sowie das Differentialblutbild (Eosinophilie?) engmaschig kontrolliert werden (Kapitel 1.1 Messgrößen-Probenmaterial-Methodik und 3.8 Nephropharmakologie und Nephrotoxizität).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-6

Sterile Leukozyturien sollten auch bei akutem Koronarsyndrom bedacht werden, was als „inflammationsbedingte Mitreaktion“ (mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion, progrediente Atherosklerose) interpretiert wurde [124,125],

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 89-7

Bei HIV-seropositiven Patienten, die mit Indinavir behandelt werden und eine Leukozyurie aufweisen, sollte an eine „kristallinduzierte Nephropathie“ mit Gefahr einer tubulären Obstruktion sowie an eine assoziierte toxisch-interstitielle Nephritis gedacht werden [116,123]. Analog gilt dies für andere Formen einer „Kristall-assoziierten“ Nephropathie, Nephrolithiasis, Kristallurie unter Antibiotika (u. a. Gyrasehemmer, Aminoglycosiden, Penicilline), hereditären Stoffwechselerkrankungen (Zystinurie, Zystinose, Oxalose, Phenylketonurie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

90. Schlüsselfrage

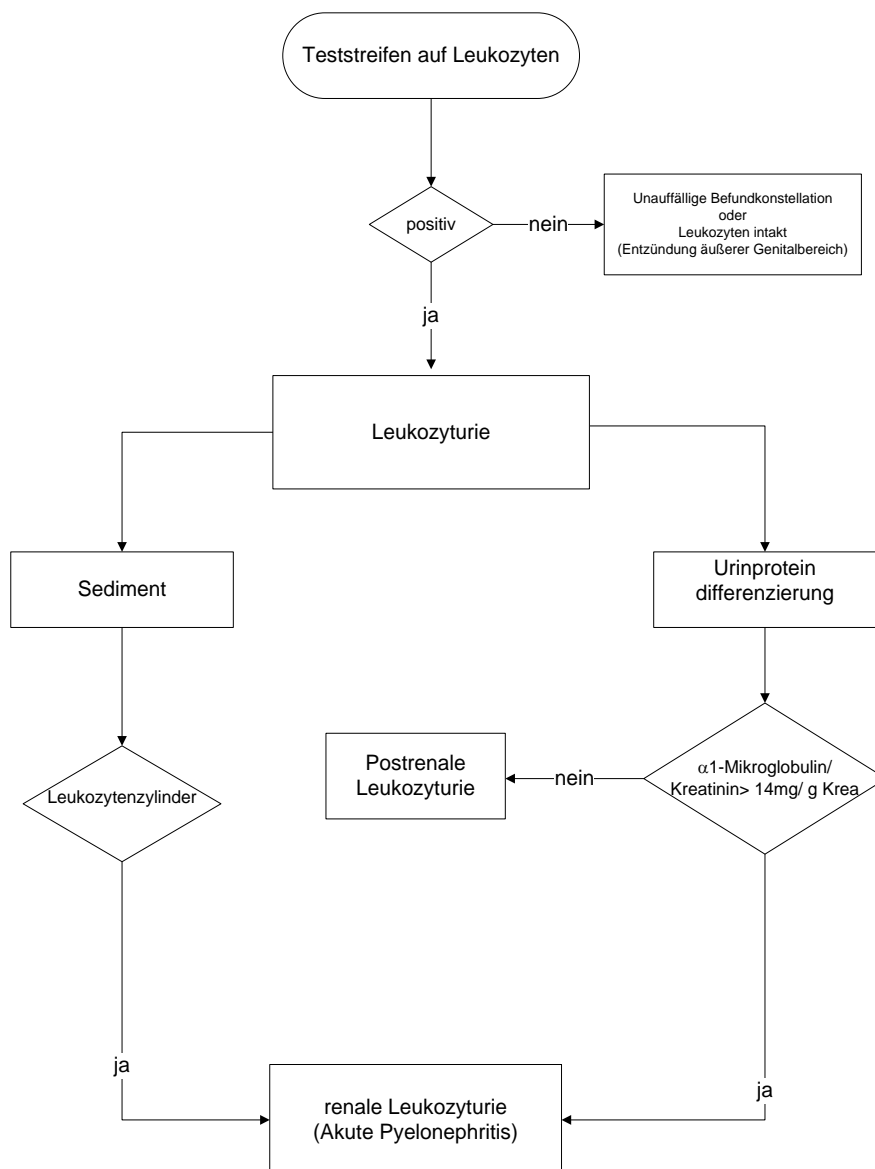
Welche *ergänzenden* Laborparameter sollten bei isolierter Leukozyturie differentialdiagnostisch zum Ausschluss einer Nierenbeteiligung gegenüber einer Zystitis oder „Pyelitis“ durchgeführt werden?

Empfehlung 90-1

Zur orientierenden Differenzierung einer unteren von einer oberen Harnwegs-Infektion, insbesondere bei v.a. kompliziertem Verlauf, sollte α_1 -Mikroglobulin in einer Harnprobe (MSU) bestimmt werden. Erhöhte α_1 -Mikroglobulin-Konzentrationen im Harn können Ausdruck einer tubulo-interstitiellen Nierenbeteiligung, u.a im Rahmen eines aufsteigenden oder hämatogenen Harnwegsinfekts, sein (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie) (diagnostischer Pfad: Abbildung 9. Eine „untere Harnwegsinfektion“ bliebe davon unberührt (= α_1 -Mikroglobulin im Normbereich).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 9: Entscheidungsbaum zur Diagnosefindung bei Leukozyturie



91. Schlüsselfrage

Welche weiteren Untersuchungen sollten bei einer Leukozyturie nach Nierentransplantation bei Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion (Transplantatdysfunktion) angefordert werden?

Empfehlung 91-1

Bei Nierentransplantat-Abstoßungsreaktionen wird eine signifikant erhöhte Ausscheidung an Leukozyten der Subpopulationen CD3 positiver pan-T Zellen, CD4 positiver T-Helferzellen, CD8-positiver zytotoxischer Suppressorzellen, CD25 positiver aktivierter Lymphozyten und CD14+ Monozyten sowie deren lösliche Membranproteine sCD14 und sCD30 bzw. Neopterin, MIG (Interferon-gamma, CXCL9), IFN- γ , induzierbares Protein 10 (IP-10), MCP1 beschrieben ([118,126–130], siehe Kapitel 2.6 Biomarker und Kapitel 2.2 Proteinurie). Diese Analysen sind nicht Routineuntersuchungen in der ambulanten Nachbetreuung durch einen niedergelassenen Nephrologen und sollten, sofern eine Indikation angesehen wird, einem Transplantationszentrum vorbehalten bleiben.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Obwohl mehrere Publikationen auf Vorteile der Subdifferenzierung von Leukozyten im Harn Nierentransplantierte zur Unterstützung der Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion hinweisen, hier von Lymphozyten Subpopulationen und Monozyten, sowie lösliche Monokinen, empfiehlt sich deren Analyse derzeit nur innerhalb klinischer Studien [126,128].

92. Schlüsselfrage

Wie sollte die diagnostische Aussagekraft *eosinophiler* Granulozyten im Harn („Eosinophilurie“) eingeschätzt werden?

Empfehlung 92-1

Die Untersuchung einer Harnprobe auf eosinophile Granulozyten bei V.a. eine akute Interstitielle Nephritis wird aufgrund des kurzen diagnostischen Zeitfensters und des i. d. R. personellen „händischen Aufwands“ nicht empfohlen.

Falls in Zukunft praktikable und sichere automatische zellanalytische Verfahren für die Routine, speziell auf Urinproben adaptiert, verfügbar werden (z. B. Durchflusszytometrie; digitalisierte Zellerkennung), sollte eine solche Diagnoseindikation empfohlen werden [131].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Bei toxisch bedingten (akuten) interstitiellen Nephropathien auf „allergischer“ Basis können vermehrt eosinophile Granulozyten ausgeschieden werden. Ihr Nachweis erfolgt durch Giemsa-, Wright- und Hansel-Färbung. Eine Eosinophilurie hat eine für die Diagnose einer akuten interstitiellen Nephritis valide Sensitivität und Spezifität von ca. 90% (Hansel-Färbung), diese ist jedoch in der Regel nur wenige Stunden (maximal 1-3 Tage) nachweisbar.

93. Schlüsselfrage

Wie soll bei einer Leukozyturie mit gleichzeitigem Nachweis von Harn-Zylindern (hyaline Zylinder sind nicht relevant) verfahren werden?

Empfehlung 93-1

Kommt eine Leukozyturie gemeinsam mit Leukozytenzylindern vor (hyaline Zylinder ausgenommen), so soll dies als Hinweis auf eine ernstere Mitbeteiligung des Nierenparenchyms bewertet werden [115,118,132]. Die Entzündung hat hier auf das Nierengewebe übergreifen. Hier sollten Analysen auf α_1 -Mikroglobulin, sowie solche auf Bakterien, ggf. Viren und Pilzen erfolgen, bei letzteren auch durch kulturunabhängige Verfahren. Bei V.a. nicht-bakterielle interstitielle Nephritis mit fortschreitend abfallender GFR sollte eine Nierenbiopsie zur histologischen Abklärung durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die „pathologische“ Beteiligung des Tubulointerstitiums kann toxische, mikrobielle oder selten hereditäre Ursachen (z. B. autosomal dominante tubulointerstitielle Nephritis) haben. Bei mikrobieller Invasion besteht die Gefahr einer abszedierenden Nephritis (vorherrschend Urosepsis), schlimmstenfalls um eine Urosepsis mit sog. emphysematöser (gasbildender) Nephritis und/oder einer seltenen xanthogranulomatösen Nephritis. Dies soll insbesondere bei immunsupprimierten Patienten im Fokus stehen. Je nachdem, ob die Leukozyturie mit einem positiven Erregernachweis (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen), einer Proteinurie oder einem aktiven Harnsediment (mit Erythrozyturie, Zylindern) einhergeht, ergeben sich unterschiedliche Verdachtsdiagnosen. Eine feingewebliche Abklärung (Nierenbiopsie) bei bakterieller interstitieller Nephritis ist hier allerdings kontraindiziert.

Bei positivem Leukozyten-Befund ($> 10 \times 10^6/L$) und gleichzeitiger Hämaturie kann eine direkte Nierenbeteiligung („tubulointerstitielle Nephritis“) durch differentielle Analyse einer begleitenden Proteinurie hinreichend genau erfasst werden (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie).

Bei renoparenchymatösen Schäden, die mit Entzündungsreaktionen und Leukozyturie einhergehen, steigt die Ausscheidung tubulär normalerweise komplett reabsorbierter Mikroproteine wie α_1 -Mikroglobulin z.T. stark an; Ausnahmen hierzu (Mikroproteine im „Normbereich“) sind u. a. die Stauungsniere (z. B. Urolithiasis), Entzündungen der ableitenden Harnwege oder obstruierende Prostatahypertrophie.

Eine Leukozyturie ohne Hämaturie und Leukozytenzylindern bei „normalem“ α_1 -Mikroglobulin spricht eher für eine Zystitis oder ein renales Lymphom.

Die „sterile Leukozyturie“ bei Analgetika-Nephropathie ist immer mit einer mehr oder weniger schweren tubulären Proteinurie begleitet, bei Papillennekrosen zusätzlich mit Hämaturie.

Tabelle 14 ff stellt die zu erwartenden Diagnosen bei Erreger-positiven und -negativen Leukozyturien dar.

2.4.1 Differentialdiagnostische Übersicht einer Leukozyturie

94. Schlüsselfrage

Welche verschiedenen Konstellationen lassen sich schematisch bei einer „renal-bedingten“ Leukozyturie unterscheiden?

Empfehlung 94-1

Eine Leukozyturie sollte wie folgt differenziert werden: siehe Tabelle 14 ff.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 14: Orientierende pathogenetische Differenzierung einer postrenalen Leukozyturie mit und ohne Bakteriurie [113–119,122,124–133]

Leukozyturie <i>Bakterien positiv</i>	Leukozyturie <i>Bakterien negativ (Routinekulturen)</i>
Unterer Harnwegsinfekt (HWI) (α_1 -Mikroglobulin normal) Oberer HWI: Akute Pyelonephritis (Zell-Zylinder, tubuläre Proteinurie)	(+ tubuläre Proteinurie) Analgetika Nephropathie (abakterielle interstitielle Nephritis), Papillennekrose (+ Hämaturie)
Xanthogranulomatöse bakt. Interstitielle Nephritis (Pyelonephritis) (+ Harnzylinder, + tubuläre Proteinurie)	Chronische Pyelonephritis Toxisch/allergische interstitielle Nephritis Interstitielle Nephritis bei (pararheumatischen) Systemerkrankungen; interstitielle Fibrose (NTX)
	Uro-TBC, Mykoplasmen, Chlamydien, Trichomonaden, Polyomaviren, CMV, Parvoviren
	Urolithiasis; Nierenbeteiligung bei intra-und extrarenaler Obstruktion, bei retroperitonealer Fibrose (M. Ormond)
	(prolif.) Glomerulonephritis (16)
	Autosomal-dominante tubulointerstitielle Nephritis/Nephropathie (ADTIN, Mutation im <i>UMOD</i> Gen)
Leukozyturie, Zellzylinder und erhöhte Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin i.H. bzw. „kompletter tubulärer Proteinurie“ weisen auf eine direkte Nierenbeteiligung hin (Hilfe bei Differenzierung „oberer“ vs. „unterer“ Harnwegsinfekt)	

Empfehlung 94-2

Bei einer postrenalen Leukozyturie sollen unterschieden werden (Tabelle 15):

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 15: Postrenale Leukozyturie und/ohne Hämaturie

	Hämaturie häufig positiv	Hämaturie (meist) negativ
Bakterien positiv	Gonorrhoe	Chlamydien
	Bakterielle Zystitis	Urethritis
	Schistosomiasis	Trichomonaden
	Akute Prostatitis	(Oxyuren)
Bakterien pos./neg.		Chron. Prostatitis
		Chron. Urethritis
		(asympt. Urolithiasis)
Bakterien negativ	Blasendivertikel, Schleimhautulcera (M.Behcet) Lupus Nephritis (11)	Leukoplakie
	Blasen/Urothelkarzinom; (Leukoplakie)	akute Urethritis
	Polyoma-Infektion (Remanifestation)	(Cystinurie)
	Nierenkelch-, Ureter-, Blasenstein; Kristallurie (Pharmaka, Oxalurie, Cystinurie)	Herzinsuffizienz; (akutes Coronar-syndrom); Schock
	„interstitielle Zystitis“ (IC/PBS)	

2.4.2 Interferenzen zwischen Leukozyturie und tubulärer NGAL

95. Schlüsselfrage

Was sollte bei einer sterilen Leukozyturie und gleichzeitig positiver Albuminurie in der Bewertung ausgewählter Biomarker (hier NGAL) beachtet werden?

Empfehlung 95-1

Eine sterile Leukozyturie kann sowohl die NGAL-Aktivität im Urin unspezifisch erhöhen, als auch den Analysenwert einer auf Protein-Kreatinin Basis berechnete Albuminurie verfälschen [121]. Dies sollte bei Bestimmung dieser Parameter berücksichtigt werden. Ungeachtet dessen empfehlen wir die NGAL Bestimmung nicht.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Leukozyturie bei Harnwegsinfektionen (HWI)

Harnwegsinfekte (HWI) sind die häufigsten bakteriellen Infektionen des Menschen und typischerweise mit Leukozyturie verbunden. Die Prävalenz für HWI bei Frauen liegt bei ca. 4-5%, bei älteren Frauen bei 10-12% [113,119]. Zwar bei Männern vor dem 50. Lebensjahr selten, steigt deren Häufigkeit für HWI danach stark an. Bei immunsupprimierten Patienten (Nierentransplantierte, Diabetiker, Tumor-Patienten unter Chemotherapie, (para)rheumatische Systemerkrankungen, malignem Myelom und solchen mit primären oder sekundären zellulären/humoralen Immundefekten), kann bereits eine geringe Anzahl koloniebildender Einheiten (< 10.000) als sog. „low count“ Bakteriurie indikativ zur gezielten antibiotischen Therapie sein. Bei symptomatischen Patienten mit Leukozyturie und v.a. HWI, jedoch kulturnegativen Befunden (Tabelle 14, Nanobakterien, Persister, Sphäroblasten), bieten sich sog. kulturunabhängige diagnostische Verfahren an (u. a. PCR, FACS, MALDI-TOF, [131]).

Bei klinischem Verdacht sollte eine Harnsedimentanalyse (Leukozyturie bzw. Leukozytenzylinder) zum Ausschluss einer Nierenbeteiligung erfolgen. Die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) empfiehlt zudem bei jeder Keimzahlbestimmung im Urin, einen Test zum Ausschluss möglicher antibakterieller Stoffe mitzuführen. Auch wenn nach der Medikamentenanamnese keine Hemmstoffe zu erwarten sind (Hemmstofftest negativ), lassen sich in bis zu 30% antibakterielle Substanzen im Harn nachweisen. Wird auf diese hin nicht untersucht, kann die Keimzahlbestimmung missinterpretiert werden. Ein Hemmstofftest soll daher bei jeder Resistenzbestimmung mit erfolgen. Ist die Präsenz von Hemmstoffen ausgeschlossen, ist der Keimzahlbefund als valide einzustufen.

Akute und chronische Pyelonephritis

Dysurische Beschwerden mit Klopfschmerz der Nierenlager sollen das Augenmerk auf eine Mitbeteiligung der Nieren lenken. Leukozyturie, Leukozytenzylinder und erhöhtes CRP im Serum sind hierbei pathognomisch für eine Pyelonephritis. Das Proteinausscheidungsmuster einer tubulären Proteinurie (α_1 -Mikroglobulin erhöht) ist hinweisend auf die renale Gewebsbeteiligung [114]. Eine akute Pyelonephritis ist vom akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis labordiagnostisch nicht zu unterscheiden.

Kommentar

Aufgrund der organinvasiven Natur, entsprechend der Definition einer „Pyelonephritis“ (bakterielle interstitielle Nephritis), halten wir diese akute, meist ambulant erworbene Infektion, *nicht* als „unkomplizierte“, sondern als vulnerable Gewebsform eines „komplizierten Harnwegsinfekts“. Leukozyturie mit erneuten Flankenschmerzen bei „frustrant“ anbehandelter „Harnwegsinfektion“ können bei Zweitvorstellung bereits Zeichen von Nierenabszessen sein [114,115,131].

Auf die S3-Leitlinie „unkomplizierte Harnwegsinfektionen“ wird verwiesen: www.awmf.org, Nr 043-044 KS3, 3.5. 2017

2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen

Die Niere ist Zielorgan vieler, meist systemischer autoimmunologischer Erkrankungen, bedingt durch die hohe Organperfusion, große endotheliale Oberfläche von Kapillaren, Arteriolen und Venülen, vulnerablen Zellen der Glomeruli, Tubuli und des Interstitiums [79,134–144]. Die „Immunpathologie“ von Nierenerkrankungen, gekennzeichnet durch „Imbalanz“ protektiver und destruktiver (entzündlicher & antientzündlicher) Signale, vermitteln Komponenten der angeborenen („innate“) und erworbenen Immunität, u. a. gegen Nierenepitope gerichtete Antikörper, autoaggressive dysregulierte immunkompetente Zellen, das Komplement- und MHC-System, Chemokine, Zytokine (& deren Antagonisten), toll-like Rezeptoren, Adhäsionsmoleküle, „fehlerhaft synthetisierte“ Proteine, meist mit erhöhter Polymerisierungstendenz, die zu renalen Ablagerungen und Schädigungen führen [136,137,144–148].

Autoimmunologische Erkrankungen im weitesten Sinn sind, abgesehen „degenerativer“ sklerosierender Formen (z. B. diabetische Nephropathie), hauptverantwortlich für chronisch progrediente und akute, oft lebensbedrohlich verlaufende Nierenversagen, wobei die pathogenetischen Ursachen ineinander übergehen [149]. Hauptangriffsziele immunologischer Erkrankungen, die die Nieren betreffen, sind Kapillaren, kleine Gefäße (Vaskulitis, (Mikro)Thrombosen, Zellproliferate), glomeruläre und tubuläre Epithelien (Nekrosen, Nekrolysen, Atrophie, Proliferationen) und das Interstitium (Infiltrate, Fibrose) mit destruktivem „Gewebsremodeling“ und Funktionsverlust, begleitet von reparativen Zellproliferationen.

96. Schlüsselfrage

Wann sollen Autoantikörper und andere immunpathologische Messgrößen in das diagnostische Portfolio bei V.a. eine akute oder progrediente Nierenerkrankung einbezogen werden?

Empfehlung 96-1

Bei progredienten und akuten Nierenversagen soll, ergänzend zur genau evaluierten Symptomatik und unter Einbeziehung der Familienanamnese mit erster Priorität die Beteiligung einer Autoimmunerkrankung durch geeignete Laborparameter ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

97. Schlüsselfrage

Welche klinisch wichtige Unterscheidung soll hinsichtlich der Bewertung (auto-) immunologischer Laborparameter bei Nierenerkrankungen erfolgen?

Empfehlung 97-1

Immunologische Parameter, die im Rahmen der Abklärung akuter und progredienter Nierenerkrankungen (meist entzündlicher Genese) angefordert und bestimmt werden, sollen nach krankheitsbegleitenden und krankheitsverursachenden Kriterien bewertet werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Krankheitsverursachende (und krankheitsdefinierende) immunserologische Marker (z. B. ANCA, anti-GBM, PLA2R Autoantikörper, monoklonale Leichtketten) sind i.d.R. therapiebegleitend und als prognostisch relevant einzustufen.

Empfehlung 97-2

Die Einordnung serologischer und zellulärer autoimmunologischer Parameter zur Abklärung einer Nephropathie, z. B. bei V.a. eine Systemerkrankung, sollte nach den Angaben und Empfehlungen nationaler und internationaler Konsensuskonferenzen bzw. offizieller Leitlinien der Fachgesellschaften (z. B. Chapel Hill Consensus Conference, Rheumatologische Gesellschaften) erfolgen [134,141,150].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 97-3

Bei klinischen Zeichen einer Vaskulitis, jedoch fehlendem Bezug zu „autoimmunologischen Parametern“ sollten nichtimmunologische Formen, z. B. induziert durch Medikamente oder Malignome ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 97-4

Eine Nierenbeteiligung bei autoimmunologischer Konstellation soll aufgrund oft sehr heterogener Muster und „Überlappungssyndrome“ („overlap“) in der Gesamtschau klinischer Befunde, der Familienanamnese, Bildgebung, Immunzytologie und (Immun-) Histologie, ggf. elektronenoptisch, und, in Spezialfällen, sofern praktikabel und therapeutisch relevant, mithilfe molekularbiologischer Analysen erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 16: Immunpathologisch vermittelte Nierenerkrankungen

Übersicht wesentlicher Autoantikörper, Zielantigenen, Effektorzellen und serologischer Marker, die pathophysiologisch mit Nierenparenchymschäden in Zusammenhang stehen können [79,134–145,151–157]. Die orientierende immunologische Untersuchung bei akuter Nierenschädigung bzw. akuten Nierenerkrankungen beinhaltet in erster Linie die Standardmessgrößen ANA, anti-DNA, ANCA, anti-GBM, anti-PLA2-R AK, Komplement C3, C4, freie monoklonale L-Ketten.

Auto-Antikörper, Zielantigene, immun-pathologische Marker	Bemerkung	Erkrankung, Beispiele
Antinukleäre AK, (ANA)	unspezifisch, Epiphänomen altersabhängig	Rheumatische, pararheumatische Erkrankungen, Mischkollagenosen altersabhängig, Vaskulitiden, Malignome (paraneoplastische Nephropathie)
AK gegen „extrahierbare“ nukleäre Antigene (ENA)	Krankheitsassoziiert	Kollagenosen, Mischkollagenosen (Sjögren Syndr, Sklerodermie, CREST u. a.)
ss-, dsDNA	Krankheitsassoziiert	u. a. Kollagenosen (SLE)
Anti-Histon AK	Medikamenten-assoziiert	
AK gegen zytoplasmatische Strukturen u. a. Mitochondrien, Golgi, zytoskeletale Antigene, Aktin, Myosin, Enzyme	z. T. krankheitsassoziiert	SLE, Sjögren Syndrom, Polyarthritis, Polymyositis
Ro(SS-A), La(SS-B), Ak gegen Ribonukleoproteine (+ Hypergammaglobulinämie)	Krankheitsassoziiert, z. T. Krankheitsspezifisch (Ro, SS-A)	Sjögren-Syndrom (primär/sekundär) assoz. Vaskulitits, Kryoglobulinämie, Hypokomplementämie, Thrombopenie
ANCA, AK Auto-AK gegen Leukozytäre zytoplasmatische endosomale Epitope	Krankheitsassoziiert, Aktivitäts-/Prognosemarker, z. T. koinzident mit anti-GBM AK	Systemische Vaskulitiden, anti-GBM Nephritis, pauciimmune nekrotisierende Halbmondnephritis
pANCA (anti-PR3)		Granulomatose mit Polyangiitis (M.Wegener) Mikroskopische Polyarteriitis, RPGN,
cANCA (anti-MPO)		Panarteriitis nodosa, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauß-Syndrom), lupoide rheumatoide Arthritis Colitis ulcerosa, Morbus Crohn,
x-(a)-ANCA (u. a. anti-Elastase,-Lactoferrin, -Cathepsin G)	Unspezifisch; Infekt/ medikamentenassoziiert	u. a. Thyreostatika, Antibiotika; Infekte (akute Malaria)
LAMP 2	Unspezifisch, Infekt assoziiert	z. T. formeller Bezug zur Vaskulitis

Auto-Antikörper, Zielantigene, immun-pathologische Marker	Bemerkung	Erkrankung, Beispiele
	iert	
glom. Basalmembran Auto-AK gegen nichtkollagene NC Einheit der glom. & pulm. BM	Krankheitsassoziiert (spezifisch); z. T. assoziiert mit ANCA-Seropositivität	Goodpasture Syndrom; pulmorenale Syndrome, (system. Vaskulitiden)
Auto-AK gegen Phospholipase A2 Rezeptor Typ I	Krankheitsassoziiert, krankheits-spezifisch	Primäre membranöse GN (50-80% Ak positiv)
THSD7A (Anti-thrombospondin type-1- domain-containing protein 7A Auto-AK)	Krankheitsassoziiert	Sekundäre membranöse GN, u.U. bei Malignomverdacht, ca 3% bei mGN
NELL-1 (neural epidermal growth factor-like 1 protein); <i>weitere:</i> ETX1,-2; PCDH7; SEMA3B	Krankheitsassoziiert (spezifisch?)	Primäre membranöse GN (NELL) bei PLA2R/THSD7A AK Seronegativität (davon ca 20% Ak-positiv)
Complementdefekte	Krankheitsassoziiert Häufig „hereditär“ (C4)	z. B. Kollagenosen / SLE, TTP
C3-Nephritis Faktor (Auto-AK gegen C3-Konvertase)	Unspezifisch, Krankheitsassoziiert	C3 Nephropathie, membranoproliferative GN Typ II, „Dense deposit Disease“
Anti-C1q Autoantikörper	Krankheitsassoziiert	SLE Nephritis, Aktivitätsmarker
AutoAk gegen VWF- Multimere-spaltende Protease (AD-AMTS13)	Krankheitsassoziiert (z. T. spezifisch)	„klassische“ thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)
Anti-Faktor H Auto-AK	Krankheitsassoziiert	Atypisches HUS
„fehlerhafte & modifizierte“ Proteine“ + Auto-AK Amyloidose: amyloidogene Vorläufer u. a. SAA, SAP, β 2-Mikroglobulin, Transthyretin, monoklonale L-Ketten, Prälbuin,	Krankheitsassoziiert, genetischer/hereditärer Hintergrund; infektassoziiert (AA)	Formen der AA und AL Amyloidose; monoklonale L-Ketten Deposits i.d. Niere (vaskulär, interstitiell) Autoinflammatorische Syndrome
Citrullinierte Peptide/ Proteine + Auto AK	Krankheitsassoziiert/ - spezifisch	Rheumatoide Arthritis; (SLE, Sjögren Syndrom, systemische Sklerodermie)
Galaktose-defizientes IgA, und Auto-AK	Krankheitsassoziiert (spezifisch)	IgA Nephropathie
IgG4-Subklasse	Krankheitsassoziiert	IgG4 (interstitielle) Nephritis
Kryoglobuline	Krankheitsassoziiert	Lymphome, Infekte, Hepatitis, Kollagenose, Myelom etc
MHC Klasse 1 und II; HL DR; Allele; Einzelstrang- nukleotid Polymorphismen (SNP)	Krankheitsassoziiert	Rheumatische/ pararheumatische Systemerkrankungen, antiGBM u. a.
Imbalanz pro-& antiinflammatorischer Mediatoren, Zytokine, Chemokine, Toll-like Rezeptoren (TLR)	Krankheitsassoziiert,	Entzündungsrelevant, erhöhte Zellvulnerabilität, autoinflammatorische Syndrome (u. a. M Behcet) Amyloidose Risiko +

Auto-Antikörper, Zielantigene, immun-pathologische Marker	Bemerkung	Erkrankung, Beispiele
Lösliches CD14, lösl. IL2R Lösliches CD163	Krankheitsassoziiert	Aktivitätsmarker (u. a. Relaps SLE) Aktive Glomerulonephritis
Komponenten „autoinflammatorischer Syndrome“ u. a. Zytokin Rezeptordefekte	Krankheitsassoziiert/-spezifisch; hereditär; renale Mitbeteiligung	Chron. Entzündungs-/Infekt-Syndrome, CAPS, TRAPS etc.; erhöhtes Amyloidose Risiko
Proinflammatorische Monozyten/Makrophagen CD14+CD16++ GPI-Anker-Antigen Defizienz (Erythrozyten, Monozyten, Granulozyten), CD 55, CD59, CD14	Krankheits-, Infekt-assoziiert Intravasale Hämolysen	Organinvasion, Vaskuläres und Gewebs-„Remodelling“, Synthese proinflammatorischer Zytokine Paroxysmale nächtl. Hämoglobinurie, renale Hämosiderose, intrarenale Obstruktion, akutes Nierenversagen
Regulatorische T Zellen	Altersabhängiger Abfall	Verlust kontrollierter Immunreaktionen, Autoaggression gegen Gewebe
TH17 Zellen	(parainfektös?); unspezifische Aktivierung	Hochaggressiv. gewebsinvasiv

2.5.1 Autoantikörper

2.5.1.1 Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANA umfassen ein Spektrum verschiedenster im Serum zirkulierender Autoantikörper gegen Bestandteile des Kerns, der Kernmembran, des Zytoplasmas (und „Nukleoplasmas“), die u. a. bei rheumatischen und pararheumatischen Systemerkrankungen als „Epiphänomen“ auftreten und diese „klassifizieren“ können [129,129,153,155,158–164]. Schwierigkeiten in der ANA Diagnostik ergeben sich durch unterschiedliche bzw. fehlende Standardisierung („kein existierender Goldstandard“), Heterogenität der (individuellen) Epitopbindung, was Gegenstand diverser Findungs- und Konsensuskonferenzen ist [153,160].

Bestimmungsverfahren für ANA sind:

- Immunfluoreszenztest (IFT) als „Screening“ mit Darstellung des Markierungsmusters von Zellkernen auf *Zielzellen* (z. B. HEP-2, Rattenleber-/Nierenschnitten sowie IFT gegenüber *Crithidia luciliae* mit positiver Reaktion gegenüber der Doppelstrang-DNA des Kinetoplasten. [153,158–160]. Darstellung des **zytologischen nukleären Verteilungsprofils** (siehe Tabelle 17).
- Enzymimmunoassays (ELISA) unter Verwendung von Zellkernpräparation bzw. Gemischen aus verschiedenen nukleären Zielantigenen.

Tabelle 17: Zellkernkomponenten als Zielantigene bei Autoantikörpern, die bei immunpathologischen Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung vorkommen können. Bindungsmuster der Antikörper auf Hep2-Zellen

Zielstruktur Kern	Immunfluoreszenzmuster
ssDNA, dsDNA, Histone, Nukleosomen	Homogene Kernmarkierung
Kernmembran (Lamininrezeptor, gp210)	perinukleärer Ring
„Kernplasma“: SSA, SSB, U1-nRP, Sm, Ku, Cycline	granulär
Nukleoplasma: Zentromere, Zentriolen, Chromosomen, Spindelfasern	punktförmig; komma-, faserartig

98. Schlüsselfrage

Wann sollte ein Patient auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht werden?

Empfehlung 98-1

ANA sind heterogen, nicht krankheitsspezifisch, kommen nicht selten als „Zufallsbefund“ bei Gesunden, sowie vermehrt im Alter vor, und sollen ohne klinisch begründeten Verdacht auf eine rheumatische oder pararheumatische Erkrankung nicht als „Screening“ analysiert werden [164–166]. Sehr hochtitrige ANA sind zwar verdächtig auf eine Autoimmunerkrankung, sollen dann aber weiter differenziert werden [164,166,167].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

99. Schlüsselfrage

Welche ergänzenden Analysen sollten bei Patienten mit höhertitrigen ANA erfolgen?

Empfehlung 99-1

Sofern hochtitrige (> 1:1 000) ANA gefunden werden, so sollte im Abstand von etwa 1-2 Monaten der Befund zunächst kontrolliert werden. Bei *symptomatischen* Patienten soll eine weitere differenzierte serologische Diagnostik (anti-dsDNA, anti-ssDNA, ENA, Komplement C3, C4, anti-C1q) erfolgen. Bei Patienten mit Nierenbeteiligung (Abfallen der GFR, Proteinurie, Mikrohämaturie) sollen Parameter einer systemischen Vaskulitis (ANCA) sowie anti-GBM-AK angeschlossen werden, (siehe Kapitel 3.3 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 99-2

Bei höhertitrigen ANAs sollen bei symptomatischen Patienten die DNA-Ak ergänzend untersucht werden, insbesondere dann, wenn sich Zeichen einer Nierenbeteiligung ergeben, da anti-DNA-AK, obwohl unspezifisch, mit an der Pathogenese einer SLE- Nephritis beteiligt sind [59,168].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anmerkung

Der positive prädiktive Wert einer anti-DNA Analyse für die Diagnose eines SLE war hierbei für den *Crithidia lucilia* Test besser als für einen ELISA auf ssDNA- oder dsDNA-AK [166,168,169].

Empfehlung 99-3

Sofern der V.a. auf eine Medikamenten-ausgelöste SLE-(Systemischer Lupus Erythematodes) Symptomatik besteht, sollten Ak gegen Histone mit ausgeschlossen werden [59,170].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 18: Autoantikörper des rheumatischen / pararheumatischen Formenkreises und deren Bezug zur Klinik bei erhöhtem Risiko einer Nierenbeteiligung [59,129,153,155,159,160,162,167,168,170–175]

Antinukleäre Antikörper	Krankheitsentitäten (Beispiele)
ANA	Kollagenosen, lupoide Rheumatoide Arthritis; M. Behcet, unspezifisch, altersbedingt, paraneoplastische Nephropathie, Medikamenten-induziert (u. a. Checkpoint- Inhibitoren)
Histon-AK	SLE, Medikamenten-induzierter LE
Scl-70 (Anti-DNA-Topoisomerase RNA-Polymerase, I-III-AK, Fibrillarin-AK,	Sklerodermie
Anti-U1 RNP, Anti-Jo1 Sm	Mischkollagenosen, Overlap-Syndrome MCTD, Sharp-Syndrom (Sklerodermie) Polymyositis / Dermatomyositis SLE (spezifisch)
Scl70 (Topoisomerase)	Progressive system. Sklerose, CREST-Syndrom.
Ro/SSA und/oder La/SSB uU. alpha-Fodrin-AK	Primäres Sjögren Syndrom (ggf + renal tubuläre Azidose); (SLE; rheumatoide Arthritis)
Centromer-AK	CREST Syndrom
Mi2-Helicase AutoAK; Glycyl-tRNA-Synthase AutoAK (anti EJ)	Dermatomyositis; Polymyositis

2.5.1.2 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)-Nephritis

100. Schlüsselfrage

Welche laborseitigen Kriterien sollten in die Bewertung einer Nierenbeteiligung bei V.a. eine SLE-Nephritis einbezogen werden?

Empfehlung 100-1

Eine SLE Nephritis sollte, neben der klinischen Symptomatik, Immunserologie, GFR und Harnstatus nach der revidierten Terminologie von 2004 klassifiziert werden [176], die in erster Linie auf pathohistologischen Daten beruht (Klassen 1- III, Klasse IV-S und IV-G, und V [165]. Die Grunderkrankung SLE unterliegt einem heterogenen, klinischen, serologischen, immunologischen und genetischen Spektrum [59,162,165,168,170,171,174].

Nach den folgenden mit einer SLE-Nephritis enger assoziierten Parametern sollte gefahndet werden, wie: antinukleosomale Auto-AK [129,176] anti-DNA-Titer, C3, C4, ggf. anti-C1q-Autoantikörper und, je nach Klinik, Lupus-Antikoagulantien (Cardiolipin-AK) [129,153,155,160,162–165,176].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 100-2

Bestätigt sich bei Patienten ein SLE und finden sich, auch bei normaler GFR, im Harnstatus Proteinurie und/oder Mikrohämaturie, so sollte eine Nierenbiopsie erfolgen.

Bei Zeichen einer SLE-Nephritis, besonders bei Frauen, sollte auch bei „normaler“ oder grenzwertig niedriger GFR mit fortgeschrittenen histologischen Nierenveränderungen gerechnet werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

101. Schlüsselfrage

Welche Anzeichen sollten als auf einen *aktiven Verlauf* einer SLE-Nephritis hinweisend sein?

Empfehlung 101-1

Als „*Aktivitätsmarker*“ einer SLE-Nephritis sollen, neben GFR Verlauf, auf aktives Harnsediment, unselektive glomerulären bzw. glomerulo-tubuläre Proteinuriemuster [158] niedrige C3 Serum Spiegel und hochtitrige antinukleosomale Antikörper(AK) geachtet werden. Unabhängig von C3, C4.i.S. zeigen erhöhtes lösliches sCD14 und löslicher IL2-Rezeptor im Blut einen aktiven SLE Verlauf an [162], sind in der Routinediagnostik jedoch noch nicht angekommen.

Erhöhte Harnkonzentrationen an löslichem CD11b, MCP-I, IL6, IL8, β 2-Mikroglobulin und erniedrigtes Tamm-Horsfall Protein (Uromodulin) sind mit aktiven Verläufen einer SLE- Nephritis assoziiert, ohne dass auch hier eine abschließende Empfehlung abgegeben werden kann [59,129,155,161–163,171,172].

Liegt bei V.a. eine SLE-Nephropathie ein *aktives Harnsediment* vor, so soll eine nierenbiopsische Abklärung erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

102. Schlüsselfrage

Welche diagnostische Wertigkeit sollte Serum-CRP (nicht h-CRP) als Aktivitätsmarker bei SLE / SLE-Nephritis beigemessen werden?

Empfehlung 102-1

Die Wertigkeit von CRP als „Aktivitätsmarker“ bei SLE bzw. SLE-Nephritis wird kontrovers diskutiert, die publizierten Studien hierzu sind in sich nicht kohärent, die Analyse von CRP durch mögliche anti-CRP Autoantikörper bei SLE unzuverlässig. Serum-CRP sollte nicht als Maßstab einer Krankheitsaktivität bei SLE/SLE Nephritis herangezogen werden [177].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die Dysbalanz von Th1 und Th2 Lymphozyten bei SLE-Nephritis normalisiert sich in der Urämie (Th1-Rekurrenz), d.h. einem Stadium der Immundefizienz, verbunden mit einer „Heilung“ der SLE Symptomatik [169].

Eine AWMF S3-Leitlinie zum SLE der Register Nr. 060-008 ist z. Zt. in Bearbeitung (Fertigstellung geplant für 7 /2021).

2.5.1.3 ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)

ANCA assoziierte Vaskulitiden umfassen potentiell lebensbedrohliche, autoimmunologische, systemische, nekrotisierende und proliferative (granulomatöse) Gefäß- und Gewebsschäden [178–180]. Betroffen sind u. a. Kapillaren, Arteriolen, Venolen, kleine bis mittelgroße Gefäße, besonders die der Nieren [179,181–183]. Typische Nierenbeteiligung ist die pauciimmune proliferative Halbmondnephritis, die i.d.R. mit progredientem Nierenversagen (RPGN) einhergeht. Zielantigene der Autoantikörper sind granulozytäre, endosomale, dislozierte Antigene (Epitope) u. a. intrinsische Proteinase-3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO), ANCA sind krankheitsassoziiert und weitgehend krankheitsspezifisch sowie prognostisch relevant [184–186] (siehe Tabelle 16).

Klinische Hauptmanifestationen bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis sind, mit unterschiedlicher Häufung, Genetik, Prävalenz und Prognose, die *Granulomatose mit Polyangiitis* (M. Wegener (c-ANCA+), *Mikroskopische Polyangiitis*(p-ANCA+) und die *eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis* (Churg-Strauss-Syndrom, cANCA+) [141,144,157,182,185–189]. Die Nierenbeteiligung bei Churg-Strauss

Syndrom ist im Gegensatz zu den beiden anderen Formen, mit etwa 50% betroffener Fälle weniger prominent.

Kommentar

AWMF-S2k-Leitlinie, Management der Großgefäßvaskulitiden, Registernummer 060-007.

103. Schlüsselfrage

Wann sollen Antikörper gegen zytoplasmatische neutrophile Antigene (ANCA) bestimmt werden?

Empfehlung 103-1

Bei allen Formen einer schnell progredienten Nephritis, mit aktivem Harnsediment, ggf. mit Zeichen einer systemischen (vaskulitischer) Beteiligung wie Erytheme, Purpura, neurologische, pulmonale Affektionen, Arthralgien, Myalgien, soll die Präsenz von ANCA untersucht und ausgeschlossen werden [144,157,182,184,189].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 103-2

Bei Seropositivität gegenüber PR3 und V.a. Morbus Wegener (granulomatöse Polyangiitis), wie auch bei anderen Vaskulitisformen, sollte der Patient interdisziplinär betreut werden. Mitbetroffene Fachdisziplinen sind u. a. Pneumologie, Dermatologie, Angiologie, Neurologie, Rheumatologie, Radiologie, HNO-Medizin, Ophthalmologie, Gastroenterologie.

Zum Ausschluss einer osteodestruktiven Rhinitis sollte eine *Nasenschleimhautbiopsie* (leukozytäre Infiltrate? Nekrosen? Granulome?) und soll ein CT/MRT der Nasennebenhöhlen erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 103-3

Bei symptomatischen Patienten mit Eosinophilie, Allergien, allergischem Asthma, auffälligem Harnstatus u.U. mit erniedrigter GFR, sollen ANCA bestimmt werden, um eine eosinophile Granulomatose (Churg-Strauss) mit ggf. kritischer Prognose auszuschließen [141,178,184,190].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Sofern beim Churg-Strauss-Syndrom Zeichen einer *Nephritis* vorliegen, sollte in der Mehrzahl der Fälle von einer ANCA-Seropositivität ausgegangen werden.

Empfehlung 103-4

Da Infektionskrankheiten verdächtigt werden, eine ANCA Vaskulitis mit zu induzieren [191,192], sollten Patienten, insbesondere in höherem Lebensalter, und die im Zusammenhang mit Infekten auffällige progrediente „Nierenparameter“ zeigen, auf ANCA Seropositivität hin untersucht werden [181,187,191–193].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

104. Schlüsselfrage

Warum soll eine ANCA assoziierte systemische Vaskulitis in eine PR3- und eine MPO-seropositive Form differenziert werden, und welche Konsequenzen sollten daraus gezogen werden?

Empfehlung 104-1

PR3- und MPO-AK seropositive Vaskulitiden, die sich *klinisch kaum bzw. nicht unterscheiden*, sollen, je nach Autoantikörper, sowohl prognostisch als auch hinsichtlich des Behandlungserfolgs durch Im-

munsuppressiva unterschiedlich beurteilt werden. Führend für die Einordnung der Erkrankung ist die Immunserologie und *nicht* die klinische Präsentation, die sehr variabel sein kann [194].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Eine PR3+ Vaskulitis (cANCA) neigt gegenüber der MPO + Form zu mehr rekurrenten Episoden, betrifft mehr Organe, wird durch unterschiedliche pathogenetische „Stimuli“ gefördert und wird auch genetisch verschieden reguliert [183,186,195].

MPO-Autoantikörper positive Vaskulitiden (pANCA), befallen so gut wie immer (nicht selten auch ausschließlich) die Nieren, mit schweren nekrotisierenden und proliferativen Veränderungen, neigen eher zum endgültigen Nierenversagen und haben daher gegenüber der PR3+ Form eine schlechtere „Nierenprognose“. Eine PR3 + GN soll besser auf Rituximab ansprechen als die MPO+ Variante [186,195–197].

105. Schlüsselfrage

Welche *weiteren* Autoantikörper sollen bei ANCA-Vaskulitis ergänzend bestimmt werden?

Empfehlung 105-1

Bei rasch progredientem entzündlichem Nierenversagen, sollen parallel zu ANCA, Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembranen (anti-GBM) ausgeschlossen werden, und zwar unabhängig davon, ob pulmonale Symptome bestehen oder nicht.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Patienten, die eine nicht seltene (ca 1/3) duale Seropositivität (anti-GBM AK + MPO AK) aufweisen, haben eine schlechtere Prognose als solche, die nur anti-GBM positiv sind [198].

106. Schlüsselfrage

Sollte die Seropositivität auf Auto-AK gegen PR3 und MPO als „*conditio sine qua non*“ in der Diagnosefindung einer Vaskulitis interpretiert werden?

Empfehlung 106-1

Es sollte bedacht werden, dass in seltenen Fällen eine p/c-ANCA Seropositivität hinsichtlich des Vorliegens einer „echten“ ANCA Vaskulitis bzw. ANCA-assoziierten Nephritis zu hinterfragen ist, da das Repertoire an Zielepitopen größer zu sein scheint als bisher angenommen [194,199]. In diesen Fällen ist unklar, inwieweit ANCA eine primär pathogenetische Rolle spielen und ob sie mit der Krankheitsaktivität eng korrelieren.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

p/c-ANCA Seropositivitäten sind, abgesehen im Gefolge einer anti-GBM-Nephritis, selten auch bei *Immunkomplex-GN* sowie bei Kollagenosen (z. B. Sjögren Syndrom) und membranöser GN beschrieben [200,201].

107. Schlüsselfrage

Welche differenzialdiagnostischen Überlegungen sollten bei der speziellen immunserologischen Konstellation ANCA+, c/pANCA negativ angestellt werden?

Empfehlung 107-1

Bei sog. **atypischen** oder **x-ANCA**, können andere leukozytäre Zielantigene beteiligt sein, z. B. bei durch Pharmaka induzierten Vaskulitiden, ulzerativen Colitiden, (u.U. mit hypovolämischer prärenal Niereninsuffizienz), oder bei Infektionen (u. a. Malaria) [199,202,203].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

ANCA sind überwiegend der IgG1- und IgG4-Subklasse zugehörig, gegen Enzyme azurophiler Granula bzw. sekundärer Granula neutrophiler Granulozyten, aber auch gegen monozytäre Antigene gerichtet.

cANCA: Zielantigen der Autoantikörper mit diffuser zytoplasmatischer IFT Markierung auf Testzellen, ist die *Proteinase 3 (PR3)*, ein Glykoprotein von 29 kDa, funktionell eine kationische Serinproteinase, Prävalenz 90% bei aktivem M.Wegener, 50% in der Frühphase bzw. nicht systemische Form. Immunfloreszenzmikroskopisch (IFT) zeigt sich eine *diffuse zytoplasmatische* Markierung.

pANCA: Zielantigen ist eine *Myeloperoxidase (MPO)*, lokalisiert in azurophilen Granula myeloider Zellen, bei aktivierten neutrophilen Granulozyten disloziert auf der Zelloberfläche, ein kationisches Protein von 146 kDa; Prävalenz etwa 75% bei mikroskopischer Polyangiitis, pauciimmuner nekrotisierender Halbmond-GN (klinisch: RPGN); IFT markierte AK zeigen *perinukleäre* Lokalisation.

ANCA-Vasculitis und **Hypokomplementämie:** siehe Kapitel 2.5.1.9 Komplement-System (K).

Die Anzahl **zirkulierender Endothelzellen** soll ein Surrogatmarker der durch eine ANCA Vaskulitis vermittelten Gefäßschäden sein [180]. Eine Empfehlung zur erweiterten Diagnostik hierzu kann noch nicht gegeben werden.

Atypische ANCA (aANCA, xANCA):

Autoantikörper gegenüber sogenannte „atypische“ ANCA Zielantigene sind beschrieben:

- Neutrophile Elastase (Serinproteinase, 31 kDa; 218 AS); unprozessierte Proform mit 34 kDa; aus azurophilen Granula; positiv bei Medikamenten-induzierter Vaskulitis, vereinzelt auch ANCA gegen Elastase bei idiopathisch nekrotisierender Halbmond GN beschrieben.
- Lysozym (p- oder x-ANCA, aus primären und sekundären Granula), Hydrolase mit Mol.Gew. 14,6 kDa,
- Cathepsin G (Mol.Gew. 25 kDa), Serinproteinase, in azurophilen Granula.
- Laktoferrin: p-ANCA mit Zielantigen **Laktoferrin (LF-ANCA)** können vorkommen, bei M. Wegener: ca 37%, Mikroskopische Polyangiitis: ca 48%, SLE ca 48%, Sklerodermie ca 33%, rheumatoide Arthritis ca 20%, Sjögren Syndrom ca 13%; aber auch bei Osteomyelitis: ca 24%.

ANCA und Krankheitsaktivität:

Die ANCA-Titer-Höhe ist in der Regel mit der Krankheitsaktivität (Schweregrad der Vaskulitis) assoziiert [188,197] und gilt als Verlaufsparemeter nach Therapieeinleitung (Induktions-, Erhaltungs-, Remissions-Therapie).

Bestimmungsverfahren [183,184,197,199]:

Mikrotiter, Plattenenzymimmunoassay (Untersuchungsmaterial: Serum)

- qualitativer Suchtest, dot-Blot „Assay“, „bed-side“ Test (negativ/positiv)
- immunzytologische Analyse: IF Test, Patientenserum wird mit Ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten inkubiert und mit Fluorochrom-markiertem Antiimmunglobulin entwickelt. Darstellung der typischen feinkörnigen zytoplasmatischen (cANCA) oder perinukleären Verteilung (pANCA) des Autoantikörpers
- ELISA, (Vergleich der Chromogenintensität der Patientenprobe gegenüber internem positiven/negativen Standard), Testdauer ca. 1 Std.
- quantitativer Test (ELISA) in Verbindung mit der immunzytologischen Validierung

Normal- bzw. Grenzwerte (z. T. laborabhängig)

- **cANCA**: Immunfluoreszenz-Screening-Test < 1:10
- ELISA Ziel-Antigen: Proteinase 3 (PR3) < 20 U/ml
- **pANCA** im Immunfluoreszenz-Screening Test Titer < 1:10
- Im ELISA Ziel-Antigen Myeloperoxidase (MPO) < 20 U/ml
- Elastase, Cathepsin-G, Lysozym, Lactoferrin, BPI: im ELISA negativ.

2.5.1.4 Antiglomeruläre Basalmembran-AK (anti-GBM)

Krankheitsverursachende Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembranen, typischerweise gerichtet gegen die (nichtkollagene) NC1-Domäne der Alpha-3-Kette des Typ IV-Kollagens, induzieren potentiell lebensbedrohliche Krankheitsbilder mit dem Bild einer RPGN und variabler Lungenbeteiligung („pulmorenale Syndrome“) [204–206]. Viele Arbeiten weisen jedoch auf ein nicht einheitliches klinisches Präsentationsbild hin [207]. Die Auto-Ak gehören überwiegend der IgG-1 und IgG-4-Subklasse an, sind (z. T.) Complement-bindend und verursachen schwerste Gefäß- und Gewebsschäden in Nieren und Lunge (Lungenblutungen, schwere Hämoptysen). Bei pulmonalem Befall (Lungenblutung) zeigen sich radiologisch diffuse, konfluierende homogene Verschattungen, die die Lungenunterfelder frei lassen.

108. Schlüsselfrage

Welche Beziehungen sollten zwischen einer Seropositivität auf anti-GBM Auto-AK und dem klinischen Bild eines pulmorenalen Syndroms beachtet werden?

Empfehlung 108-1

Im Rahmen eines seropositiven Zufallsbefundes auf anti-GBM Auto-AK sollte berücksichtigt werden, dass Anti-GBM Autoantikörper, nach retrospektiven Analysen, oft schon Monate vor Ausbruch der Erkrankung (Halbmondnephritis, RPGN, Lungenblutung) im Serum nachweisbar sein können [208]. Für einen solchen Fall sollen Patienten, die Zeichen einer Nierenerkrankung haben, engmaschig kontrolliert werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 108-2

Eine „zunächst ungeklärte“ (rasch) progrediente Nephritis mit und ohne Begleitsymptome anderer Organe (z. B. Lungeninfiltrate, Hämoptysen, ulceröse Enteritis) soll auf anti-GBM Antikörper hin untersucht werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

109. Schlüsselfrage

Welche immunologischen Parameter sollen bei obiger Indikation parallel zu anti-GBM Antikörpern mit untersucht werden?

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 109-1

Ergänzend zu anti-GBM AK sollen ANCA mit angefordert und ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Etwa 40-50% anti-GBM seropositiver Proben sind auch ANCA seropositiv. Autoantikörper gegen GBM dieser doppelpositiven Seren haben ein breiteres Reaktionsspektrum gegenüber Epitopen der glome-

ulären Basalmembran und sind zugleich niedrigtitriger gegenüber dem alpha-3-NC1-Zielantigen [209]. Rekurrenz der Erkrankung ist eher mit GBM-Antikörpern der IgG-1-Subklasse assoziiert,

110. Schlüsselfrage

Welche Analyseverfahren (Test auf GBM Auto-AK) sollten in der Fachpraxis und Klinik bekannt und in klinisch chemischen Laboren „als Notfallbesteck“ verfügbar sein?

Empfehlung 110-1

Das quantitative Ergebnis der Analyse von Autoantikörpern gegen GBM, c-ANCA und p-ANCA sollte im Notfall innerhalb von drei Stunden verfügbar sein. Dies ist durch ein Krankenhauslabor oder auch durch ein Niedergelassenes Labor zu leisten.

Ein solches diagnostisches Vorgehen soll gegenüber sog. orientierenden „dot-blot“ Methoden bevorzugt werden. [210].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 110-2

Zur Diagnosesicherung und als Ausgang für therapiebegleitende Verlaufskontrollen sollten quantitative Verfahren (Anti-GBM-IgG ELISA) zum Nachweis IgG-spezifischer Antikörper verfügbar sein.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anmerkung

Als Zielantigen verwendet werden entweder hochgereinigte C-terminale globuläre NC1-Domänen der Alpha-3-(IV)-Kette des Typ IV-Kollagens, rekombinant hergestelltes humanes Goodpasture-Antigen, oder chimäre Proteine mit den GBM Epitopen EA und E B und S2. Probenart: Serum, Plasma. Angaben zu anti-gBM-AK erfolgen als sog. arbiträrer Einheiten, da keine internationale Referenzpräparation existiert. Angaben in U/ml. Negatives Ergebnis: < 3 U/ml, positiver Befund: > 3 U/ml.

Anhang

anti-GBM Autoantikörper bei Alport Syndrom [205,211,212]

Anmerkung

Es existieren mindestens drei immundominante GBM-Epitope, die bei Patienten mit Alport Syndrom fehlen und daher nach einer Nierentransplantation allogene Autoantikörper induzieren können: 1.) Klassischer Anti-GBM-Auto-AK mit Zielantigen-sequestrierter Alpha-3-NC-1-Epitope. 2.) Zwei weitere bei (rekurrenter) anti-GBM Posttransplantationsnephritis, wie sie bei X-gekoppeltem Alport-Syndrom entstehen können. Die Allo-AK sind gegen die NC-1-Domäne von alpha-5-IV-Kollagen gerichtet (Allo-epitope 1-45, 114 -168 der Alpha-5-NC-1-Reste im alpha-3-/alpha-4-/alpha-5-NC1-Hexa- und Monomer der humanen gBM). Der Funktionsverlust des Nierentransplantats (Post-Transplantat-Nephritis) ist umso ausgeprägter je höher die Antikörpertiter bei Diagnosestellung.

2.5.1.5 Autoantikörper gegen Antigene bei membranöser Glomerulonephritis (mGN)

Nicht wenige Patienten, man schätzt ca 20-40%, mit großer Proteinurie bzw. Nephrotischem Syndrom leiden an einer membranösen Immunkomplex-Glomerulonephritis, vorkommend in einer *primären* (früher „idiopathischen“) und einer *sekundären* Variante [213–215] und verbunden mit erhöhter kardiovaskulären Morbidität [216]. Die primäre mGN hat eine *autoimmunologische* Genese: AutoAK gegen PLA2R (glomeruläre Phospholipase-A2 Rezeptoren) [215,217–219]. Zur Zeit sind mindestens 6 verschiedene Zielantigene bekannt, die von Auto-AK der IgG-Klasse und Komplementkomponenten des

„Lektin-Aktivierungswegs“ angegriffen werden, sofern Auto-AK der IgG4 Subklasse vorliegen [217–222]; Tabl.19

Die *sekundäre* Pathogenese der mGN ist sehr heterogen: ursächlich kommen als Auslöser infrage: u. a. Infektionen, verschiedenste Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen, rheumatische Systemerkrankungen, IgG4-GN etc.), Pharmaka, Schwermetalle, Malignome (paraneoplastische Nephropathie) [214,215].

111. Schlüsselfrage

Wie sollte bei grosser Proteinurie (bzw. Nephrotischem Syndrom) eine membranöse Glomerulonephritis (mGN) als pathogenetische Ursache diagnostiziert werden?

Empfehlung 111-1

Die Diagnose einer mGN sollte aus der Kombination bestimmter Autoantikörper im Serum und aus der nierenbiopsischen immunpathologischen Begutachtung gestellt werden [213,219,223]. Typisch die verbreiterte GBM mit „spikes“, inkorporierten IC (podozytäres Antigen, Auto-AK, Komplement C3, C5b-9). IC mit IgG1,IgG3 oder IgM, IGA oder C1q sprechen eher für eine sekundäre mGN.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

112. Schlüsselfrage

Welche serologische Konstellation ist hilfreich, eine primäre von einer sekundären mGN zu unterscheiden?

Empfehlung 112-1

Da die primäre mGN in 60-80% der Fälle spezifisch mit Autoantikörpern gegen PLA2R (M-Typ Phospholipase A2 Rezeptor) einhergeht, (wobei der glomeruläre PLA2R überexprimiert ist) soll diese zunächst (serologisch orientierend) bestätigt oder ausgeschlossen werden. Hohe Ausgangstiter der PLA2R -AutoAK zeigen eine eher ungünstige Prognose an. Die Art und Dynamik der AK-Titer ist für die immunsuppressive Strategie sowie für die therapiebegleitende und prognostische Einschätzung relevant [214,215,219,224].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

113. Schlüsselfrage

Welche diagnostischen Schritte sollten bei V.a. eine seronegative PLA2R AK (Phospholipase A2 Rezeptor Antikörper) mGN erfolgen ?

Empfehlung 113-1

Fehlende Autoantikörper gegen PLA2R schließen eine primäre mGN, evtl. in Initialstadien, *per se* nicht aus, daher sollte die histopathologische Abklärung auch weiterhin über eine Nierenbiopsie erfolgen. In dieser Konstellation soll eine sekundäre mGN mitbedacht und ausgeschlossen werden [225].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

114. Schlüsselfrage

Welcher zeitliche Zusammenhang sollte zwischen der klinischen Manifestation einer mGN (biopsisch gesichert) und der Seropositivität gegenüber PLA2R-Antikörpern beachtet werden um die Diagnose einer primären mGN richtig einzuschätzen und zu untermauern ?

Empfehlung 114-1

Bei klinischem Verdacht auf eine mGN (Proteinurie, Nephrotisches Syndrom, Nierenhistologie) soll bedacht werden, dass nicht grundsätzlich primär von einer koinzidenten PLA2-R AK-Seropositivität

auszugehen ist, Die Auto-AK können schon lange vor klinischem Krankheitsbeleg (Median 274 Tage) im Serum zirkulieren, andererseits erst nach Wochen im Anschluss an den klinischen Verdacht (Proteinurie, Nephrotisches Syndrom, Histologie) im Serum nachweisbar sein [226]. Für den aktuell betroffenen Patienten mit (grosser) Proteinurie sollte daher auch bei primärer Seronegativität auf PLA2R AK eine erneute Kontrolle auf diese Auto-AK in größeren Abständen (Wochen, Monate) erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

115. Schlüsselfrage

Besteht V.a. eine mGN, die AK gegen PLA2R sind jedoch negativ, sollte mit welchen anderen (z.T. podozytären) Autoantikörpern bei PLA-2R-Antikörper *negativer* membranöser Glomerulonephritis gerechnet werden?

Empfehlung 115-1

In den Fällen einer PLA2R AK-negativen mGN sollten zirkulierende Autoantikörper gegen weitere (z.T. podozytäre) Antigene wie *THSD7A (Thrombospondin type 1 domain containing 7 A)*, [214] sowie gegen Exotosin-1, -2, Protocadherin-7, oder Semaphorin 3B, mit erwogen werden (Tab.19).

Eine generelle diagnostische Empfehlung zur Untersuchung auf AK gegen THSD7A und weitere neue Zielantigene lässt sich z.Z. nicht abgeben und soll größeren Studien vorbehalten bleiben [220,227–229]. Duale Seropositivität der Autoantikörper (PLA2R + THSD7A) kann in seltenen Fällen vorkommen.

Die Suszeptibilität, an einer primären mGN zu erkranken, scheint zum Teil genetisch kontrolliert zu sein. Molekulargenetische Tests bzw. Epitop-Kartierungen der Autoantikörper können wir z. Zt. nicht empfehlen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

116. Schlüsselfrage

Sind für die PLA2R seropositive GN genetische Risikovarianten („Risikoallele“) bekannt und wie sollten diese eingestuft werden?

Empfehlung 116-1

Bei PLA2R seropositiver mGN existieren engere genetische Assoziationen zum *PLA2R1* Gen und bestimmten HLA-Loci, wie HLA-DQA1 und, mit Einschränkung, zu HLA-DQB1 [225,227]. Eine Evaluierung von Risikoallelen der mGN halten wir z. Zt. für nicht erforderlich d.h. sollte dann erst in Erwägung gezogen werden, wenn eine klinisch validere Datenlage vorliegt.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Weitere Zielantigene bei mGN

Bei etwa jedem 5. Patienten mit PLA2R und THSD7A *negativer* membranöser Glomerulonephritis findet sich ein 2019 entdecktes Zielantigen, *NELL-1 (neural epidermal growth factor-like 1 protein)*, das zusammen mit IgG glomeruläre Immunkomplex Depots bildet [217,222]. NELL-1 ist ein 280kDa Homodi- bzw. 420kDa Homotrimer und wäre ein weiteres Zielantigen bei membranöser GN (mGN). Diese Sonderform der mutmaßlich primären mGN trifft besonders ältere Patienten, hat keine sichere Beziehung zu Malignomen, Infektionen oder autoimmunologischen Systemerkrankungen. Im Gegensatz zu IgG4 spezifischen AK bei PLA2R positiver mGN, gehören NELL-1 AutoAK i.d.R. der IgG1 Subklasse an (Tabelle 19; und weitere Zielantigene).

Die Entdeckung dieses und weiterer glomerulärer (GBM, IC-mGN) Zielantigene von Antikörpern bei mGN (bisher z.T. Nachweis nur im Western blot & immunhistologisch möglich) scheint zwar spezifisch auf Subgruppen der mGN hinzuweisen, die präliminären Befunde müssten jedoch in größeren Studien weiter evaluiert werden. Eine Analyse in der Routine zeichnet sich noch nicht ab [222].

Tabelle 19: Auto-AK und Zielantigene bei mGN (weitere: Exotosin-1,-2; Semaphorin 3B; Protocadherin-7)

Auto-AK gegen (Test)	Zielantigen	Lokalisation	IgG-Subklasse	Glom. IC- Depot (Ag + Ak+ C3, C5b-9, C4d)	Nephropathie	Komorbidität
PLA2R (ELISA)	Protein 180-185 jDa	Podozyten	IgG4	Subepithelial intramembranös	Primäre mGN	-
THSD7A (ELISA IFT)	Protein 250 KDa	Podozyten Schlitzmembran	IgG2, IgG4	Subepithelial intramembranös	„Sekundäre“ mGN, PLA2R AK negativ	Verschiedene Assoziationen, u. a. Malignome
NELL-1 (Western blot)	Protein Dimer 280-, u. Trimer 420 kDa	Podozyten (?)	IgG1,2, +4	Mesangial, GBM, tubuläre BM	Primäre mGN (PLA2 & THSD7A AK negativ)	Keine Assoziation mit Infekten oder Malignomen

2.5.1.6 Antiphospholipid-/Anticardiolipin AK (Lupus Antikoagulantien)

117. Schlüsselfrage

Wann sollte ein Patient auf Antiphospholipid-Antikörper (und Lupus Antikoagulantien) hin untersucht werden?

Empfehlung 117-1

Bei Nierenerkrankungen, die einhergehen mit Raynaud Syndrom (bzw. Raynaud Symptomatik), Hautulcerationen (akralen Nekrosen), art. Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie (bis nephrotisches Syndrom), Nierenvenenthrombose(n), Nierenarterienstenosen, Nierenrindenatrophie, Akutem Nierenversagen (thrombotischen Mikroangiopathien), oder anderen Zeichen einer systemischen Erkrankung, sollten Antiphospholipid bzw Anticardiolipin Antikörper und Lupus Antikoagulantien ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

118. Schlüsselfrage

Welche Besonderheiten sollten, im Zusammenhang mit Antiphospholipid-AK, bei plötzlich aufgetretener „großer Proteinurie“ nicht vergessen werden?

Empfehlung 118-1

Bei (plötzlich einsetzenden) Flankenschmerzen, beginnender großer Proteinurie, u.U. mit Mikrohämaturie, soll eine *Nierenvenenthrombose*, z. B. verifiziert durch Bildgebung (Duplex-, KM-Sonografie, Angio-CT), vermittelt durch *thrombophile Anticardiolipin* Auto-AK ausgeschlossen werden (DD. paraneoplastische Nephropathie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Weitere Komplikationen durch Vasookklusion können auf Cardiolipin AK zurückgehen: maligner Bluthochdruck, ischämische Insulte, arterielle und venöse Thrombosen, Endarteriitis obliterans (mit Niereninsuffizienz, Apoplex, Livedo = Sneddon Syndrom), unklare Thrombozytopenien, verlängerte PTT, rezidivierende Aborten und Eklampsie, akzelerierte Arteriosklerose, Myokardinfarkte (oft junge Erwachsenen), systemische Vaskulitiden, SLE, lupoide rheumatoide Arthritis, ITP, Morbus Behcet, Dermatomyositis und eine **Polymyalgia rheumatica bzw. Riesenzellarteriitis** (ANCA und ANA negativ) kann ein akutes Nierenversagen auslösen [230–232]. Vergl. hierzu AWMF S3-Leitlinie Register Nr. 060/006 (gültig bis 3.12. 2022).

Hinweise zur Präanalytik

119. Schlüsselfrage

Welche *präanalytischen* Besonderheiten zur Art des Probenmaterials sollen bei der Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörpern und Lupus-Koagulantien berücksichtigt werden?

Empfehlung 119-1

Folgende Vorgaben des Probenmaterials sollen beachtet werden:

Für *Antiphospholipid-Antikörper* sind erforderlich: Serum.

Für *Lupus-Antikoagulantien* sind erforderlich: Natriumcitratblut; Blut soll nach Abnahme sofort zentrifugiert und das Plasma eingefroren werden. Laborseitig erfolgt, nach „eskalierendem“ Vorgehen, ein abschließender Bestätigungstest. Antiphospholipid-Antikörper sind heterogen, u. a. gerichtet gegen Cardiolipin; als Zielantigene kommen weitere verschiedene Proteine in Frage (Prothrombin, Protein-S und -C, Annexin, β 2-Glycoprotein).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

120. Schlüsselfrage

Wann und unter welchen Bedingungen soll von einem validen Testergebnis, d.h. einem eindeutig positivem serologischen Befund als Basis weiterer klinischer Handlungsanweisung beim Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern ausgegangen werden?

Empfehlung 120-1

Im standardisierten Enzymimmunoassay für β 2-Glycoprotein-abhängige Kardioplipin-Antikörper sowie für Lupus-Antikoagulantien sollen *mindestens* zwei-drei positive Nachweise IgG oder IgM-spezifischer Kardioplipin-Antikörper erfolgen (Kontrollen innerhalb von drei Monaten).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.7 Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine

Bei aktiven, „lupoiden“ rheumatoiden Arthritiden (RA) kann eine systemische Beteiligung nicht ausgeschlossen werden [233–235]; extraartikuläre Manifestationen sollen in bis zu 30% auftreten [234–237]. Bekannt sind vaskulitische Verlaufsformen und variable Nierenbeteiligung [237–239]. Unklar bleibt, inwieweit eine direkt krankheitsassoziierte „autochtone rheumatoide Nephropathie“ existiert [234,235,239], und/oder wie groß der Einfluss potentiell nephrotoxischer Pharmaka der Komedikation ist, darunter NSAR, Methotrexat, Calcineurininhibitoren, Immunmodulatoren (u. a. Leflunomid, Zytokin-Inhibitoren). RA-Patienten ohne Basismedikation (n:11 von 80) hatten erhöhte Urinkonz. tubuloepithelialer Membranproteine [237]. Einige „Antirheumatika“ haben z.T. erhebliches nephrotoxisches Potential [233–235,237]. Bei therapieresistenter RA nicht untypisch ist eine *Amyloidose* vom AA-Typ mit vaskulären und/oder interstitiellen Deposits. Die RA kann eine präexistente Niereninsuffizienz verschlechtern [236,240].

Auf die *AWMF-S3-Leitlinie* „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, Register Nr. 060/002 (gültig bis 17.12.2024) wird verwiesen.

121. Schlüsselfrage

Welche (weiteren) labormedizinischen Untersuchungen sollten bei Patienten mit V.a. „Rheumatoide Arthritis (RA)-assoziiertes Nephropathie“ erfolgen?

Empfehlung 121-1

Bei Patienten mit RA und offensichtlicher Nierenbeteiligung (Proteinurie, Mikrohämaturie) sollen zur Einordnung der Grunderkrankung, neben Entzündungsmarkern (CRP) und Komplement C3 (C3c), C4, Autoantikörper im Serum gegen citrullinierte Peptide (ACPA) bzw. cyclische citrullinierte Proteine (CCP) und gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (anti-MCV) bestimmt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

ACPA, anti-CCP und anti-MCV sind mit einer Prävalenz von 60-70% und hoher Spezifität von über 98% diagnostisch richtungsweisend für eine RA [233,241,242]; sie sind wesentlich seltener (5-8%) bei Patienten mit SLE, Sjögren Syndrom, systemischer Sklerodermie (Gesunde < 5%). Die Spezifität von anti-MCV im Vergleich mit ACPA bzw. Autoantikörpern gegen CCP ist zwar etwas geringer, jedoch sind anti-MCV Autoantikörper sensitiver [240,243].

Eine Vielzahl weiterer „Marker“ im Blut im Zusammenhang mit einer RA, ist beschrieben, u. a. C5a, Suszeptibilitäts-Gene/Allele, HLA DR Konstellationen (HLADR4, DRB1, Allele Dw4, Dw14), CD14+CD16++ Monozyten, Neopterin, Lysozym. Die Befunddaten sind nicht durchgehend konsistent, und wir können mit Fokus auf eine RA-assoziierte Nierenbeteiligung hierzu keine Empfehlung zu diesen Markern abgeben.

Differentialdiagnostisch sollte bei RA ein phänotypisch ähnliches Jaccoud's Syndrom (bei SLE) ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 2.5.1.9 Komplement-System (K)).

122. Schlüsselfrage

Mit welcher Art der „Nierenbeteiligung“ sollte bei Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis (RA) differentialdiagnostisch gerechnet werden?

Empfehlung 122-1

Als häufigste Nierenbeteiligung bei Patienten mit RA sollte eine interstitielle Nephritis (Eosinophilie, tubuläre Proteinurie, Mikrohämaturie) ausgeschlossen werden; bei Proteinurie > 1-2 g/g Kreatinin eine „mesangiale“ Glomerulopathie bzw. eine AA-Amyloidose (große unselektive glomeruläre Proteinurie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

123. Schlüsselfrage

Welches pathogenetische Spektrum einer Nierenbeteiligung bei RA (PU, Hämaturie, niedrige eGFR), einschließlich wichtiger Komorbiditäten, sollte labordiagnostisch berücksichtigt werden?

Empfehlung 123-1

Eine tubuläre Proteinurie (+/- Mikrohämaturie) sollte bei RA-Patienten auf eine interstitielle Nephritis, eine glomeruläre Proteinurie auf eine Schädigung der glomerulären Basalmembran hinweisen (bei RA als „mesangiale Glomerulopathie“ beschrieben). Eine medikamenteninduzierte Form der RA-assoziierten Nephropathie sollte stets differentialdiagnostisch mit im Vordergrund stehen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 123-2

Bei Patienten mit RA und großer Proteinurie bzw. Nephrotischem Syndrom sollen neben einer AA-Amyloidose (Nierenbiopsie, subkutane Fettgewebsaspirate) pharmakotoxische Effekte (NSAR, frühere Gabe von Goldsalzen, D-Penicillamin, Fehldosierung von Methotrexat, neuere Immunmodulatoren) ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

124. Schlüsselfrage

Worauf soll bei der Behandlung einer RA mit Methotrexat (MTX) in Komedikation mit anderen antiinflammatorischen „Antirheumatika“ (in Bezug auf eine begleitende Nephropathie) geachtet werden?

Empfehlung 124-1

Die Nierenfunktion (GFR), Blutbild, CRP, Harnstatus und MTX-Blutspiegel sollten bei RA-Patienten, regelmäßig kontrolliert werden, besonders dann, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass der Patient auch Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR) einnimmt. Die Tubulotoxizität von MTX ist bei eingeschränkter GFR (gefördert durch NSAR) erhöht, wobei MTX akkumuliert. Zeichen der Überdosierung (z. B. fälschlich täglich anstelle wöchentlicher Einnahme) sind u. a. starke Müdigkeit, Blutungen, Schleimhautulcerca (Mund, Zunge, Darm), Aphthen, Anämie, Thrombozytopenie.

Auf die geringere Medikamentensicherheit gerade bei älteren Patienten gegenüber der Einnahme von MTX soll besonders geachtet werden.

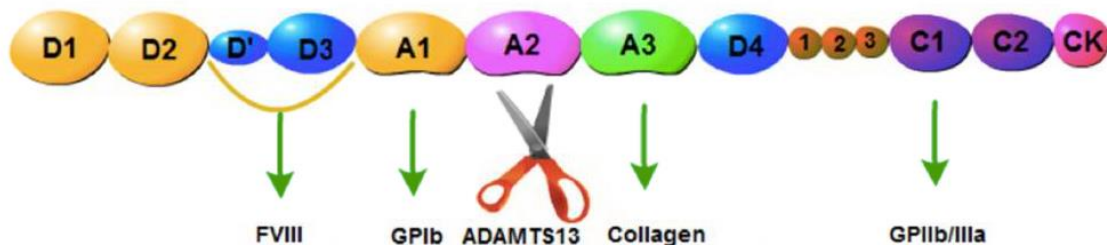
Gesamtabstimmung: 100% (8/8)

2.5.1.8 Autoantikörper gegen ADAMTS 13 (TTP, HUS, atypisches HUS)

Hintergrund

ADAMTS13 definiert eine Metalloproteinase, die ultragroße Multimere aus von Willebrand Faktor (vWF), von endothelialen Zellen freigesetzt und in kleinere Fragmente spaltet. Die Spaltung erfolgt an der Y842/M843-Peptidbrücke der A2-Domäne des vWF. ADAMTS13 *verhindert* damit die Thrombozyten Aggregation und deren Folgen, die sich aus einer Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) ergeben. ADAMTS13 ist das Akronym für „A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif repeats member 13“ und hat große Bedeutung bei Diagnose und Therapie des TMA Symptomenkomplexes. Unter TMA werden heute das Hämolytisch Urämische Syndrom (HUS) und die Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura (TTP) zusammengefasst [244].

Abbildung 10: ADAMTS13 schneidet die vWF Multimere [245]



Diagnostische Interpretation:

Die ADAMTS13 Aktivität kann, durch Auto-Antikörper vermittelt, unter der Nachweisgrenze liegen, hier charakteristisch bei den erworbenen (sporadischen) autoimmunen Formen [246], oder seltener bei der hereditären Form, dem sog. *Upshaw-Shulman-Syndrom* [247,248] (Tabelle 20).

Tabelle 20: ADAMTS13 in der Diagnose und Differentialdiagnose Thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämisches Syndroms (HUS, atypisches HUS)

	Kongenitale/ hereditäre TTP Upshaw-Shulman Syndrom	Klassische erworbene TTP Moscowitz Syndrom	Typisches HUS	Atypisches HUS
ADAMTS13 Aktivität	0,0%, Lebenslange Defizienz, autosomal- rezessiv (selten)	ADAMTS 13 Aktivität < 10% Auto-Ak vermittelt [247,249,250]	ADAMTS13 Aktivität normal 50-100% (13)	ADAMTS 13 Aktivität normal 20-120%, Aus- schluss Diagnose
Auslöser	Neonatal, Gravidität, Infektion, Trauma, Alkohol, Desmopres- sin	Gravidität, Pharmaka: Ticlopidin, Clopidogrel, Calcineurin- inhibitoren u. a.	<ul style="list-style-type: none"> Primär STEC HUS = Shiga Toxin produ- zierende E coli, andere Noxen Sekundär: Maligne Systemer- krankung, Phar- maka 	Komplement Fak- tor H Mangel, andere Komple- ment Störungen (2)
Klinik	Oft lang asymptoma- tisch, transiente Is- chämische Attacken, Myokardischämie, Purpura, Thrombopenie, Hämolyse, Anämie, Nierenversagen meist mild	Purpura, Thrombopenie, Hämolyse, Fragmento- zyten Anämie, Nieren- versagen, meist schwe- rer Verlauf	Purpura, Thrombopenie, Hämolyse, Anämie, Nierenver- sagen <ul style="list-style-type: none"> oft selbstlimitiert lebensbedrohlich 	Purpura, Thrombopenie, Hämolyse, Anämie, Nie- renversagen le- bensbedrohlich
Therapie	Frischplasma-Infusion alle 2 Wochen, Plas- maaustausch (?), bei rekurrentem Ver- lauf: ADAMTS13 alle 3 Wochen	Plasmaaustausch, Prednisolon, Rituximab, Bitezomib [246,251], Caplacizumab (anti-vWF nano body), rekombi- nante ADAMTS13	Supportiv [252] Fresh Frozen Plas- ma Plasmaaustausch, Prednisolon	Eculizumab

HUS = Hämolytisch Urämisches Syndrom, TTP = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, TMA = Thrombotische Mikroangiopathie, vWF = von Willebrand Faktor VIII

125. Schlüsselfrage

Unter welcher Indikation sollte die ADAMTS13-Aktivität bestimmt werden?

Empfehlung 125-1

Die ADAMTS13-Aktivität soll bei thrombotischen thrombozytopenischen Erkrankungen, wie sie u. a. beim hämolytisch-urämischem Syndrom (erworben oder hereditär) oder des HUS-TTP-Komplexes vorkommen, untersucht werden (Probenmaterial: tiefgefrorenes Citratplasma).

Die ADAMTS13-Aktivität soll in entsprechend zertifizierten Speziallaboren bestimmt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 125-2

Je nach Befund sollen die Krankheitsbilder einer klassischen TTP und die eines HUS anhand der ADAMTS13-Aktivität unterschieden werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

ADAMTS13 ist nicht oder nur in geringer Aktivität/Konzentration bei erworbener TTP messbar, und dagegen normal beim typischen HUS. Eine TTP kann zusammen mit anderen systemischen paraneurhatischen Erkrankungen auftreten [253].

126. Schlüsselfrage

Welche ergänzenden Untersuchungen bzw. Parameter sollen bei Patienten mit V.a. TTP/HUS veranlasst werden?

Empfehlung 126-1

Bei TTP-Verdacht soll außer engmaschigen (ggf. täglichen) Messungen von Kreatinin im Serum/Plasma und Harnstatus auf eine Thrombopenie, Anämie, Hämolysezeichen (Schistozyten/Fragmentozyten, LDH, Haptoglobin), Coombs-Antikörper, untersucht werden; normalerweise sind laboranalytisch Coombs-AutoAk negativ.

Erhärtet sich der V.a. eine TTP, sollte parallel eine Plasmaprobe des Patienten asserviert werden um die ADAMTS13 Diagnostik zu veranlassen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die ADAMTS13-Aktivität ist bei der TTP mitentscheidend, inwieweit eine Therapie mit Rituximab (ADAMTS13-Aktivität < 10%) oder mit einem Komplementinhibitor (Eculizumab; normale ADAMTS13-Aktivität) durchgeführt werden kann bzw. sollte. Bei erworbener autoimmuner TTP wurde „anti-vWF nanobody“ Caplacizumab empfohlen [250,252].

127. Schlüsselfrage

Sollten genetische Analysen in der Routine-Diagnostik und Differenzierung der klassischen TTR, dem HUS und aHUS ergänzend *neben* denen der ADAMTS13-Aktivität, den Hämolyseparametern und dem Test auf Coombs-Antikörper (= negativer Befund) durchgeführt werden?

Empfehlung 127-1

Anhand der derzeitigen Datenlage und fehlender eindeutiger Angaben hierzu [254], können wir für die Routinediagnostik zur TTP Differenzierung keine ergänzenden genetischen Analysen empfehlen [255,256]. Diese sollten nicht Teil des derzeitigen diagnostischen Vorgehens sein.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

AWMF-S2k-Leitlinie Register Nr. 166-002 „Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter“, Stand 1.11.2016

Anhang

Welche Analyseverfahren zur ADAMTS13-Aktivität werden angeboten?

Derzeit existieren mindestens fünf verschiedene Referenzmethoden zur Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität im Plasma. Das Testprinzip basiert auf der proteolytischen Spaltung eines Substrats durch ADAMTS-13 im Probenplasma, anschließende Quantifizierung des nicht umgesetzten Substrates oder des verbliebenen von Willebrand-Faktors nach proteolytischer Spaltung (funktionelle Aktivität, elektrophoretische Auftrennung, immunologische Eigenschaften). Verfügbar sind ELISA, IMRA, immunoradiometrische Assays. Funktionelle Aktivität über Bindung an endotheliale Zellen. Neuere Tests basieren

auf einem fluorogenen Substrat (Fluoreszenz-Quenching-Substrat, FRETs-vWF13), bestehend aus einem synthetischen Peptid von 73 Aminosäuren, Molekulargewicht 8,3 kDa, das einer A2-Domäne des vWF entspricht. Das Substratpeptid ist spezifisch für ADAMTS-13. Plasmaproben von Patienten mit hereditärer oder erworbener TTP setzen das Peptid **nicht** um, jedoch Plasmen von Patienten mit HUS (ADAMTS-13 positiv). Bei kongenitalem oder erworbenem Mangel an ADAMTS-13-Aktivität akkumulieren hochaktive übergroße vWF Multimere, die Thrombozyten aggregieren und mikrothrombotische Ereignisse (TTP) u. a. eine ischämische Nephropathie verursachen.

Richtwerte: bei Gesunden ADAMTS-13-Aktivität > 50% bis 178%.

2.5.1.9 Komplement-System (K)

Die Komponenten des Komplementsystems, dessen (lytische) Komplexe, regulatorischen Proteine und Rezeptoren, gehören zum angeborenen („innate“) Immunsystem und sollen vor Infektionen, anderen Fremdartigen schützen (Opsonierung, Lysis, „Clearance“) und über Kontrollproteine Autoimmunerkrankungen verhindern [257–261].

In der klinischen Praxis und im immunchemischen Anforderungsprofil prominent sind die Komplementfaktoren C3 (C3c), C4, C1q, ggf. ergänzend die Analyse der hämolytischen Funktion im CH50 Hämolyse-Test.

128. Schlüsselfrage

Welche hauptsächliche Indikationsstellung sollte bei einer quantitativen Bestimmung der Komplementfaktoren C3 (C3c), C4, C1q zugrunde gelegt werden?

Empfehlung 128-1

Da die Mehrzahl immunpathologisch relevanter akuter und progredienter Nierenerkrankungen mit einer Aktivierung und beschleunigtem „Abbau“ des Komplement (K)-Systems einhergeht, K-Komponenten bei der Formierung von Immunkomplexen „verbraucht“ werden und einige autoaggressive und hereditäre Nierenerkrankungen durch K.-Synthesedefekte gekennzeichnet sind, sollen in diesen Fällen orientierend C3, C4 ggf C1q bestimmt werden, um eine *Hypokomplementämie* auszuschließen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

129. Schlüsselfrage

Bei welchen Nierenerkrankungen sollten Komplementfaktoren (s.o.) mitbestimmt werden?

Empfehlung 129-1

Bei allen entzündlichen Nierenerkrankungen, bei V.a. rheumatische-, pararheumatische Erkrankungen, Vaskulitiden, unklarer Proteinurie/Mikrohämaturie, aktivem Harnsediment, B-Symptomatik, Infektionen mit V.a. Nierenbeteiligung, Infektanfälligkeit, Lymphadenopathien, komplexen Haut-, Augen-, Schleimhautsymptomen (u. a. Ulcerationen) sollen orientierend C3(C3c), C4, C1q bestimmt werden.

Beispiele für eine **Hypokomplementämie** sind:

Kollagenosen (u. a. SLE-Nephritis, Sjögren Syndrom, Jaccoud's Syndrom), membranoproliferative GN, C3-Nephropathie (s.u.), postinfektiöse GN, Sepsis, HUS, aHUS, MGRS (monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz), atheroembolische Nephropathie (Cholesterinembolien, glom. Mikrothromben bei Endocarditis), „capillary leak“- Syndrom, Kryoglobulinaemie, Faktor-H Mangel, + C3 Nephritis Faktor, unspezifisch bei Eiweißverlustsyndromen (C1q).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Als Teil des *angeborenen* Immunsystems besteht das K-System aus ca. 30 miteinander reagierenden löslichen bzw. membrangebundenen Proteinen. Kaskadenförmige Aktivierung von K, z. B. durch proteolytische Spaltung, unterstützt die Entfernung von Pathogenen durch Opsonisierung, löst Entzündungsreaktionen aus, bedingt Zellyse durch Aktivierung terminaler K-Komponenten zum porenbildenden C5b-9n-Komplex (sog. „membrane attack-complex, MAC; Perforine).

Die K-Kaskade wird über drei Wege aktiviert

1. **Klassischer Weg** über Antigen-Antikörper-Komplexe, Reaktionssequenz C1, C4, C2, sodann unter Einfluss der **C3-Konvertase** (=Schlüsselenzym der frühen K-Aktivierung) über Spaltung von C3 in C3b und C3a, Generation peptischer Inflammationsmediatoren.
2. **Mannose-Bindungs-Lectin-Weg** Aktivierung der K-Kaskade über sog. Mannose Bindendes Lectin (MBL), mit Ähnlichkeiten zu C1q, und zu Calcium-abhängigen Lectinen mit Kollagendomänen (Kollektine). MBL bindet an verschiedene Pathogene und leitet so die C-Aktivierung ein und zwar - ähnlich wie beim klassischen Weg - über die **C3-Konvertase**. Generation von C3b mit Ziel der Opsonisierung von Bakterien, Viren, Pilzen, Clearance von Immunkomplexen.
3. **Alternativer Weg** der Komplement-Aktivierung unter Ausparung der K-Komponenten des klassischen Weges C1, C4, C2, C3 erfolgt Aktivierung des C-Weges über *spontane Hydrolyse von C3 ohne* Vermittlung spezifischer Antikörper. Das Spaltprodukt C3b bindet an Körperzellen und Oberflächen von Pathogenen und generiert ebenfalls eine Form der C3-Konvertase. Kleine Komplementfragmente wie z. B. C5a, C3a, C4a können lokale Entzündungsreaktionen hervorrufen und die Gefäßpermeabilität erhöhen, Mastzellen aktivieren, Histamin und TNF-alpha freisetzen.

Komplementregulationsproteine

Die drei K-Reaktionswege werden über K-Regulationsproteine gesteuert und vermeiden eine unkontrollierte Aktivierung. Hierzu gehören u. a.: C1-Inhibitor, Komplementrezeptor I, Faktor H, Faktor I, Membran-Kofaktor-Protein, Protectin (CD 59), das die Bildung des „membrane-attack“-Komplexes verhindert.

Kommentar

Eine große Proteinurie erhöht durch die verminderte Selektivität der glomerulären Basalmembran gegenüber höhermolekularen Proteinen auch die intratubuläre Konzentration an aktiven membrantoxischen (lytischen) Komplementfaktoren und verursacht parallel zur Glomerulopathie tubulointerstitielle Schädigungen (funktionell und strukturell) und fördert den fibrotischen Umbau der Niere.

2.5.1.10 C3-Glomerulopathie

Die relativ neu klassifizierte sog. C3-Glomerulopathie gehört zu den Komplement-vermittelten Nierenerkrankungen, u. a. bei Pat. mit „Plasmazelldyskrasie“ bzw. hereditärem Hintergrund [262–265]. Über den unkontrolliert aktivierten alternativen Komplementweg lagert sich isoliert C3 ohne Immunkomplexbildung in den Glomeruli ab, und zwar in mesangialen, subendothelialen oder subepithelialen Depots [264,266–268]. Der C3-GN (MPGNC3) zugehörig ist die „dense deposit disease“ und differentialdiagnostisch die (Immunkomplex) membranproliferative GN (MPGNII) [262,264,267].

130. Schlüsselfrage

Wie sollte bei V.a. Glomerulonephritis (GN) mit Hypokomplementämie diagnostisch eine C3-GN ausgeschlossen werden?

Empfehlung 130-1

Bei rasch progredienter, proteinurischer (z. T. mikrohämatrischer) Niereninsuffizienz und auffälliger massiver Hypokomplementämie soll, insbesondere bei Männern, an eine C3-Glomerulopathie gedacht werden und zur Diagnosesicherung eine Nierenbiopsie erfolgen (exklusive Depots an C3). Die C3- GN zeigt i.d.R. einen ungünstigen, eher therapieresistenten, progressiven Verlauf und kann im Nierentransplantat erneut aufflammen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 130-2

Bei V.a. eine C3-Glomerulopathie (MPGNC3) soll eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen werden [263,266,268]. Paraproteine der monoklonalen Gammopathie renaler Signifikanz werden verdächtig, an der dysregulierten Aktivierung des alternativen Komplementwegs mitbeteiligt zu sein.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 130-3

Da bei der C3-GN pathogenetisch ein hereditärer Hintergrund nicht ausgeschlossen wird, sollte die Diagnose einer C3- GN nur in einer „Dreierdiagnostik“ über serologische Parameter, der Nierenpathologie und einem humangenetischem „screening“ erfolgen [262,265,268].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.11 C3-Nephritis-Faktor (NF; C3-Konvertase Autoantikörper)

131. Schlüsselfrage

Wann sollte bei einer akuten/progredienten Nierenerkrankung der C3-Nephritis-Faktor (C3NF) bestimmt werden ?

Empfehlung 131-1

Bei V.a. eine Nephritis mit Proteinurie und Hämaturie sowie parallel stark verminderter C3-Konzentration im Serum, u.U. assoziiert mit (rasch) progredientem Nierenversagen, sollte die Mitbeteiligung des C3-NF ausgeschlossen werden. Ein positiver Nachweis sollte für eine membranproliferative GN Typ II, bzw. C3-dominanter GN („C3- Glomerulopathie“); „dense-deposit-disease“ sprechen und sollte gegenüber einer postinfektiösen GN (Streptokokken) und einem aHUS abgegrenzt werden. Immunhistologisch finden sich bei C3-GN nur glomeruläre Komplementdepots, dagegen keine begleitenden IgG Ablagerungen [262,269,270].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Der C3-NF ist ein Autoantikörper gegen Neoepitope der **C3-Konvertase**, die normalerweise durch das Komplementregulationsprotein „Faktor H“ inaktiviert wird. Die Bindung des Autoantikörpers (C3-Nephritis-Faktor) *hemmt* jedoch die Inaktivierung der C3-Konvertase durch Faktor H. Folge ist der fortwährende Verbrauch von C3 („C3-Konvertase“Aktivierung).

Testprinzip: Lyse von Zielzellen (Erythrozyten), die dann erfolgt, wenn der Autoantikörper (C3-Nephritis-Faktor) die C3-Konvertase stabilisiert. **Probenart** Serum, Stabilität bei Raumtemperatur 2 Tage. Normalbefund: NF negativ.

2.5.1.12 Serum-Faktor-H/Autoantikörper gegen Faktor-H

Ein atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, mikroangiopathische Thrombosierungen, eine membranproliferative GN und gehäufte Infekte können auf einem *Faktor-H Mangel* beruhen (siehe Kapitel 2.5.1.8 Autoantikörper gegen ADAMTS 13 (TTP, HUS, atypisches HUS)). Faktor-H wird im Serum, Citrat- oder EDTA-Plasma bestimmt und kann bei Raumtemperatur verschickt werden. *Bestimmungsmethode*: Immunoblotting (Western blott); oder über Sequenzierung des Faktor H Gens.

132. Schlüsselfrage

Wann sollten Faktor H bzw. Faktor H Autoantikörper bei Patienten mit Nephritis, abfallender GFR und V.a. systemische Beteiligung, untersucht werden?

Empfehlung 132-1

In seltenen Fällen können bei thrombotischer Mikroangiopathie niedrige C3 Konzentrationen auf einem *Faktor-H Mangel* beruhen, bedingt durch *Autoantikörper* gegen Faktor H (atyp. HUS, s. u) oder durch Mutationen im Faktor H Gen [271]. Bei atypischem HUS sollte die Analyse auf Präsenz von Auto-Ak gegen Faktor H erfolgen, was auch therapeutische Konsequenzen hat [272].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Faktor H ist ein K-regulierendes Glycoprotein im Blut, bestehend aus 1213 Aminosäuren, Mol.Gew. 150 kDa, das den *alternativen Komplementweg* auf der Ebene der C3 und C5-Konvertase reguliert. C3b mit Affinität zu Faktor H (Kofaktor) erfährt durch Bindung von Faktor I (Serinprotease) eine Konformationsänderung und wird zu C3b (einem Opsonin), inaktiviert. Faktor H bindet an verschiedene Plasmaproteine und Zellen, stabilisiert und **schützt Zellen** vor einem autolytischen C-Angriff. Faktor H wird in der Leber, Endothelien, Monozyten, Mesangiumzellen, Fibroblasten und Lunge synthetisiert. Die Serumkonzentrationen liegen zwischen 200- 600 mg/dl. *Mangel an Faktor H* (z. B. durch Autoantikörper) *aktiviert* unkontrolliert den alternativen K-Weg mit konsekutiv *niedrigen C3*-Serumspiegeln. Bestimmungsmethode: Autoantikörper gegen Faktor H: ELISA.

2.5.1.13 Modifizierte bzw. defiziente Immunglobuline (bei Nierenerkrankungen)

IgA-Nephropathie / Purpura Schönlein-Henoch:

Bei Patienten mit der relativ häufigen, gut klassifizierten sog. „IgA Nephropathie“ [273–275], die nicht allzu selten bis zur ESKD führen kann [276], sind die IgA Serumkonzentrationen in über der Hälfte der Fälle erhöht (Normwerte: 90-450 mg/dl)). Zudem ist pathophysiologisch bei IgA-Nephropathie fehlglycosyliertes IgA der Subklasse IgGA1 im Spiel, z. T. vermittelt über IL6 und aktiviertem „toll-like“ Rezeptor 9 [277]. Das modifizierte IgA neigt zu polymeren Aggregaten und akkumuliert bevorzugt in Mesangiumzellen [274,278,279].

In ca 40% der Fälle von IgA-Nephropathie zirkulieren *Galaktose-defizientes IgA1*, bzw. IgA/IgG *Autoantikörper* gegen defizientes IgA, sowie IgA-CD89 Komplexe im Blut in erhöhten Konzentrationen [275–282].

133. Schlüsselfrage

Welche labordiagnostischen Aspekte bei vaskulitischen Zeichen mit Purpura bei V.a. eine IgA-Nephropathie sollten beachtet werden, und sollte eine Serumanalyse auf Immunglobulin IgA erfolgen?

Empfehlung 133-1

Bei V.a. eine IgA-Nephropathie (Mikrohämaturie, ggf. mit Proteinurie) soll die IgA-Konzentration im Serum oder Plasma erfolgen, da damit orientierend die Diagnose unterstützt werden kann. Differentialdiagnostisch sollen bei erhöhten IgA Serumkonzentrationen Schleimhautaffektionen und chronische Lebererkrankungen zuvor ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

Empfehlung 133-2

Bei V.a. einen M. Schönlein-Henoch [279,281,282] soll eine vaskulitische Beteiligung der Niere im Sinne einer IgA-Nephritis über Standard Routineparameter ausgeschlossen werden (eingeschränkte GFR ?, CRP, IgA, kompletter Harnstatus, ggf. Nierenbiopsie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 133-3

Eine routinemäßige Bestimmung deglycosylierten IgAs im Serum bei V.a. IgA Nephropathie bzw. Schönlein-Henoch Vaskulitis (mit Nierenbeteiligung) halten wir z. Zt. als für nicht indiziert.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 133-4

Da auch eine scheinbar „unspektakuläre“ IgA Nephropathie (IgA-Nephritis) progredient bis zum dialysepflichtigen Nierenversagen verlaufen kann, soll die Erkrankung sicherheitshalber nierenbiopsisch mitbeurteilt werden [274,278]. Bisher in manchen Arbeiten propagierte serologische „Biomarker“ können wir z. Zt. zur Diagnosesicherung einer IgA Nephropathie in Praxis und Klinik nicht empfehlen [283,284]. Inwieweit Komponenten von Faktor-H im Plasma praktikabel die Krankheitsaktivität- und Progression der IgA Nephropathie anzeigen, sollte in weiteren Studien besser belegt werden [276].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.14 Amyloidosen („renale Amyloidose“)

134. Schlüsselfrage

Aufgrund welcher Kriterien sollte differentialdiagnostisch eine Nierenamyloidose ausgeschlossen werden?

Empfehlung 134-1

Jede chronisch entzündliche, bzw. rekurrende „fieberhafte Symptomatik“, rheumatische, pararheumatische Erkrankungen, chronisch granulierende Entzündungen (Fremdkörper, nicht heilende Wunden), Lymphangiopathien, monoklonale/oligoklonale Gammopathien, vaskulitische Krankheitsbilder, sowie eine positive Familienanamnese, verbunden mit Proteinurie bis zum (therapieresistenten) Nephrotischen Syndroms, nicht selten über 10-20 g/g Kreatinin, sollen den Verdacht auf eine renale Amyloidose lenken [285–298].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

135. Schlüsselfrage

Welche Hauptformen der Amyloidose (mit Nierenbeteiligung), die unterschiedliche prognostische und therapeutische Bedeutung haben, sollen unterschieden werden?

Empfehlung 135-1

Grundsätzlich soll eine (sekundäre) AA-Amyloidose von einer AH und AL- Amyloidose (Leichtketten Amyloidose) differenziert werden [286,291,294–296].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

136. Schlüsselfrage

Welche Stufendiagnostik sollte bei Patienten mit V.a. eine renale Amyloidose (A) erfolgen?

Empfehlung 136-1

Die labordiagnostischen Optionen bei Amyloidose sind beschränkt. Bei Verdacht sollen im Serum freie Kappa-Lambda Ketten bestimmt werden, da bei AL-Amyloidose ein M-Gradient in der Serumelektrophorese fehlen kann und die Immunfixation keinen eindeutigen Befund ergeben muss. Typischerweise sind die Serumkonzentrationen freier Lambda-Ketten als amyloidogene Vorläuferproteine(peptide) erhöht und die Kappa-Lambda Ratio liegt im pathologischen Bereich. Die Bestimmung von Serum Amyloid A (SAA) können wir demgegenüber nicht empfehlen.

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

Empfehlung 136-2

Zum Ausschluss einer Amyloidose soll die immunhistologische Analyse über eine subkutane Fettgewebsaspiration oder eine Nierenbiopsie mit Klassifizierung der amyloidogenen Vorläuferantigene (SAA, monoklonale L-Ketten, Amylin, β 2-Mikroglobulin, Transthyretin, etc) erfolgen [294–297].

Eine humangenetische Beratung und weiterführende molekularbiologische Analysen können zur besseren Einschätzung der Amyloidose angezeigt sein, insbesondere bei hereditären Formen (Mutation im Gelsolin Gen beim finnischen Typ, FAF, oder Mutation im Apolipoprotein AI Gen).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

137. Schlüsselfrage

Welche Komplikationen sollen bei renaler Amyloidose bedacht und, sofern möglich, vermieden werden?

Empfehlung 137-1

Bei renalen Amyloidosen mit Proteinurie bzw. Nephrotischem Syndrom sollen die Gefahren einer schnellen Progression zum dialysepflichtigen Nierenversagen sowie die erhöhten Infektions-, Blutungs- und thrombophilen Risiken bedacht und diesen als Handlungsanweisung vorgebeugt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Atypische AL-Amyloidosen mit nephritischen Befunden wie Hämaturie, Erythrozytenzylindern und mit teils interstitiellen extrakapillären glomerulären entzündlichen Proliferationen sind beschrieben und sollten differentialdiagnostisch nicht als „primäre Glomerulonephritis“ fehlinterpretiert werden; hier scheint in Einzelfällen eine „mikrohämaturische“ Komponente bei AL-Amyloidosen zu existieren [290].

2.5.1.15 IgG4-Subklasse- assoziierte Erkrankung

IgG4 Nephropathie (IgG4 interstitielle Nephritis)

138. Schlüsselfrage

Wann sollte an eine IgG4-assoziierte Nierenerkrankung im Rahmen einer systemischen IgG4 Erkrankung gedacht werden [299–303]?

Empfehlung 138-1

An eine (progrediente) Nierenbeteiligung bei sogenannter „IgG4-Erkrankung“, einer eigenen klinischen, systemischen, histologischen und serologischen Entität, sollte bei folgender Konstellation gedacht werden: bei Männern (> 70% der Fälle) mit klinisch-entzündlichem Erscheinungsbild im Sinne einer „Kollagenose“ oder „Vaskulitis“, ähnlich eines Sjögren-Syndroms (SS-A, SS-B-negativ), einem Mikulicz-Syndrom, (autoimmuner) Thyreoiditis, retro-peritonealer Fibrose, ophthalmologischen und GI-Symptomen, bei *erhöhten* IgG4-Serumkonzentrationen (IgG4 > 135 mg/dl) und Zeichen einer *interstitiellen Nephritis* [304–307].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 138-2

Da die IgG4 assoziierte (tubulointerstitielle) Nephritis eine eher ungünstige Prognose hat, sollte neben der Bestimmung der IgG4 Serumkonzentration (> 135 mg/dl), diese durch eine Nierenbiopsie immunhistologisch bestätigt werden (IgG4+ Plasmazellinfiltrate, ggf. IC Ablagerungen tubulärer BM, oder Bild einer membranösen GN) [299,304].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.16 Immunpathologie akuter und progredienter Nierenerkrankungen: weitere systemische Immunopathien

Monoklonale Gammopathie (MGUS, MGRS, MM)

Es kommt im klinischen Alltag nicht selten vor, dass Patienten mit progredienter Niereninsuffizienz oder Akutem Nierenversagen (z. T. dialysepflichtig) aufgenommen werden, bei denen sich durch weitere Diagnostik eine monoklonale Gammopathie herausstellt [308–318]. Plasmazellerkrankungen wie Amyloidosen, Kryoglobulinämien und Lymphome, assoziiert mit monoklonalen Gammopathien, sind nicht selten mit z. T. schweren proteinurischen Nierenerkrankungen assoziiert [75,315,317,319–324]; verdächtig auch Patienten mit hämolytischen Anämien, Blutungsneigung und Polyneuropathien.

139. Schlüsselfrage

Aufgrund welcher Auswirkungen einer monoklonalen Gammopathie auf die Niere soll deren Ausschluss bereits bei Abklärung einer akuten oder chronisch progredienten Niereninsuffizienz erfolgen?

Empfehlung 139-1

Da Paraproteine atypische biophysikalische Eigenschaften aufweisen, zur intrazellulären Akkumulation und Aggregation neigen und nephrotoxisch sind („Myelomniere“), soll *a priori* jedes Nierenversagen auch hinsichtlich einer bestehenden monoklonalen Gammopathie abgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

140. Schlüsselfrage

Wann soll eine Serumelektrophorese im Rahmen einer Erstuntersuchung, insbesondere zum Ausschluss einer Nierenerkrankung, durchgeführt werden?

Empfehlung 140-1

Labordiagnostische Maßnahmen zum Ausschluss monoklonaler Gammopathien sollten möglichst früh im Rahmen der Abklärung akuter und chronisch progredienter Nierenerkrankungen priorisiert werden; Eine Serumelektrophorese soll Bestandteil der *Basisroutine* Untersuchung eines jeden Patienten sein, um wenigstens orientierend einen M-Gradienten auszuschließen [309,324–328]. Die Inzidenz einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) steigt mit dem Alter kontinuierlich an (bei > 60-Jährigen ca 5% Prävalenz).

Findet sich, eher in Ausnahmefällen, kein M-Gradient, so soll bei entsprechender Konstellation wie Anämie, auch leichtgradiger Hypercalcämie, bereits erniedrigter GFR, (tubulärer Proteinurie), „Rückenschmerzen“ ein Test auf freie Kappa und Lambda Immunglobulin-Leichtketten im Plasma/Serum erfolgen (siehe Tabelle 21).

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

141. Schlüsselfrage

Welche (Labor)-Untersuchungen sollen bei V.a. einen M-Gradient in der Serumelektrophorese ergänzend durchgeführt werden?

Empfehlung 141-1

Ein M-Gradient in der Serumelektrophorese soll veranlassen, eine Immunfixation sowie eine quantitative Bestimmung freier monoklonaler Kappa- und Lambda Immunglobulin L-Ketten im Serum durchzuführen; bei fehlendem M-Gradient kann dennoch eine IgD, IgE oder eine isolierte L-Ketten Gammopathie vorliegen. Die (qualitative) Immunfixation typisiert und klassifiziert das Paraprotein und deckt dessen Klonalität auf (monoklonal, bi-, oder oligoklonale Gammopathie) [309,319,327,328].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 141-2

Ergänzende Bestimmungen wie eGFR, Gesamtprotein, IgG, IgA, IgM, Blutbild, Thrombozyten, LDH, AP, β 2-Mikroglobulin, Nieren-, Knochenmarks-Biopsie, MRT- Skelett, etc. sollen nach den Vorgaben und Empfehlungen verschiedener Studien, Scores (Komorbiditätsstadien), „Tumor-boards“ und Konsensuskonferenzen erfolgen [308,320,325,327,328].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 141-3

Bei monoklonaler Gammopathie und Nierenbeteiligung sollte sicherheitshalber Komplement C3 (C3c) im frisch abgenommenen Plasma bestimmt werden, um ggf. eine *C3-Glomerulopathie* auszuschließen. Bei monoklonalen Gammopathien mit Nierenbeteiligung sollen differentialdiagnostisch weitere Erkrankungen ausgeschlossen werden, wie z. B. wie die Kryoglobulinämie-Typ-1, die „Immunglobulin-Ablagerungserkrankung“, die immunotaktoide und fibrilläre Glomerulopathie und die sogenannte Kristall-speichernde Histiozytose [310,314,315,321]. Nicht selten weisen ein erworbenes Fanconi Syndrom (normoglykämische Glucosurie, tubuläre Proteinurie, Urin pH 7-9) und eine *renal tubuläre Azidose* auf eine MGUS bzw. MGRS hin.

Differentialdiagnostisch sollten eine IgM-Gammopathie (M. Waldenström) und in unklaren Fällen, eine seltene Schwerekettenkrankheit ausgeschlossen werden [313,321,324].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 141-4

Die gesamte diagnostische Strategie einer MGUS und MGRS soll einem ausgesprochen *interdisziplinären* anspruchsvollen Ansatz folgen, analog wie im Kapitel 2.5.1.3 für ANCA-seropositive Patienten beschrieben [320,327,329].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

142. Schlüsselfrage

Welche diagnostisch relevanten Tatbestände bei der quantitativen Untersuchung auf freie monoklonale Leichtketten im Serum sollen als Basis weiterer (therapeutischer) Handlungsanweisungen bekannt sein?

Empfehlung 142-1

Die Untersuchung auf freie monoklonale L-Ketten im Serum sollte aus folgenden Gründen in Erwägung gezogen werden:

- der Test auf L-Ketten i.S. kann auch bei sog. „nichtsekretorischem Myelom“ positiv ausfallen.
- ist ein sensitives Screening-Verfahren um zu klären, inwieweit neben „intaktem Immunglobulin“ (Paraprotein) in Kombination oder, davon unabhängig und isoliert, freie, potentiell nephrotoxische monoklonale L-Ketten vorhanden sind, was die Prognose verschlechtert.
- erlaubt die frühe Diagnosefindung einer „Bence Jones“ Paraproteinämie, eines seltenen IgD- oder IgE-Myeloms, sowie die Einordnung eines „Lymphoms“ oder einer Amyloidose, bzw. deren inkomplette Paraprotein Synthese, da diese in der Serumelektrophorese *nicht als M-Gradient* erkennbar wäre. Bevor freie L-Ketten im Urin erscheinen, sind im Blut bereits die L-Ketten erhöht; L-Ketten erscheinen erst dann später im Harn, sobald die tubuläre Reabsorptionskapazität für Peptide/Protein überschritten ist.
- die quantitative Bestimmung monoklonaler L- Ketten ist prognostisch bedeutsam (absolute Konzentration, Höhe des Kappa/Lambda Quotienten, Lambda-Klonalität mit schlechterer Prognose)
- wiederholt kontrollierte freie L-Ketten im Serum reflektieren, inwieweit eine Therapie anspricht, die Krankheit rekurriert, stabilisiert wird oder mit kompletter Remission einhergeht. Ungeachtet ermutigender Einzeldaten, MGRS-vermittelte akute Nierenversagen durch Entfernen freier L-Ketten aus dem Blut mithilfe großporiger Filtrationsmembranen zu behandeln, haben sich die ursprünglich positiven Erwartungen jedoch nicht erfüllt bzw. bleiben eine Einzelfallentscheidung [330].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

143. Schlüsselfrage

Welche laboranalytische Besonderheit für die Interpretation der Kappa/Lambda Ratio bei präexistenter Niereninsuffizienz sollte bedacht werden?

Empfehlung 143-1

Bei eingeschränkter Nierenfunktion soll beachtet werden, dass eine Kappa/Lambda Ratio von bis 3,1 (bei Nierengesunden bis 1,65) noch als normaler oberer Referenzbereich gilt. Mitanzwesende Kryoglobuline können jedoch zu falschen Befunden führen und sollten ausgeschlossen werden [325,328].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

144. Schlüsselfrage

Wann sollten freie monoklonale Kappa/Lambda L-Ketten, unabhängig deren Bestimmung im Serum, auch im Harn getestet werden?

Empfehlung 144-1

Die quantitative Untersuchung monoklonaler L-Ketten bei MGRS und Malignem Myelom soll zusammen in Kenntnis der α_1 -Mikroglobulin Konzentration im Harn (MSU) beurteilt werden, um abzuschätzen, inwieweit bereits eine tubuläre Schädigung mit verminderter Reabsorption von Mikroproteinen vorliegt. Auch eine sich entwickelnde normoglykämische Glucosurie, ggf. verbunden mit Elektrolytstörungen (Salzverlustniere, alkalischer Urin pH), im Sinne eines erworbenen Fanconi Syndroms, sollte als verdächtig auf eine MGRS interpretiert werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

145. Schlüsselfrage

Wann soll eine nierenbiopsische Abklärung bei MGUS bzw. MGRS erfolgen?

Empfehlung 145-1

Bei Patienten mit M-Gradient in der Serumelektrophorese, typisierter Klonalität, erhöhter Kappa/Lambda Ratio (> 4), erniedrigter eGFR, Proteinurie und Mikrohämaturie, soll die Nierenbeteiligung auch pathohistologisch beurteilt und klassifiziert werden [309,315,331].

Weiterhin sollte beachtet werden, dass eine MGRS gelegentlich mit z. T. schweren nekrotisierenden und proliferativen Halbmondnephritiden einhergehen kann [308,310,323,326,331].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

In seltenen Fällen kann (auch) eine sonst eher „blande“ renale L-Ketten Amyloidose (= Proteinurie ohne Mikrohämaturie) durch nephritische Zeichen (Proteinurie + Mikrohämaturie + Zellzylinder) differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten [312].

Empfehlung 145-2

Differentialdiagnostisch sollten bei MGRS und Hypokomplementämie eine C3-Nephropathie mit monoklonaler Gammopathie, eine L-Ketten Ablagerungs-Krankheit (MIDD), thrombotische Mikroangiopathien, Kryoglobulinämien, auch „gemischte“ Kryoglobulinämien (monoklonales IgM; Petoom-Meltzer Syndrom), eine L-Ketten assoziierte „kristalloide“ Histiozytose, bzw. eine Leicht-Ketten assoziierte Amyloidose immunhistopathologisch ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 145-3

Die Gesamtkonstellation aus der Summe labormedizinischer, immunologischer, zytologischer, histologischer, radiologischer und klinischer Befunde sollte klassifiziert werden entweder/oder als:

- monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS), d.h. „unauffällige“ Messgrößen im Routinelabor, keine Symptomatik oder Organläsionen, keine CRAB Kriterien [320].
- monoklonale Gammopathie mit „renaler Signifikanz“ (MGRS); „Myelomniere“, „cast“-Nephropathie; L-Ketten-Ablagerungssyndrom, („nodulär sklerosierende Glomerulopathie“), progredienter GFR Verlust
- monoklonale Gammopathie und C3 Glomerulopathie (MPGNC3)
- Leichtketten Amyloidose der Niere (AL) - asymptomatisches oder symptomatisches malignes Myelom / M. Waldenström; SLIM und CRAB Kriterien erfüllt [320,327,328].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 145-4

Die Beurteilung der semimaligenen MGUS und der MGRS soll *vorläufig* erfolgen, da die Dynamik der monoklonalen Gammopathie nicht sicher abschätzbar ist und von den künftigen Befunddaten der weiteren Kontrollen abhängt [320,321,325,327]. Das Risiko des Übergangs einer MGUS in ein Malignes Myelom soll bei ca 1% pro Jahr veranschlagt werden. (Tabelle 21)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

AWMF-S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom Register Nr. 018/035 OL (geplante Fertigstellung 12/2020).

Tabelle 21: Untersuchungsverfahren zum Ausschluss monoklonaler Gammopathien bei Nierenbeteiligung

(Kryoglobuline können das Ergebnis verfälschen; die früher übliche Immunelektrophorese ist nicht mehr indiziert)

Methode	Art	Ausschluss / Befund	Diagnose
Serumelektrophorese	Semiquantitativ	M-Gradient	MGUS, MGRS, MM, M. Waldenström, fehlender M Gradient bei IgD, IgE L-Ketten Gammopathie
Immunfixation (Serum)	Qualitativ	IG Klasse, kappa/lambda, Klonalität (mono-oligo)	Höhere Detektion in Grenzfällen, monoklonale Schwerketten werden erfasst
L-Ketten (bevorzugt Serum; weniger Urin)	Quantitativ, Turbidimetrie, Nephelometrie	Konz. freier L-Ketten k/l Erfassung BJ-Myelom, AL-Amyloidose (Fanconi Syndrom, tubuläre Azidose)	Bence Jones-, IgD-, IgE- & nichtsekretorisches Myelom bzw. AL-Amyloidose werden erkannt
Immunglobulin (IG) Serumkonzentrationen	Quantitativ, Nephelometrie	IG Konz; IG Subklassen	Hypergammaglobulinämie; sekund. AK-Mangel Syndrom
Immunhistologie (sc Fett, Niere)	Qualitativ	Paraprotein Ablagerungen, Immunzell-Infiltrationen	„Cast- Nephropathie“ L-Ketten Deposits (MIDD), noduläre Sklerose, Amyloidose
Immunzytologie (KM) Zytogenetik	Semiquantitativ, FISH, GEWAS	Zelltypisierung, Zytogenetik	Klassifizierung, Schweregrad, Prognose; „nicht sekretorisches Myelom“

Anhang

- Qualitative Bestimmung: Immunfixation
- Quantitative Analyse freier polyklonaler und/oder monoklonaler Immunglobulin-Leicht- Ketten. tägl. physiologische L-Ketten Synthese (polyklonal, Kappa, Lambda) ca 2 mg, Halbwertszeit 2-6 Std., normale Kappa-Lambda Ratio im Serum = 0.6 (Median), 95% Perzentile Bereich 0,26-1,65 mg/dl.
- Quantitative Bestimmung durch Turbidimetrie/Nephelometrie (sog. „Freelite Test“ nach Bradwell), Testantikörper (vom Schaf), der spezifisch Epitope humaner freier L-Ketten erkennt durch Bindung an verborgene Epitope („hidden determinants“).

Indikation: Zusammen mit *β2-Mikroglobulin*, „Screening“ auf monoklonale Gammopathien: MGUS, MGRS, Myelom, Lymphome, Bence-Jones-Plasmozytom (kein M-Gradient), nichtsekretorisches Myelom (produziert monoklonale Anteile in niedrigen Konzentrationen, mit Verschiebung der Kappa-Lambda Ratio), AL-Amyloidose. Freie monoklonale L-Ketten sind potentiell „nephrotoxisch“, im Verdacht solche mit höherem *isoelektrischen Punkt* (IP > 7); u. a. renale Ablagerungen in Glomeruli, Interstitium, tubulären Basalmembranen (lambda-Ketten), intratubuläre Aggregate, als sog. „*cast-Nephropathie*“ mit luminalen Obstruktionen (siehe Harnproteine), Hemmung der Na-K-ATPase. Monoklonale Ig-LC beeinträchtigen lysosomale proteolytische Funktionen, verursachen apikale Rezeptordefekte proximaler Tubuluszellen (Klinik: Fanconi Syndrom), erhöhen intrazellulären oxidativen Stress über Wasserstoffperoxide und stimulieren die Synthese des Chemokins MCP-1. *Probenmaterial:* Serum, Harn.

2.5.1.17 Kryoglobuline

Unterschieden werden Kryoglobulinämie Typ 1 von sog. gemischten Kryoglobulinämie Formen II/III (siehe Tabelle 22). Beide Kryoglobulin-Typen imponieren mit dem klinischen Bild einer Vaskulitis; proliferative und nekrotisierende Glomerulonephritiden sind nicht selten.

146. Schlüsselfrage

Wann sollte bei Patienten mit vaskulitischen Zeichen und Nierenbeteiligung nach Kryoglobulinen im Blut gefahndet werden?

Empfehlung 146-1

Auf Kryoglobuline, d.h. kältelabile Plasma/Serumeiweiße, hin untersucht werden sollten Patienten mit Nierenbeteiligung im Sinne einer Glomerulonephritis (Proteinurie, Mikrohämaturie, Zylindurie), oder V.a. eine paraneoplastische Nephropathie, die vaskulitische Zeichen der Haut (akral betont), Arthralgien, Myalgien, kardiologische und neurologische Manifestationen aufweisen; vergesellschaftet mit aktivierten Parametern des Komplement- und Gerinnungssystems.

Als ursächliche Grunderkrankung bei Kryoglobulinaemie sollen ausgeschlossen werden: lymphoproliferative Erkrankungen, bei den Kryoglobulintypen II/III diverse Autoimmunkrankheiten. Kryoglobuline sind Paraproteine (IgG, IgA, IgM, L-Ketten; Fibrinogen) entweder monoklonaler (Typ I), gemischt monoklonal/polyklonaler (Typ II) oder polyklonaler (=Typ III) Natur. (Tabelle 22).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Differentialdiagnostisch davon abgegrenzt werden soll die sog. „Kälteagglutinin-Krankheit“, eine Coombs-positive, autoimmunhämolytische Anämie (kältelabile antierythrozytäre Autoantikörper vom Typ IgM, Hämagglutinine), typisch vorkommend im Rahmen von Lymphomen, monoklonaler Gammopathie, Infektionen (Mycoplasmen, EBV-Infektion). Patienten mit „hämolytischen Krisen“ sollen als besonders für akute Nierenversagen gefährdet angesehen werden [332].

Tabelle 22: Kryoglobuline und assoziierte (Nieren-) Erkrankungen [83,332–338]

	Kryoglobulinämie	
	Typ I	Typ II/III
Präzipitate	Monoklonales IgG, IgM, RF	Polyklonales IgG+monoklonales IgM, (II), polyklonales IgM+ IG-Komplex (III); RF
Komplement	Normal	C4 erniedrigt
Ursache	Lymphoproliferative B-Zell Erkrankung, MGUS, MGRS, Multiples Myelom, M Waldenström, NHL, M. Hodgkin, CLL	Infektionen (u. a. HCV, HIV, Borellien), Endokarditis, Sjögren Syndrom, SLE, Medikamente

	Kryoglobulinämie	
Klinik	Purpura, Epistaxis, Livedo reticularis, Nekrosen (akral, Haut), Raynaud-Symptomatik, Hyperviskositätssyndrom	Purpura, leukozytoklastische Vaskulitis, Kollagenose, CKD, Proteinurie, Mikro-/Makrohämaturie, AKI, RPGN
Niere	Membranoproliferative Glomerulonephritis, „Cast“-Nephropathie	Membranoproliferative Glomerulonephritis, C3-Nephropathie, RPGN
Therapie	Bortezomib, Lenalidomid, Melphalan Induktion + Stammzell-Therapie, Rituximab	„direct acting antivirals“ DAA, Plasmaaustausch, G-Cortikoid- Pulse, Cyclophosphamid, Rituximab

RF = Rheuma Faktor, MGUS = monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MGRS = monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz, SLE = systemischer Lupus erythematodes, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, RPGN = rapid progressive Glomerulonephritis

147. Schlüsselfrage

Welche besonderen präanalytischen Anforderungen sollen bei der Bestimmung von Kryoglobulinen eingehalten werden?

Empfehlung 147-1

Die Untersuchung auf Kryoglobuline (Kryoglobulin, Kryofibrinogen) soll detailliert vorgeplant werden, da Kryoglobuline unter relativ aufwändigen Bedingungen zu bestimmen sind und daher eine sichere Logistikkette erfordern: 20 ml frisch abgenommenes Blut – *ohne* Heparin, *ohne* Citrat, *ohne* EDTA – soll sofort bei 37-39 Grad C Grad temperiert werden und fortlaufend bei dieser Temperatur ins Labor transportiert werden. Nach Heparinisierung oder Plasmaaustausch sind die Ergebnisse *nicht* mehr verwertbar. Im Labor lässt man die Probe gerinnen, sodann wird abzentrifugiert. Fällt dabei die Temperatur < 37° C ab, kommt es zu falsch negativen Resultaten. Das zentrifugierte Plasma bleibt bei 4° C für bis zu 7 Tagen stehen, wird dann zentrifugiert und die Präzipitate (Sediment) auf Protein untersucht. Der angegebene **Kryokrit** ist das Verhältnis (%-Anteil) des präzipitierten Sediments zum Volumen der Gesamtprobe.

Um Kryoglobuline handelt es sich nur dann, wenn bei Wiederaufwärmung die Präzipitate sich auflösen. Danach werden die Präzipitate auf monoklonale oder polyklonale Immunglobuline untersucht. [335,336]

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

148. Schlüsselfrage

Wann sollten Patienten mit akuten oder chronisch progredienten Nierenerkrankungen auf Kryoglobulinen hin untersucht werden?

Empfehlung 148-1

Bei vaskulitischen Zeichen, ggf. „stanzförmigen“ Hautulcerationen und akuter Nierenschädigung (Tabelle 22) sollten Kryoglobuline ausgeschlossen werden, auch wenn die „Diagnose“ kryoglobulinämische Vaskulitis (und assoziierte Nephritis) in aller Regel klinisch, aber auch durch die komplizierte Präanalytik verspätet gestellt wird. Weitere Handlungsanweisungen, u. a. die Indikation zur Therapie, sollten aus der klinischen Konstellation und dem immunhistologischen Befund (Nierenbiopsie) gestellt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

149. Schlüsselfrage

Welche Begleiterkrankungen bei positivem Nachweis von Kryoglobulinen sollen ausgeschlossen werden?

Empfehlung 149-1

Ausgeschlossen werden sollen: B-Zell Erkrankungen wie Lymphome, monoklonale Gammopathien, (Immundefizienz, freie L-Ketten i.S., Knochenmarksbiopsie), Hepatitis C (Antikörper, RNA-PCR), rheumatologische- und pararheumatische Systemerkrankungen (Antikörper gegen citrullinierte Proteine, ANA, ENA, ANCA), Zoonosen, Infektionen mit Spirochäten, z. B. bei Borreliose [83,334,335].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Bei chronischen Verläufen einer Purpura oder Vaskulitis zunächst unklarer Genese kann die Suche nach Kryoglobulinen hilfreich sein. Finden sich Kryoglobuline, so sollte in eine lymphoproliferative (Typ I) oder autoimmunologische Variante (Typ II/III) differenziert werden (Tabelle 22).

Anhang

IgM: bestehend aus fünf Immunglobulin Untereinheiten (Pentamer), Mol.Gew. ca 900 kDa, theoretisch dekavalent, im Vergleich zu IgG vermittelt IgM eine etwa 1000-fach erhöhte Phagozytoseaktivität und Komplementaktivierung. Hyper-IgM Syndrom, Morbus Waldenström (IgM Paraprotein), Rheumafaktor: zirkulierendes anti-IgG vom IgM Typ, bei Kryoglobulinämie glomeruläre Ablagerungen kristallinen IgMs im Mesangium/Endothel beschrieben. Normalwerte: IgM 40-230 mg/dl

IgD: differentialdiagnostisch relevant bei „Fiebersyndromen“ (IgD-Myelom). Normalwerte: 0,3-14 mg/dl

IgE: IgE < 150 U/ml (bis max. 220 U/ml); i.S. erhöht bei allergischen Erkrankungen, Hyper-IgE-Syndrom, Parasiten, Graft-versus-Host Reaktion nach Organtransplantation.

Kommentar

Falsch niedrige Immunglobulin-Serumkonzentrationen sollten bei Anwesenheit von Kryoglobulinen bedacht werden.

2.5.1.18 Morbus Behcet

Interstitielle und glomeruläre Nephritiden, auch mit temporärem akuten eGFR Abfall, kommen bei dieser „systemischen Vaskulitis“ ungeklärter Ätiologie, die zu den sog. „autoinflammatorischen Syndromen“ gerechnet wird, nicht selten vor, z. T. bis in etwa 65% der Fälle [339–342].

150. Schlüsselfrage

Welche labormedizinischen und immunologischen Parameter sollten bei Nierenbeteiligung (akut und chronisch) und V.a. einen M. Behcet untersucht werden?

Empfehlung 150-1

Spezifische Parameter einen M. Behcet serologisch zu identifizieren, vergleichbar mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden, existieren nicht. Die Diagnose soll neben Erhebung der Familienanamnese, Ethnik und Infekten, eine Proteinurie, Hämaturie, GFR-Abfall bei Nierenbeteiligung, Präsenz „maligner“ Schleimhaut-Aphthen, Uveitiden, Ekthymata, Erythema nodosa, Thrombophlebitis migrans, genitale Ulcerationen und Ophthalmopathien ausschließen. Die wenigen vorgeschlagenen „Biomarker“ sind nicht überzeugend und sollten nicht für eine Diagnostik einbezogen werden [343].

Im Zweifelsfall sollte die engere Assoziation zu HLAB27+ und HLA-B51 geprüft werden [344,345].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.19 Auto-Inflammatorische Syndrome und Nephropathie

151. Schlüsselfrage

Wie sollten Patienten mit Fieberschüben (intermittierend oder persistierend), kombiniert mit systemischen Zeichen einer mutmaßlichen „Autoimmunerkrankung“ (Exantheme, Lymphadenopathie, Exantheme, urtikarielle Vaskulitis, Arthralgien, Serositiden), jedoch fehlendem Nachweis von Autoantikörpern weiter diagnostiziert werden?

Empfehlung 151-1

Patienten, zumeist ab früherer Jugend, die eine Nierenbeteiligung mit hochentzündlicher Symptomatik zeigen (Proteinurie, Mikrohämaturie), ohne Hinweise auf eine Autoimmunkrankheit, sollten hinsichtlich eines sog. „autoinflammatorischen Syndroms“ (AIS) hin untersucht werden [346–355]. Die Erkrankungen sind selten, zumeist auf monogenetischer Basis und betreffen Fehlregulationen des „Inflammasoms“ u. a. Komponenten des angeborenen Immunsystems [346,348,349]. Unter anderem finden sich Synthesedefekte von Antagonisten proinflammatorischer Zytokinrezeptoren bzw. unkontrollierte Zytokin-Synthese (TRAPS, FMF, CAPS, PAPA, Cryopyrin, Schnitzler Syndrom). Differentialdiagnostisch sollten inflammatorische histiozytäre Multisystemerkrankungen (z. B. eine Erdheim-Chester Erkrankung bzw. andere maligne/semimaligne Histozyosen) ausgeschlossen werden. Bei V.a. ein AIS sollte das Krankheitsbild in Absprache des Patienten mit einem pädiatrischen Nephrologen und Humangenetiker abgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

152. Schlüsselfrage

Welche gravierende Komplikation eines AIS sollte rechtzeitig bedacht und ausgeschlossen werden?

Empfehlung 152-1

Eine *Amyloidose* mit renaler Beteiligung sollte im Rahmen eines belegten autoinflammatorischen Syndroms (AIS) frühzeitig erkannt werden (siehe Kapitel 2.5.1.14 Amyloidosen („renale Amyloidose“)).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.5.1.20 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Patienten mit PNH haben in weit über der Hälfte der Fälle eine Nierenbeteiligung und ein erhöhtes Risiko für akute Nierenversagen [356–358]. Klinisch auffallend sind u. a. periodische Schmerzen, Thromboseneigung, Anämie (Coombs negativ), dunkler Urin.

153. Schlüsselfrage

Welche Laboruntersuchungen sollen bei Hämoglobulinurie, Hyposthenurie, Niereninsuffizienz und V.a. eine PNH zur Diagnosesicherung durchgeführt werden?

Empfehlung 153-1

Diagnostische Parameter sollen beispielhaft den Angaben aus [359,360] folgen.

Als wesentliche immunologischen Diagnose-Kriterien sollen durchflusszytometrische Analysen (FACS) auf Defizienz des GPI-Ankers erythrozytärer, monozytärer und granulozytärer Antigene u. a. CD59, CD14, CD157, CD27, herangezogen werden.

In Einzelfällen (akutes Nierenversagen) sollte eine *Nierenbiopsie* zur histologischen Abklärung durchgeführt werden (Ausmaß der intratubulären Hb-Zylinder, tubuläre Nekrosen, Hämosiderose des Nierenparenchyms).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Ergänzende (“neue”) immunologische, genetische, immungenetische Marker und epidemiologische Faktoren in der Diagnostik progredienter und akuter Nephropathien

Nierenerkrankungen haben nicht selten einen (zunächst unbekanntem) hereditären immunopathogenetischen Hintergrund, werden durch “Risiko-Allele”, Nukleotid-Polymorphismen (SNPs), epigenetische Faktoren und schwer erkennbare Umgebungsbedingungen moduliert und/oder durch ein “Zweitereignis” bei präexistenter Disposition manifest [361–375].

154. Schlüsselfrage

Bei trotz umfänglicher Suche ungeklärter Nierenerkrankungen bieten sich welche Möglichkeiten an?

Empfehlung 154-1

Nicht eindeutig identifizierte Gründe für progrediente chronische Nierenerkrankungen, akute Nierenversagen, schlechtes Ansprechen auf ansonsten bewährte Therapieoptionen, auffällige Anamnesen, sollten den verantwortlichen Arzt (Ärztin) veranlassen, in interdisziplinäre Fallkonferenzen, in Kooperation mit anderen Fachdisziplinen, je nach Fallkonstellation, Patienten neue bzw. erweiterte diagnostische weitgehend evidenzbasierte Optionen einvernehmlich zu eröffnen, sofern diese überhaupt verfügbar und geeignet sein könnten, deren individuelle Prognose und Lebensqualität zu verbessern. Diese Optionen sollen nur bestehen, falls sich aus der gewonnenen „erweiterten diagnostischen Erkenntnis“ potentielle hilfreiche Behandlungsschritte ergeben [376].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

2.6 Biomarker

Im Zusammenhang mit akuter Nierenschädigung lassen sich zahlreiche „zelluläre und humorale“ Komponenten“ im Harn und Serum nachweisen, deren Bestimmung helfen soll, eine Nierenerkrankung frühzeitig, spezifisch und mit möglichst geringem Aufwand zu erkennen [377–384]. Zudem sollten an deren Dynamik (Verlauf) prognostische Aussagen sowie ein potentieller Behandlungserfolg erkennbar werden [155,385–392]. Genannt werden u.a. die „Diagnostikfelder“: Genomics [361,371], Transcriptomics [390,393,394], Proteomics [384,387,389,395], Metabolomics, micro-RNAs, freie/veränderte DNA [396].

Den in der Routine formal subsummierten sogenannten „Proteomics“ zugehörig sind glomeruläre, tubuläre sowie interstitielle „Marker“ (Tabelle 23).

- Marker im Urin, die z. B. eine glomeruläre „Schädigung“ der Permeabilität anzeigen können, sind: Gesamtprotein, Albumin, IgG, IgM, lösliches CD80 (siehe Kapitel 1.1.3 Messgrößen im Urin (Teststreifen, Urinproteine), [382,397].
- Tubuläre Marker (Urin), die eine strukturelle Schädigung beinhalten können:
 - proximaler Tubulus: zytosolische Enzyme: Glutathion-S-transferase, N-acetyl- β -D-Glucosaminidase (β -NAG) aus Lysosomen, membranständige (Bürstensaum Mikrovilli) Proteine: Alanin-aminopeptidase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, Dipeptidyl-aminopeptidase IV, Angiotensinase A (Aminopeptidase A), microvilläres SGP240 Antigen, desweiteren „kidney injure molecule-1“ KIM-1, L-FABP etc., WGA-Lektin bindende Glycoproteine, hochmolekuläre Membranfragmente „blebs“, Exosomen [26,381,382,388,398,399].
 - Komponenten aus „aktivierten“ oder „gestressten“ Tubulusepithelien, oder aus dem Interstitium u. a. (MCP-1, IL18, sCD14, sCD163, DKK3 [155,383,389,400–405]
 - aufsteigende Henle'sche Schleife und distaler Tubulus: u. a. Osteopontin, Clusterin, „chip water channel“ proteine, DPA- und PNA-Lektin-bindende Glycoproteine, Elektrolyttransport-assoziierte Transscriptome (Trpm6, Slc41a3), Zytokeratin-19; Tamm-Horsfall Protein (Uromodulin); [379–381,406–409]
- Hinzu kommen „funktionelle Marker“, die sich in erster Linie auf Störungen der tubulären Reabsorption von Peptiden und Proteinen beziehen, die bei AKI eingeschränkt ist: u. a. alpha-1-Mikroglobulin, β -2-Mikroglobulin, Retinol-bindendes Protein (RBP), Lysozym, (freie poly- und monoklonale Immunglobulin L-Ketten).
- Komponenten/Mediatoren im Urin von die Niere infiltrierenden hämopoetischen Zellen (Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen) bzw. aktivierte residente Zellen: Zytokine, Chemokine, lösliches CD14 (sCD14); MCP1, Interleukin18, Angiotensinogen bei ANCA-assoziiierter GN etc.
- Abschilferung „vitaler“ Zellen aus dem Nephron wie Podozyten, und Tubuluszellen („shedding“).
- Krankheits-assoziierte bzw. krankheitsspezifische Biomarker im Plasma/Serum, wie Autoantikörper gegen nukleäre Bestandteile (ANA), gegen zytoplasmatische leukozytäre Antigene (ANCA), glomeruläre Basalmembranen (anti-gBM), gegen den Phospholipase-A2 Rezeptor (primäre membranöse Glomerulopathie); im Blut zirkulierende monoklonale L-Ketten (MGUS, MGRS, Myelom), Kryoglobuline, Komplement-, DNA-, RNA Bestandteile, Nierenantigene (Serum Uromodulin), Entzündungsmediatoren, u. a. Marker aktivierter immunkompetenter Zellen (löslicher IL2-Rezeptor, sIL2R, lösliches CD14 (sCD14), CD38, CD157, sCD163, verminderte/fehlende α -Galaktosidase-A Aktivität in Leukozyten bei V.a. Morbus Fabry (Angiokeratome, Cornea verticillata, Hypohidrosis, Akroparästhesien, GFR Verlust) u.s.w.

Tabelle 23: Auswahl neuerer „Biomarker“, die mit einem akuten bzw. chronisch progredienten Nierenversagen assoziiert sein können

Unterschieden werden können funktions- und strukturassoziierte Marker.

Marker	Medium	Literatur
Funktionsmarker		
α_1 -Mikroglobulin, andere Mikroproteine, (Tubulusschaden, verminderte tubuläre Reabsorption)	Urin	[379]
„CKD273 classifizier“ (selektives Markerprotein-„Kollektiv“ von Peptiden für Nierenschädigung)	Urin	[410]
(Furosemid Stresstest)	Urin Volumen / Stunde	[411]
Strukturmarker		
Mikrovilläre Membranproteine / Exosomen (prox., Tubulus); Nierengewebsproteine / „Epitope“ distaler Tubuli; von Sammelrohren (Tubulusschäden, vermehrte Elimination)	Urin	[26,381,403,412–415]
Lösliches CD80 (Glomerulus), (minimal change GN, relaps)	Urin	[382,397]
DKK3 = Dickkopf-related protein 3 (Tubulointerstitium; Anstieg bei Fibrose)	Urin	[392,405]
IL-18 = Interleukin 18 (u. a. Zytokine/Chemokine) (Renale Inflammation, Infiltrate)	Urin	[393]
L-FABP = liver-type fatty acid-binding protein-1 (tubuläre Schädigung)	Urin	[388]
KIM-1 = kidney injury molecule-1 (tubuläre Schädigung)	Urin	[377]
NGAL , Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin (tubuläre Schädigung)	Plasma und Urin	[401]
Nephrilysin (NEP) (diabetische Nephropathie)	Urin	[407]
TIMP-2 * IGFBP-7 = Produkt Panel aus Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 x Insulin-like growth factor binding protein-7 (tubuläre Schädigung)	Urin	[416,417]
TNF-alpha und IL-9 (interst. Inflammation)	Urin	[402]
suPAR = soluble urokinase plasminogen activator Receptor (unspezifische renale „Schädigung“)	Serum	[387,418]
DNAJB9 (Hinweis auf fibrilläre GN),	Serum	[378]
fms-Tyrosinkinase-1 ; lösl. Endoglin (Präeklampsie)	Serum	[419]
GfdDNA, dd-cfDNA Fragmente (Donor-spezifisch; Nierentransplantat, Abstossungsdiagnostik)	Blut (Nierentransplantierte)	[390,396]
Mitochondriale DNA (metabolischer, oxidativer Zellschaden)	Urin	[420]
Uromodulin ; Tamm Horsfall Protein; (Tubulopathie, NTX-Abstoßung; CKD-, ESKD-Risiko, CV- Risiko, Gesamtmortalität), reduzierte Synthese; Konzentrationsabfall	Serum (stabiles Monomer) Urin (instabiles Polymer)	[406,421–427]
EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) (Tubulusschaden,	Urin	[410]

Marker	Medium	Literatur
tubuläre Atrophie) Konzentrationsabfall		
Lösliches CD163 (sCD163) (AKI, akute GN, LE-Nephritis, ANCA assoz. GN), erhöhte Konzentration	Urin	[383,389]
Angiotensinogen Aktive ANCA GN; erhöht	Urin	[420]
Alpha-Galaktosidase-A (geringere Aktivität, V.a. M. Fabry)	Leukozyten	
Lösliches CD14 (aktive SLE Nephritis, interstitielle Inflammation) erhöht	Serum	[155,404]
Complement C3, C4, monoklonale Leichtketten; schwere – Ketten; Auto-Antikörper gegen: PLA2 Typ-1 Rezeptor, Thrombospondin-Domain (THSD7A), glomeruläre Basalmembranen, zytoplasmatische, lysosomale, leukozytäre Antigene (cANCA, pANCA, xANCA), ANA, ENA, C1q, u. a. Zellen (Monozyten, Endothelien aus den Nieren), Parietalzellen, Podozyten, Tubuluszellen) Zellbestandteile- Fragmente (Exosomen, Vesikel) Zellintegration, Apoptose, Nekrolyse, Nekrose	Blut Urin	siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen

Bei Patienten nach Kontrastmittelexposition, Koronarchirurgie oder auf Intensivstation waren erhöhte suPAR Spiegel in der obersten Quartile mit AKI und Sterblichkeit assoziiert, jedoch auch u. a. mit Hepatopathien und Infektionen [418].

155. Schlüsselfrage

Welche Biomarker sollten zur Diagnose eines Akuten Nierenversagen bestimmt werden?

Empfehlung 155-1

Bei akuten nephritisch/nephrotisch verlaufenden Krankheitsbildern sollten im Blut (Serum, Plasma), neben Standardparameter wie BB, Diff.-BB, Gesamtprotein, Elektrolyte, CRP, eGFR, Harnstatus folgende immunologische Routinemarker, gewichtet nach Verdachtsdiagnose, einbezogen werden: ANA, ggf. AK gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Doppelstrang-DNA; Komplement C3, C4, ANCA, anti-GBM Antikörper, freie monoklonale Kappa-Lambda-Ketten, PLA2R-AK, ggf. Thrombospondin-AK (THSD7A-AK); siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen, Kapitel 3.3 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) und Kapitel 3.4 Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar 1

Ein Protein/Peptidprofil des Urins, der sog. „CKD273 classifier“, wird, auch nach multipler Adjustierung u. a. mit eGFR und Albuminurie, als überlegen beschrieben, schnell progrediente Nierenerkrankungen zuverlässig anzuzeigen [384,386,395]. Dieser Biomarker bei aufwendiger Analysemethode mit Kapillarelektrophorese und angeschlossener Massenspektrometrie kann jedoch unseres Erachtens derzeit nicht für die Routine empfohlen werden.

Kommentar 2

Proteomics Analysen ermöglichen noch keine absoluten Konzentrationsangaben der Proteine/Peptide. Zudem sind die Angaben widersprüchlich, ob ein durch diese Technologie ermitteltes und adjustiertes Markerprofil die GFR vorhersagen kann [395].

156. Schlüsselfrage

Welche Auswahl an „Biomarkern“ eignet sich für eine Verlaufsbeurteilung von Nierenerkrankungen?

Empfehlungen 156-1

- die wiederholte Bestimmung von „Biomarkern“ im Blut zur Verlaufsbeurteilung einer möglichen Krankheitsprogression bei Nierenerkrankungen oder zur Therapiebeurteilung soll sich an der zugrundeliegenden Erkrankung orientieren (ANCA-assoz. GN, PLA2R+ primäre membranöse GN, anti-gBM-GN, monoklonale L-Ketten (MGUS, MGRS), „cast“- Nephropathie etc.)
- Folgende „renale Biomarker“, neben den klassischen Routine Meßgrößen inkl. Harnstatus und Sonographie) sollten für folgende Erkrankungen priorisiert werden:
 - SLE-Nephritis: Komplement C3, C4, dsDNA AK, Lupus Antikoagulans , anti-C1q-Auto-AK. Hinweis: die Höhe von ANA sowie die Titer der ds DNA gehen nicht mit der Aktivität eines SLE oder einer SLE Nephritis parallel; auch bei (wieder) ansteigender C3 Konzentration kann die Krankheitsaktivität (ARA Score, Isenberg Score) bestehen bleiben; die quant. Bestimmung von sCD14 (und sIL2R) sind zuverlässiger mit der Krankheitsaktivität assoziiert, gehören dennoch bis jetzt nicht zur Routinediagnostik.
 - ANCA assoziierte GN: c- bzw. p-ANCA Titerverlauf, PLA2R-AK positive membranöse Glomerulonephritis: Titerverlauf; bei PLA2R AK- negativer membranöser GN: ggf. Thrombospondin AK (THSD7A-Antikörper) und Titerverlauf;
 - Anti-gBM- GN: Antikörper Titerverlauf;
 - Myelomniere bzw. MGUS mit „renalere Signifikanz“ (MGRS): M-Gradient (% bzw. Paraproteinkonzentration), Kappa-Lambda Ratio bei monoklonaler Gammopathie (Norm < 1,65) normal oder erhöht (ratio > 1,65), abhängig vom CKD Grad.
Hinweis: bei Niereninsuffizienz kumulieren (kein Myelomverdacht) polyklonale freie Kappa und Lambda Ketten im Blut (Kappa/Lambda ratio „normal bis 3,1).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar 1

In wissenschaftlichen Untersuchungen wird eine Vielzahl auch potentiell klinisch relevanter „Biomarker“ beschrieben, die jedoch bisher **nicht** in die Routinediagnostik einbezogen werden und zur Zeit nur speziellen Zentren im Zusammenhang mit Studien vorbehalten bleiben sollten [378,385,397,428].

Beispiele hierfür sind: lösliches CD80 (sCD80) (ist bei rekurrender „minimal change“ GN, MCGN, („relapse“) im Urin gegenüber einer „inaktiven“ MCGN und einer focal segmentalen GN stark erhöht) mittl Konz. 524 ng/g Kreatinin vs. 30-57 (FSGN) ng/g Kreatinin [382,397].

Obwohl neue Daten für das nierenspezifischen Glycoprotein Uromodulin im Blut und DKK3 im Urin, einem kardioprotektivem Peptid [429], vielversprechend sind, kann hierfür aktuell noch keine abschließende Empfehlung abgegeben werden.

Desweiteren: Mikrovesikel, Exosomen, vitale glomeruläre und tubuläre Epithelien im Urin [398,399,412] lösliches CD14 (sCD14), sCD163, MCP-1 und andere Zyto/Chemokine; im Urin und Serum: VEGF Antagonisten wie lösliches sFlt-1 (lösliche Fms-like Tyrosin Kinase), lösliches Endoglin, nach Transplantation (DD: Abstoßungsreaktion): dd-cf-DNA oder Gcf-DNA (s.u.)

Kommentar 2

In den meisten Fällen wird sich, unabhängig von der Aktivität/Konzentration dieser „innovativen“ Biomarker, aufgrund deren variabler Sensitivität und Spezifität weiterhin die Indikation zur Nierenbiopsie stellen. Die Konzentrations/Aktivitätsmessungen der meisten „Markern“ im Blut, die auch in der Niere lokalisiert sind, müssen nicht deren Expression im Nierengewebe entsprechen, zumal die allerwenigsten (mit Ausnahme von Uromodulin) überhaupt „nierenspezifisch“ sind. Von 17 evaluierten „Biomar-

kern“ im Blut waren zwar 12 mit einem GFR Abfall assoziiert, jedoch blieb deren prädiktive Wert sehr gering [386].

Kommentar 3

„Renale Biomarker“ in Harnproben:

Abgesehen von Albumin, α_1 -Mikroglobulin und IgG (sog. „Eiweissdifferenzierung“) können zur Zeit für die klinischen Praxis keine definitiven Empfehlungen für „Biomarker“ im Harn bei AKI oder progredienter chronischer Niereninsuffizienz abgegeben werden, da abschließende Bewertungen noch laufender Studien oder bestätigende Folgepublikationen fehlen.

Neuere Arbeiten stehen einer Bestimmung renaler Biomarker im Harn kritisch gegenüber, nicht nur aufgrund unsicherer Bezugsgrößen [413,415,420,430–435].

157. Schlüsselfrage

Empfiehlst du, was „renale Biomarker“ betrifft, diagnostische Aspekte der sog. „Präzisionsmedizin“ bei Akutem Nierenversagen (Akuter Nierenschädigung bzw. akuter Nierenerkrankung einzubeziehen?)

Empfehlung 157-1

Angestrebtes Ziel in der „Nierendiagnostik“ soll die patientenorientierte „Individualisierung“, d.h. die speziell auf den Patienten selbst ausgerichtete, und die sich aus Anamnese, Klinik und Labordiagnose abgeleitete Handlungsmaxime sein. Dies gilt analog dem Grundgedanken „maßgeschneiderter Biomarker“, nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die therapiebegleitende Verlaufsbeobachtung. Im Gegensatz zur genetischen Typisierung in der Onkologie sollte die sog. „Präzisions-Medizin“ in der Nephrologie mehr Informationen zu sozialen und ökonomischen Faktoren, zu Bildung, Ernährung, Umwelt, Lebensstil sowie Präferenzen berücksichtigen – auch, sofern möglich, epigenetische Einflüsse [371,379]. Nach wie vor unterbewertet als „renales Risiko“ sind Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, hämatologische und onkologische Tumore, Einflüsse von Pharmaka und Kontrastmittel, autoimmunologische Systemerkrankungen, hoher BMI, Immobilität, operative Eingriffe, Infektionen, Sepsis, potentiell nephrotoxische Einflüsse aus landwirtschaftlichen Betrieben (Allergene, Stäube, sog. Pflanzenschutzmittel).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Aufgrund der großen gesundheitspolitischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung akuter und chronisch progredienter Nierenerkrankungen und schließlich den Kosten für Nierenersatztherapie und Transplantation durch verspätet erkannte bzw. falsch eingeschätzte Nephropathien, besteht unverändert erheblicher *Forschungsbedarf*. Hier u.a. zu deren Pathomechanismen, der Molekularbiologie, der supramikroskopischen Bildanalyse in der Nierenpathologie und Anatomie, der zellulären Interaktionen, zu Hintergründen zelldestruktiver und reparativer Mechanismen, Definition und Bestimmung der „funktionellen Nierenmasse“, Nephronzahl, der potentiellen Anwendung (renaler) Stammzellen, der prädiktiven klinischen Wertigkeit von Biomarkern, zu kausalpathogenetisch begründeten Behandlungsstrategien, bessere Risikobewertung von Lebendspendern, Optimierung des Transplantatüberlebens [436].

Diskutierte Biomarker bei Nierentransplantation (Transplantat Dysfunktion)

Einige potentiell aussichtsreiche Kandidaten von Biomarkern zur Früh- und Verlaufsdiagnose eines GFR Abfalls im Nierentransplantat sollten von Nephrologen und Transplantatmedizinern im Auge behalten bleiben:

Patienten mit Transplantatdysfunktion haben erhöhte Serumkonzentrationen der löslichen „Fms-like Tyrosinkinase-1“, des löslichen Endoglins, antiangionetische Proteine, vermehrte Exkretion von Podocyten im Harn [437].

Ganz im Vordergrund stehen zur Zeit Untersuchungen auf Donor-assoziierte DNA Fragmente (GcfDNA, dd-cfDNA) und frühzeitig abfallendes Serum-Uromodulin, die hinweisend sind auf strukturelle und funktionelle „Schädigungen“ im Nierentransplantat des Empfängers mit TX-Dysfunktion bzw. aktiver Abstoßungsperiode hin [390,396,419,422,425]. Zwar erscheint die Datenlage sehr valide, Empfehlungen lassen sich jedoch aktuell noch nicht ableiten.

Anhang

Gesamtbewertung, neuere Nieren-assoziierte Biomarker

Analog zum Troponin in der Kardiologie, als eine Art kardialen „Strukturmarker“, sucht man in der Nephrologie schon lange nach Ergänzungen und Alternativen zum Kreatinin im Serum und der GFR um frühzeitig, auch nach pathophysiologischen und zellpathologischen Kriterien eine AKI besser erkennen zu können. Zuletzt wieder im Vordergrund ist Cystatin C; neuere Ansätze gehen in Richtung Proteomics mit komplexen Protein- bzw. Peptidmustern, Metabolomics und die sog. Präzisionsmedizin.

Der Stellenwert solcher Parameter ist nicht endgültig geklärt und wird weiterhin in klinischen Studien untersucht [431,433,434]. Traditionell wird die Mehrzahl „renal Biomarker“ so gehandhabt, dass, analog kardiologischer Marker (CK, Troponin, NT-proBNP) oder Entzündungen (CRP, Procalcitonin), bei einem inflammatorischen, ischämischen oder toxischen Schaden diese „nierenassoziierte Komponenten“ in ihrer Aktivität oder Konzentration im Blut oder Urin ansteigen. Allerdings wird der „Zellschaden“, der in der Mehrzahl mit dem Markeranstieg verbunden wird, parallel durch adaptative, zellreparative Vorgänge *kompensiert* [415]. Das Messsignal und die Konzentration des jeweiligen „renal Biomarkers“ addiert sich daher aus der Summe zweier paralleler gegenläufiger Prozesse und schränkt die „diagnostische Aussagekraft“ ein [413]. Dagegen kann ein Nierenschaden, der den zellulären Stoffwechsel und die Zellintegrität beeinträchtigt, auch einen gegenteiligen Effekt bewirken: Beispiele sind Uromodulin und der Epidermale Wachstumsfaktor (EGF), deren Konzentrationen schon früh bei AKI abfallen. Bei akuter und progredienter CKD können sich unter Therapie erhöhte Biomarker wie interleukin-18, sCD163 (infiltrierende Monozyten/ Makrophagen), anti-chitinase-3-like protein 1 YKL-40 bessern [383,428]. Nach der anfänglichen Euphorie zur „liquid biopsy“ über Biomarker (hauptsächlich in Harnproben) mehren sich die z. T. sehr verhaltenen und kritischen Stimmen [411,413,416,430,434,438,439].

Obwohl recht aussichtsreiche Kandidaten „renal“ Biomarker beschrieben und validiert sind, die z. B. bestimmte Ätiologien akuter Nierenfunktionsverschlechterungen praktikabel zu differenzieren scheinen, lassen sich seit Jahren keine breitere Anwendungen erkennen [400,402,434,438]. Bisher hat die sog. „Urinprotein-Differenzierung“ mit quant. Bestimmung von IgG, Albumin und α_2 -Mikroglobulin den Status eines „Goldstandards“ in der Harnanalytik.

Ein neuerer Urinmarker ist das der „Dickkopf-Familie“ zugehörige nicht nierenspezifische Glycoprotein *Dickkopf-3* (DKK3) vom Mol.Gew 38 kDa, das in Verbindung mit dem sog. Wnt-Signalweg steht und von vulnerablen, „gestressten“ Tubulusepithelien freigesetzt und im Urin ausgeschieden wird (Normalwert < 200 pg/mg Kreatinin). Erhöhte DKK3 Werte zeigen eine renale Fibrose an und gehen im Bereich von über 3000-4000 pg/g Kreatinin) mit einem jährlichen GFR Verlust einher [392].

Neben den hämodynamisch abhängigen, „funktionellen“ endogenen Filtrationsmarkern wie Kreatinin und Cystatin C existiert zur Zeit kein „Biomarker“, der in Blut geeignet wäre, eine „Kreatinin-unabhängige“ Aussage über die funktionell und strukturell *intakte Nephron/Nierenmasse* zu machen.

Eine Ausnahme scheint *Uromodulin* zu sein: [408]. Uromodulin, ein protektives Defensin, ist das bisher einzig bekannte Nieren-spezifische Protein, das im Plasma/Serum als sehr stabiler Analyt im ELISA bestimmt werden kann. Serum-Uromodulin fällt in Frühstadien einer Niereninsuffizienz (CKD1, CKD2) ab, noch bevor Änderungen bei Serum Kreatinin, Cystatin C und GFR (CKD1) erkennbar sind [421–427]. Werden bei Patienten nach Nierentransplantation innerhalb weniger Tage die bei unkompliziertem Verlauf erhaltenen sUmod Werte auch bei fallendem Kreatinin, nicht erreicht, so steigt das Risiko eines Transplantatversagens an („cut off“ 39 ng/ml). Niedrige Serumwerte sind assoziiert und

prädiktiv für ein akutes Nierenversagen, Progression bei CKD, erhöhte Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom, Herzinsuffizienz), dem Schweregrad einer ANCA seropositiven Glomerulonephritis, der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit [421,425,426]. Patienten mit autosomal dominanter tubulointerstitieller Nephritis, einer rasch progredienten Erkrankung bis zur ESKD, haben keine oder nur minimale Serum Uromodulin (sUmod) Spiegel, aber auch schon genetisch betroffene Familienmitglieder mit noch normaler Nierenfunktion [440]. Die Datenlage zu sUmod, als nierenspezifischer Biomarker bei akuten und progredienten Nierenschädigungen, vergrößert sich zur Zeit sehr schnell, ohne dass sich aktuell schon eine endgültige Empfehlung abgeben lässt.

3 Klinisches Vorgehen

3.1 Klinisch-diagnostisches Vorgehen

Das klinische Vorgehen bei der Labordiagnostik akuter Nierenerkrankungen und chronisch progredienter Nierenerkrankungen umfasst folgende Schritte:

- Die Bestandsaufnahme der Nierenfunktion und Erkennen einer eingeschränkten Nierenfunktion anhand von Laborparametern in Blut/Serum und Urin
- Die Erfassung einer strukturellen Nierenschädigung
- Die Abgrenzung akuter von chronisch progredienten Nierenfunktionseinschränkungen und/ oder struktureller Schädigungen
- Die Erfassung einer rapid progressiven glomerulären Nierenerkrankung. Diese stellt einen nephrologischen Notfall dar mit hohem Risiko für Dialysepflichtigkeit einerseits und gesteigerter Mortalität andererseits. Das rechtzeitige Erkennen eines rapid progressiven glomerulären Nierenversagens ist sehr bedeutsam, da durch rechtzeitige Diagnosestellung und Therapie die Dialysepflichtigkeit i.d.R. verhindert und die Mortalität gesenkt werden kann.

158. Schlüsselfrage

Welche einzelnen Schritte sollen bei der Diagnostik akuter Nierenerkrankungen und progredienter Nierenerkrankungen erfolgen?

Empfehlung 158-1

Folgende Schritte des klinisch-diagnostischen Vorgehens sollen stufenweise erfolgen:

- Strukturiert erfragte Krankengeschichte (Anamnese)
- Systematische Erfassung des körperlichen Untersuchungsbefunds
- Labormedizinische Diagnostik:
 - Basisuntersuchungen (Blut/Serum und Urin)
 - Weiterführende Laboruntersuchungen (Blut/Serum und Urin)
- Weiterführende technische Untersuchungen (Ultraschall u. a.)
- Bedarfsweise nephrologische Konsiluntersuchung
- Bedarfsweise Indikation zur Nierenbiopsie, Haut, Knochenmark o.a.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

159. Schlüsselfrage

Welche anamnestischen Fragen sollten bei der Diagnostik akuter Nierenerkrankung und chronisch progredienter Nierenerkrankungen erhoben werden ?

Empfehlung 159-1

Folgende spezifischen Fragen und Themen in der Anamnese sollen erhoben werden:

Urin-Ausscheidung:

Auffälligkeiten bei der Miktion (Algurie, Pollakisurie, Hämaturie, Schäumen des Urins), Diuresemenge (entspricht diese der Trinkmenge ?), abnehmende Diurese: abrupter Diurese-Rückgang versus langsam abnehmende Urinausscheidung, Oligo-, Anurie; gesteigerte Diurese/Polyurie.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Allgemeinbefinden

Nierenerkrankungen verlaufen vor allem in den ersten Stadien weitgehend symptomarm. Spezifische Fragen zum Allgemeinbefinden umfassen: Belastbarkeit, Gewichtsverlauf bzw. -Abnahme, Inappetenz, oder Gewichtszunahme/Einlagerung von Ödemen, Luftnot als Hinweis auf pulmonale interstitielle Flüssigkeitseinlagerung, B-Symptome, GI-Symptome (bei Durchfall prärenale Schädigung möglich, urämische gastrointestinale Symptome im Spätstadium der Niereninsuffizienz).

Essentiell ist die Frage nach der laufenden Medikation, aber auch akut interkurrenter Medikamenteneinnahme wie NSAID. Medikamentöse Effekte an der Niere als toxische oder allergische Reaktion sind eine häufige Ursache für ein Nierenversagen [441,442].

Weitere Fragen sollen zielen auf eine mögliche arterielle Hypotension bzw. Kreislaufdepression (Medikamenteneinnahme, die blutdrucksenkend wirken, Volumenverlust über GI-Trakt oder Blutung, Schwitzen bei starker körperlicher Anstrengung).

Es sollen Angaben zum Auftreten familiärer Nierenerkrankungen anamnestisch erhoben werden.

Desweiteren sollen Angaben zur Komorbidität und Vorerkrankungen insbesondere bzgl. prädisponierender Risikofaktoren wie vorbekannter Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, onkologische, kardielle, rheumatologische Erkrankungen u. a. eingeholt werden [443].

Es sollen medizinische Prozeduren (Bildgebung mit Kontrastmittelexposition) oder Eingriffe (Interventionen, Operationen) erfragt werden, die eine Nierenschädigung mitverursachen können.

160. Schlüsselfrage

Welche spezifischen körperlichen Untersuchungsbefunde sollen bei der Diagnostik akuter Nierenerkrankungen und progredienter Nierenerkrankungen erhoben werden?

Empfehlung 160-1

Folgende Befunde sollen erhoben werden:

- Vitalparameter (RR, HF, Körpertemperatur, Atemfrequenz)
 - Eine arterielle Hypotension kann zur renalen Minderperfusion führen als mögliche Ursache einer Nierenfunktionsstörung
 - Eine arterielle Hypertonie tritt häufig auf als Folge des akuten Nierenversagens, insbesondere bei Hyperhydratation
- Beurteilung des Volumenstatus, sowohl intravaskulär als auch extravaskulär
 - Es sollen folgende Aspekte fokussiert werden:
 - Frage eines intravasalen Volumenmangels als Ursache der Niereninsuffizienz.
 - Liegen Ödeme vor in den abhängigen Partien (untere Extremitäten, bei liegenden Patienten sakral bzw. lumbal) bzw. Ergüsse (Pleura-, Perikarderguss) oder Aszites als Folge einer Nierenfunktionseinschränkung ?
- Beurteilung der Haut mit der Frage nach Exanthem(en), Petechien, Ulcera, als Hinweis auf das Vorliegen einer systemischen Erkrankung (Autoimmunerkrankung, allergische Reaktion, chronisch entzündliche Erkrankung, systemische Infektion).
- Beurteilung weiterer Autoimmunphänomene (Hinweise auf Poly-Arthritis, Skleritis, Uveitis, Chondritis, Chondropathie, syndromatischer Aspekt)
- Neurologische Untersuchung (Hinweise auf zentrale oder periphere Neuropathie; Hinweise auf Hirnnervenbeteiligung oder Vigilanzeinschränkungen bei Autoimmunerkrankungen).
- Kardielle Untersuchung (Vorhofflimmern, AV Blockierung, Hinweise auf Perikarditis/Perikarderguss, Hinweis auf Vitium, Zeichen der Herzinsuffizienz mit „Low-cardiac-output“ Syndrom).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

161. Schlüsselfrage

Welche labormedizinischen Untersuchungen sollen bei der Diagnostik akuter Nierenerkrankungen und progredienter Nierenerkrankungen erhoben werden?

Empfehlung 161-1

Folgende labormedizinischen Untersuchungen sollen erhoben werden:

- Die Basislaboruntersuchung aus dem Blut soll folgende Messgrößen erfassen: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Magnesium), venöser pH-Status; Bilirubin (gesamt), Albumin, Glukose, LDH, CK, CRP, Blutbild.
- Die Basis-Laboruntersuchung des Urins soll einen Harnstatus umfassen mit Bestimmung von: Spezifisches Gewicht, pH, Glukose, Ketonkörper, Gesamteiweiß (quantifiziert: g Eiweiß/g Krea), Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Kapitel 3.2 Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen, Kapitel 3.4 Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung) soll innerhalb von 24 Std. eine Kontrolle des Serumkreatinins, der Elektrolyte und des pH-Status erfolgen, auch in Abhängigkeit des klinischen- (z. B. Entwicklung der Diurese) und des Laborparameterverlaufs.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

162. Schlüsselfrage

Welche weiteren Laborparameter sollten zur Klärung der Ursache der akuten Nierenfunktionseinschränkung bzw. der strukturellen Nierenschädigung durchgeführt werden ?

Empfehlung 162-1

Wir empfehlen, dass die Durchführung folgender weiterführender Laborparameter veranlasst werden soll, um die Ursache eines akuten Nierenversagens zu klären:

Blut/Serum:

- Immunserologie (ANA, Anti-DNS-Doppelstrang-Antikörper, ANCA, C3- und C4-Komplement) zur Diagnostik von Autoimmunerkrankungen (siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen);
- Hämolyseparameter (LDH, Haptoglobin, Fragmentozyten i. Blutausschicht), ggf. ADAMTS13 Aktivität bei Thrombopenie und Hämolysezeichen mit V. a. HUS/TTP;
- monoklonale Gammopathie, Diagnostik bei V.a. B-Zell-Erkrankung/Paraproteinämie mit Kappa und Lambda Leichtketten i. Serum und Urin, Serumelektrophorese, Immunfixation;
- infektiologische Diagnostik bei Hinweisen auf eine lokale oder systemische Infektion (CRP; serologische Untersuchungen und mikrobiologische Tests (Kulturen), z. B. Hantavirus-Serologie; Hepatitis B/C-Serologie, HIV-Serologie, Endokarditis-Tests, Antistreptolysin-Titer, Quantiferon-Gold-Test, Tb-Kulturen, u. a.); Fokus-Suche;
- weitere Spezialdiagnostik wie ACE i. Serum und löslicher Interleukin 2-Rezeptor bei V.a. Sarkoidose (Querverweis auf Immunserologie).

Urin:

- Die weiterführende Diagnostik soll die Urinprotein-Quantifizierung (Angabe in Gramm Eiweiß pro Gramm Kreatinin) und deren Differenzierung (Nachweis von glomerulären Marker-Proteinen, Albumin und/oder IGG; α 1-Mikroglobulin als tubuläres Markerprotein) beinhalten.

- Bei signifikanter Proteinurie, insbesondere bei neu aufgetretener Proteinurie oder/und Erythrozyturie soll ein Urinsediment phasenkontrastmikroskopisch beurteilt werden (siehe Kapitel 1.1.3 Messgrößen im Urin (Teststreifen, Urinproteine) und 2.3 Hämaturie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

163. Schlüsselfrage

Welche weiterführenden Laborparameter sollen zur Abgrenzung einer akuten von einer chronisch progredienten Nierenerkrankung erfolgen? („CKD Speziallabor“)

Empfehlung 163-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter durchgeführt werden soll:

Blut/Serum:

- Kreatinin, eGFR, Vorgeschichte und Vor-Befunde (Kreatinin); ggf. (konfirmatorisch) Cystatin C–eGFR; venöse BGA;
- Serumelektrolyte (Na, K, Ca, P); Eisenstatus (Ferritin, Transferrin-Sättigung); Hb; Hkt; Erythrozytenzahl, MCV, MCH, MCHC, bei Anämie: Retikulozyten, Retikulozytenproduktionsindex, Anzahl hypochromer Erythrozyten (%); iPTH, 25-OH-Vitamin-D-Spiegel.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

164. Schlüsselfrage

Welche technischen Untersuchungen sollten bei der Diagnostik akuter Nierenerkrankungen und progredienter Nierenerkrankungen durchgeführt werden?

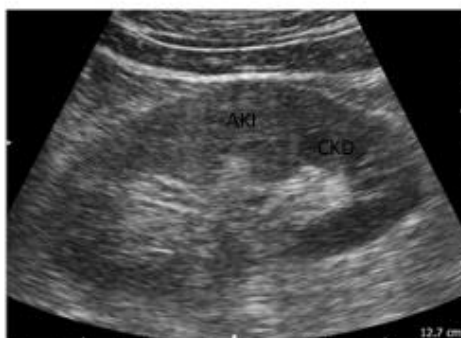
Empfehlung 164-1

Wir empfehlen, dass eine Sonographie der Nieren und der Blase inkl. Doppler- und Duplexsonographie durchgeführt werden soll (Abbildung 11).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 11: Akutes Nierenversagen mit beidseits vergrößerten Nieren in der Sonographie

Nierensonographie



AKI



CKD

Kommentar

Die Ultraschalluntersuchung des Retroperitonealraums („Nierensonografie“) hat einen wichtigen Stellenwert zur morphologischen Beurteilung der Nieren (Größe, Parenchym-Pyelon-Relation, Echogenität des Parenchyms, Obstruktion, Zysten, Konkremente, Kalzifizierungen) und der ableitenden Harnwege (Harnstau); die Doppler- und Duplexsonographie der renalen arteriellen und venösen Perfusion gibt weitere Aufschlüsse auf hämodynamische Ursachen einer Nierenfunktionsstörung.

Wichtig ist bei akuter Nierenfunktionseinschränkung der sonographische Ausschluss eines postrenalen Abflusshindernisses. Dies ist eine grundlegende Maßnahme in der Differenzialdiagnostik deren Ursachenklärung.

Wichtige Hinweise aus der Anamnese können hierbei u. a. die Angabe einer relativ abrupten Abnahme der Diurese bzw. Sistieren der Miktion sein. Diese anamnestischen Angaben sind jedoch nicht sehr verlässlich bzw. die erhaltene Diurese schließt eine postrenale Problematik nicht aus.

Die sonographische Beurteilung der Nieren kann geeignet sein, ein akutes Nierenversagen von einer chronisch progredienten Form zu unterscheiden [444]. Akute Nierenversagen sind eher mit vergrößerten und echodensen Nieren assoziiert.

165. Schlüsselfrage

Wann soll eine *Nephrologische Konsilvorstellung* erfolgen?

Empfehlung 165-1

Eine nephrologische konsiliarische Vorstellung des Patienten soll bei folgenden Konstellationen veranlasst werden:

- bei akuter Nierenfunktionseinschränkung, insbesondere bei den höheren Stadien des akuten Nierenversagens 2 und 3.
- bei intrarenalem Nierenversagen, d.h. bei spezifischen glomerulären oder tubulointerstitieller Ursachen wie Glomerulonephritis, Interstit. Nephritis, Vaskulitis, Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen, akuter Kristallnephropathie, „cast“-Nephropathie, renalen Mikrothrombosen, etc.
- bei progredienter Nierenschädigung mit schneller Abnahme der eGFR (≥ 5 ml/min/Jahr) unklarer Ursache
- bei schwerem Nierenversagen mit Indikation zur Nierenersatztherapie soll der Nephrologie, auch im Sinne der individualisierten Dialyseverordnung eingebunden werden [445].
- bei rapid progressiver Glomerulonephritis (RPGN), dem klassischen „nephrologischen Notfall“, mit rasch ansteigendem Serum-Kreatinin, entsprechend einem raschen Verlust der Nierenfunktion, soll eine zeitnahe nephrologische Expertise zur fachspezifischen Diagnostik, Indikation zur Nierenbiopsie und Therapieplanung einbezogen werden.
- bei signifikanter glomerulärer Proteinurie und/oder (aktivem) nephritischem Sediment, und/oder Nierenfunktionseinschränkung bzw. Auffälligkeiten des Urinstatus bei Autoimmunerkrankungen oder Systemerkrankungen mit V.a. renale Beteiligung.

Weiterführende technische Untersuchungen wie CT, MRT, Durchführung einer Isotopen-Clearance, Nierenszintigraphie, oder eine molekulargenetische Untersuchung (abgesehen der Nierenbiopsie) sollen fallbezogen und von der jeweiligen Fragestellung abhängig erfolgen..

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

166. Schlüsselfrage

Wann sollte eine Indikation zur Nierenbiopsie gestellt werden?

Empfehlung 166-1

Zur Frage nach der Indikation und Durchführung einer Nierenbiopsie soll ein Nephrologe eingebunden werden.

Mögliche Indikationen für eine Nierenbiopsie sind:

- nephritisches Harnsediment bzw. Bild eines nephritisches Syndroms, V.a. glomeruläre Nierenerkrankung (Glomerulonephritis), Vaskulitis, glomeruläre Proteinurie, nephrotisches Syndrom; akute interstitielle (Steroid-resistente) Nephritis
- Systemerkrankungen mit V.a. renaler Beteiligung. Bei akuter Nierenfunktionseinschränkung, die sich unter Ausschöpfung der labormedizinischen und bildgebenden Verfahren unter Einbindung eines Nephrologen nicht ursächlich klären lässt.
- Auch bei nosokomialen ANV auf der Intensivstation kann eine Nierenbiopsie sowohl für die Ursachenklärung als auch in der prognostischen Abschätzung hilfreich sein. [446]. Hierbei soll ein Nephrologe in die Indikation und Durchführung eingebunden sein.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Tabelle 24: Diagnostische Parameter zur Abklärung einer akuten Nierenfunktionseinschränkung, der Ursachen und zur Abgrenzung einer akuten von einer chronisch-progredienten Nierenerkrankung [447]

	Akut	Chronisch
Nierenfunktion	Kreatinin, eGFR (CKD-EPI) Diurese, gegebenenfalls Kontrolle nach 24 h Venöse BGA Serumelektrolyte (Na, K, Cl, Ca, P)	Kreatinin, eGFR (CKD-EPI) Vorgeschichte und Vor-Befunde (Kreatinin) Ggf. Cystatin C-eGFR (zur Konfirmation) Venöse BGA Serumelektrolyte (Na, K, Ca, P)
Strukturelle Nierenschädigung	Kreatinin, eGFR, Urin- Streifentest, Proteinurie–quantifizierung und –differenzierung (Gesamtweissauscheidung/g Krea und Albuminurie g/Krea) Urinsediment, Albuminurie/ Proteinurie	Kreatinin, eGFR, ggf. konfirmatorisch Cystatin C-eGFR, Urin- Streifentest, Proteinuriequantifizierung und -differenzierung (Gesamtweissauscheidung/g Krea und Albuminurie/g Kreatinin)
Abgrenzung akut/ chronisch	Spricht für akut: Normalbefunde für Hb, Ery, Hkt, MCV, MCH, MCHC Retikulozyten (und –produktionsindex) Normalbefunde für Ca, PO ₄ Eisenstatus (Ferritin, Transferrin-Sättigung) iPTH normal	Spricht für chronisch: Hb↓, Ery↓, Hkt↓, MCV↓, MCH↓, MCHC↓ Retikulozyten ↓(und –Produktionsindex↓) Ca↓, PO ₄ ↑ Eisenstatus (Ferritin, Transferrin-Sättigung) iPTH↑

3.2 Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen

3.2.1 Hintergrund

Das akute Nierenversagen (ANV) ist ein klinisches Syndrom, das sowohl bei spezifischer renaler Schädigung bzw. Erkrankung, aber auch im Kontext verschiedener anderer Krankheitsbilder (wie Sepsis, kardiorenalem Syndrom, Kreislaufdepression, Gerinnungsstörungen u.v.a.) auftreten kann [448].

Der Terminus ANV, im Englischen „acute kidney injury“ (AKI) definiert sowohl die Nierengewebsschädigung als auch die renale Funktionseinschränkung oder eine Kombination aus beidem [449].

Dagegen basieren die Diagnosekriterien für das ANV nur auf den „Funktionsparametern“ Serumkreatinin *und* auf dem Volumen der Urinausscheidung (polyurisches ANV, Oligurie, Anurie) [449,450].

Die Konstellation des ANV kann hierbei von einem asymptomatischen lediglich labormedizinischen Befund bis hin zu lebensbedrohlichen symptomatischen Komplikationen durch Hyperhydratation, schwerer Entgleisung der Elektrolyte und des Säure-Basenhaushalts und Urämie reichen.

Das ANV ist potentiell behandelbar und potentiell reversibel

Das ANV ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens und mit erhöhter Mortalität assoziiert [446,451,452].

Derzeit ist die „internationale Leitlinie“ zum ANV (KDIGO-AKI-Guideline) von 2012 für die Definition und Stadieneinteilung, aktuell allerdings nicht unwidersprochen, „state of the art“ [453,454].

In der neu überarbeiteten Nomenklatur wurde 2020 der Begriff „AKD“ (=acute kidney diseases and disorders), also: akute Nierenerkrankungen („AKD“) und -störungen („AKI“), entwickelt. Kriterien für AKD umfassen folgende Befunde:

Marker für das Vorliegen einer Nierenschädigung oder eine GFR-Reduktion < 60 ml/min per $1,73$ qm über ≤ 3 Monate [455].

3.2.2 Definition und Stadieneinteilung

Die Definition der akuten Nierenschädigung (AKI) erfolgt entsprechend KDIGO, wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt [453]:

- Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($> 26,5$ μ mol/l) innerhalb von 48 Stunden; oder
- Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 1,5$ fach des bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen; oder
- Abfall der Urinausscheidung auf $\leq 0,5$ ml/kg Körpergewicht pro h über mindestens 6 Stunden

Die AKI-Stadien-Einteilung erfolgt nach folgenden KDIGO-Kriterien:

Tabelle 25: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung

Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg des Ausgangswert $\geq 1,5 - 1,8$ fach oder um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)	$< 0,5$ ml/kg Körpergewicht (KG) pro h für 6-12h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg KG pro h für ≥ 12 h
3	Anstieg auf das 3,0-fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder, bei Patienten < 18 Jahre, die Abnahme der eGFR < 35 ml/min per 1,73 qm	$< 0,3$ ml/kg KG pro h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

ANV Akutes Nierenversagen, **KG** Körpergewicht

Bezüglich des Schweregrades und Verlaufs erfolgt die Unterteilung in

- Akuter Nierenschaden: Dauer bis zu 1 Woche
- Akute Nierenkrankheit: Dauer bis zu 3 Monaten
- Chronische Nierenkrankheit: Dauer ≥ 3 Monate.

Eine Ursachenklärung der akuten Nierenschädigung soll, wenn immer möglich, angestrebt werden.

3.2.3 Präsentation und Symptome

Tabelle 26: Mögliche klinische Präsentation und Symptome bei akutem Nierenversagen

Organsystem / System	Charakteristische Ausprägung
Kreislauf	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie als Folge des ANV und/ oder Hyperhydratation • Hypotonie bei Schockformen, Sepsis, Blutungen, Traumata, Verbrennungen • Herzrhythmusstörungen, insbes. bei Elektrolytstörungen
Volumenstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Zeichen der Hyperhydratation; Ödeme der abhängigen Partien • Dyspnoe, pulmonale Stauung, Lungenödem • Exsikkose-Zeichen bei prärenal bedingtem Nierenversagen (schlitzförmige V.cava, weiche Bulbi, Hautfalten)
Miktion; Diurese und Gewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Oligurie; Anurie; Polyurie • Gewichtszunahme durch Ödeme • Harnverhalt bei postrenalem Nierenversagen • Mikro- Makro-Hämaturie; dunkler, trüber oder schäumender Urin; • Algurie; Dysurie, Pollakisurie, bei interstitieller Nephritis und GFR Abfall u.U. Polyurie (polyurisches ANV)
Hautsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Blässe bei Anämie • Juckreiz, Exkoriationen,

Organsystem / System	Charakteristische Ausprägung
Autoimmunologische Phänomene	<ul style="list-style-type: none"> • Exanthem; Pupura, Petechien; Livedo (reticularis) • Arthritis, Serositis, Polyserositis, muskuloskeletale Symptomatik • Augensymptome – Skleritis, Episkleritis, Uveitis u. a. • HNO-Symptome – Sinusitis, Rhinitis; Otitis; Granulome; Poly-chondritis; chondro/osteodestruktive Läsionen im HNO-Bereich • Lungensymptome: Dyspnoe; Lungenblutungen, pulmonale Infiltrate, Rundherde, Granulome • Neurologische Symptome: Hirnnervensymptome; kognitive, psychische Symptome; Kopfschmerzen, Schwindel • Enzephalopathie; Delir, Stupor, Konvulsionen
Allgemeinsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen im „Nierenlager“ • AZ-Minderung, Appetitverlust, Erbrechen, Foetor ex ore, • Schwäche
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperventilation; Kussmaul'sche-Atmung , • Hypoventilation bei Urämie
Urämie-Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Fibrillationen, • Hämorrhagien, Perikarditis, Ergüsse, Hypertonie, Oligo/Anurie • Dyspnoe („fluid lung“, Krampfanfälle, Koma

167. Schlüsselfrage

Welche Parameter sind für die Diagnosestellung einer akuten Nierenfunktionseinschränkung geeignet?

Empfehlung 167-1

Wir empfehlen, dass die labormedizinische Bestimmung des Kreatinins im Plasma/Serum und der eGFR nach der CKD-EPI-Formel bei V.a. eine akute Nierenschädigung erfolgen soll. Ist der Kreatininwert im Serum/Plasma erhöht, so soll dieser nach 24 Std. und 48 Std. erneut kontrolliert werden.

Wir empfehlen, dass die Urinausscheidung protokolliert und eine Zwischenbilanzierung mit Angabe des Harnvolumens über wenigstens 6 Std. erhoben werden sollen. Bei reduzierter Urinausscheidung bzw. weiterer Abnahme der Diurese (Oligo-Anurie) soll eine Messung der Urinausscheidung mindestens über 24 h erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

168. Schlüsselfrage

Wie häufig sollen labordiagnostische Kontrollen zur Überwachung eines Patienten mit akuter Nierenfunktionseinschränkung im weiteren Verlauf erfolgen?

Empfehlung 168-1

Wir empfehlen, dass in Abhängigkeit des individuellen Risikos und des klinischen Verlaufs insbesondere bei Entwicklung einer Oligo-Anurie, die Bestimmung der Nierenfunktionsparameter zunächst täglich fortgesetzt werden soll.

Da sich auch nach Restitution der akuten Nierenfunktionseinschränkung das Risiko einer sich entwickelnden chronisch (progredienten) Niereninsuffizienz erhöht, soll nach drei Monaten eine erneute Kontrolle von Kreatinins im Serum/Plasma (eGFR) und ein Streifentest in einer Harnprobe erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

169. Schlüsselfrage

Welche labordiagnostischen Messgrößen sind bei V.a. ein akutes Nierenversagen (ANV, akute Funktionseinschränkung bzw. strukturelle Nierenschädigung, „AKI“, „AKD“) geeignet?

Empfehlung 169-1

Wir empfehlen, dass die folgenden labordiagnostischen Untersuchungen durchgeführt werden sollen:

- Die Bestimmung von Kreatinin und Cystatin C (ggf. Harnstoff) im Plasma/Serum, Elektrolyte (Na, K, Ca, Phosphat) sowie die Erhebung des pH-Status im venösen Blut. Besteht eine metabolische Azidose so sollte die Anionenlücke bestimmt werden, um die Ursache der Azidose besser eingrenzen zu können.
- Die Erhebung eines Harnstatus (spez. Gewicht, pH, Untersuchung auf Glucosurie, Ketonurie, Proteinurie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Nitrit) sowie bei auffälligen Befunden, insbesondere Erythrozyturie, die Durchführung eines Urinsediments.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

170. Schlüsselfrage

Welche technischen Untersuchungen sind zu empfehlen, um mögliche auslösende Ursachen der akuten Nierenfunktionseinschränkung zu erkennen bzw. auszuschließen?

Empfehlung 170-1

Wir empfehlen, dass eine Sonographie des Retroperitonealraums („Nierensonografie“, große Gefäße) mit Doppler- und duplexsonographischer Messung der renalen Durchblutung sowie eine Sonographie der ableitenden Harnwege erfolgen soll, sowohl zum Nachweis bzw. Ausschluss einer postrenalen Ursache (Aufstau) als mögliche Ursache der akuten Nierenfunktionseinschränkung, als auch zur Beurteilung der Nierenmorphologie und deren arteriellen und venösen Perfusion.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

171. Schlüsselfrage

Welche labordiagnostischen Untersuchungen sind zur Differenzierung der Ursachen einer akuten Nierenfunktionseinschränkung erforderlich?

Empfehlung 171-1

Wir empfehlen, dass zur differentialdiagnostischen Klärung bei jedem Patienten mit AKI neben Kreatinin und Harnstoff im Serum/Plasma folgende Messgrößen bestimmt werden sollen (Tabelle 27):

- Calcium, Phosphat, Magnesium, LDH, Gesamteiweiß, Albumin, Glucose, Bilirubin, CRP, CK, venöse Blutgasanalyse, Differential-Blutbild.
- Chlorid und die Ermittlung der Anionenlücke soll bei Vorliegen einer metabolischen Azidose erfolgen (siehe Kapitel 3.5.1 Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat) und 3.5.2 Störungen des Säure-Basenhaushalts). Eine Hypokaliämie ($K^+ < 3,5$ mmol/L) kann auf eine tubuläre Dysfunktion mit renalem Kaliumverlust hinweisen. Eine Hyperkaliämie ($K^+ > 5,5$ mmol/l) kann als Folge einer schweren akuten Nierenfunktionseinschränkung (& GI-Blutung) auftreten. Hyperkalzämie, findet sich nicht selten bei B-Zell-Erkrankungen (Myelom) die zum hyperkalzämischen ANV führen. Eine Hypophosphatämie kann auch Folge des akuten Nierenversagens sein. Hyperphosphatämie in Kombination mit Hypokalzämie ist eher häufig bei höhergradiger chronischer Niereninsuffizienz. Somit sollte die Bestimmung von Serum/Plasma-Kalzium und Phosphat erfolgen, um akute von chronischen Nierenfunktionseinschränkungen abzugrenzen.
- Bei positivem Nachweis einer signifikanten Erythrozyturien ($> 3-5$ Ery pro Gesichtsfeld) und/oder Proteinurie soll ein Urinsediment mit einem Phasenkontrastmikroskopie durchgeführt werden.

- Bei Nachweis eines nephritischen Sediments mit positivem Nachweis einer signifikanten Akanthozyturie, Proteinurie und Zylindurie sollen ergänzend autoimmunologische Marker bestimmt werden: orientierend antinukleäre Antikörper (ANA), ggf. Doppelstrang-DNS-Antikörper (Anti-ds-DNA-AK), c- / p-ANCA, Komplementfaktoren C-3, C-4, anti-GBM Antikörper.
- Bei jedem Patienten mit AKI oder AKD soll eine Quantifizierung und Differenzierung der Proteinurie (mit Bestimmung von Gesamt-Protein, Albumin und Kreatinin im Urin) erfolgen. Die Ratio Urin-Protein/Urin-Kreatinin korreliert mit der 24-h Proteinurie und liefert diagnostische Kriterien eines Nephrotischen Syndroms (> 3,5 g pro Tag).
- Eine neu aufgetretene glomeruläre Proteinurie bei AKI sollte veranlassen ergänzend autoimmunserologische Analysen zu erheben (siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen).
- Bei glomerulärer Proteinurie (> 3 gr/Kreatinin) soll bei V.a. Amyloidose eine Biopsie (Unterhautfettgewebe, Niere) zum Nachweis von Amyloid ebenso wie ggf. eine molekulargenetische Charakterisierung des Amyloids erfolgen. Hierzu soll ein nephrologischer Konsiliarier hinzugezogen werden.
- Bei Nachweis einer sog. Proteinlücke (Differenz zwischen Gesamteiweiß-Ausscheidung quantitativ und der Menge an glomerulären und tubulären Proteinurie) ist an eine Paraproteinurie bzw. Paraproteinämie zu denken. Wir empfehlen die Durchführung einer Serumelektrophorese, die der freien Leichtketten Kappa und Lambda sowie einer Immunfixation im Serum. Ergeben sich positive Befunde, soll ein hämato-onkologisches Konsil eingeholt werden.
- Wir empfehlen, dass bei Hinweisen auf eine Systemerkrankung mit klinischen Symptomen (siehe Tabelle 26) eine weiterführende immunserologische Diagnostik (siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen) erfolgen soll.
- Wir empfehlen, dass bei Nierenfunktionseinschränkung und gleichzeitig vorliegender Thrombopenie und Hämolysezeichen die Bestimmung auf Fragmentozyten (Schistozyten) im peripheren Blutaussstrich ggf. weiterführende Labortests im Sinne eines hämolytisch-urämischen Syndroms (ADAMTS 13) [456] erfolgen soll (siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen)
- Bei zunächst unklarer Ursache eines Nierenversagens soll ein Nephrologe konsiliarisch hinzugezogen werden, auch für die Indikationsstellung zur Nierenbiopsie, um auslösende Ursachen (Glomerulonephritiden; interstitielle Nephritiden, Systemerkrankungen, Nephrotoxine, Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden, Embolien/Thrombosen, Tumore etc.) differentialdiagnostisch schnell zu erfassen und zu behandeln.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 27: Labormedizinische Diagnostik bei Akutem Nierenversagen (ANV, AKI, AKD)

Labordiagnostische Parameter aus dem Blut	<p>Basis: Krea, Harnstoff, Harnsäure (optional), Elektrolyte (Na, K, Ca, P), venöser pH-Status Bilirubin, Albumin, Glucose, LDH, CK, CRP Blutbild (Diff.BB)</p> <p>Weiterführende Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorid und Bestimmung der Anionenlücke • Immunserologie: ANA, Anti-ds-DNS-AK, ANCA, C3 und C4-Komplement • Hämolyse-Parameter: Haptoglobin; Fragmentozyten im Blutaussstrich • ggf. ADAMTS-13 und AK gegen ADAMTS-13. • Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum, Immunfixation • ggf. ACE i.S./P, lösl. Interleukin 2-Rezeptor
--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Labordiagnostische Parameter aus dem Urin

Basis: Urinstatus mit:
Spezifisches Gewicht, pH, Glucose, Ketonkörper, Protein, Leuko, Ery, Nitrit

Weiterführende Diagnostik:
Quantifizierung und Differenzierung der Proteinurie
Urinsediment (mithilfe der Phasenkontrastmikroskopie)

172. Schlüsselfrage

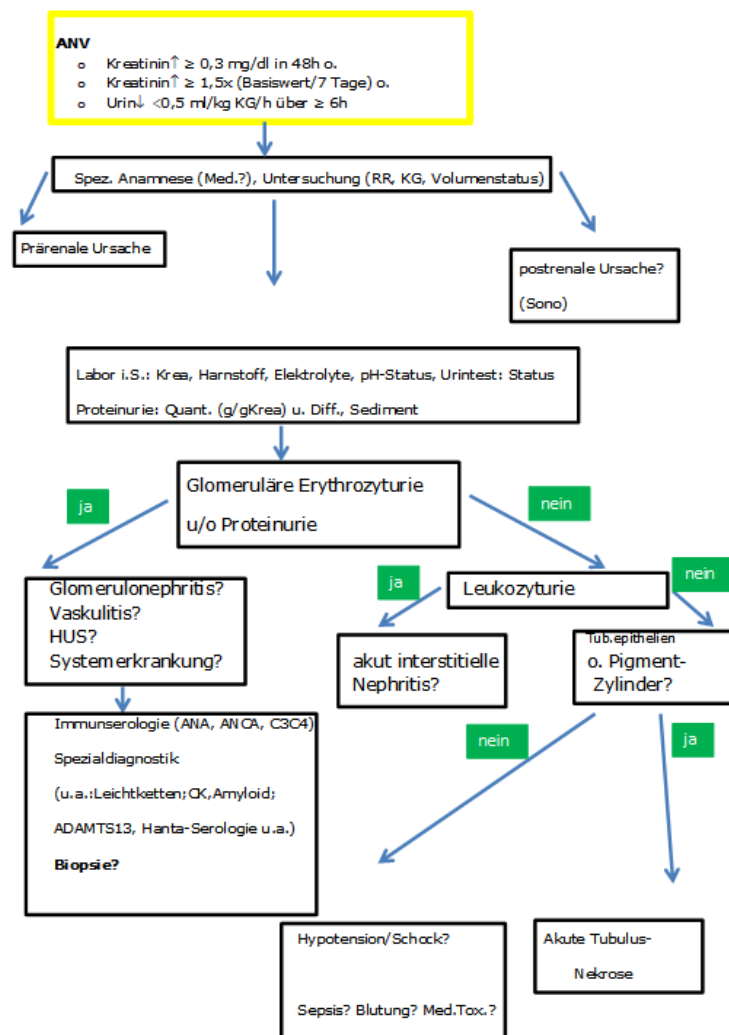
Sollten neue Biomarker sinnvoll zur verbesserten Diagnostik bei akutem Nierenversagen empfohlen werden?

Empfehlung 172-1

Wir empfehlen, dass in der klinischen Routineversorgung von Patienten mit AKI neuere Biomarkern derzeit noch nicht routinemäßig bestimmt werden sollen, da nach aktuellem Wissensstand noch keine abschließenden und robusten Erkenntnisse vorliegen. Die labormedizinische Bestimmung neuerer Biomarker sollte im Rahmen von Studien erfolgen und hinsichtlich ihrer frühdiagnostischen und prognostischen Aussagekraft hin weiter validiert werden, bevor eine klinische Routineanwendung erkennbar wird. (siehe Kapitel 2.6 Biomarker).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 12: Klinisch-diagnostisches Vorgehen bei akuter Nierenfunktionseinschränkung (ANV, AKI, AKD)



Kommentar

Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass SARS-Cov-2 (auch) einen renalen Tropismus aufweist; u. a. werden Nierengefäße und tubuläre Epithelien kolonisiert [17]. Eine renale Beteiligung (Covid-19 assoziierte Nephritis), die bei stationären Patienten um 32% liegt und häufig mit ANV verbunden ist, zeigt sich in auffälligen Urinbefunden mit Erythrozyturie, Leukozyturie und Albuminurie [457]. Man geht davon aus, dass der Nachweis von Parametern im Urin und Blut, wie Albumin mit Hypalbuminämie, den Verlauf und Schweregrad einer Covid-19 Erkrankung vorhersagen könnten.

173. Schlüsselfrage

Welche Parameter sollen bei einer Erkrankung wie Covid-19 mit dem Risiko für ein sog. „Capillary Leak Syndrom“ durchgeführt werden?

Empfehlung 173-1

Wir empfehlen, dass bei nachgewiesener Covid-19 Erkrankung folgende Parameter aus Urin und Blut täglich kontrolliert werden sollen:

- Albumin i.U., sofern positiv, dann quantifiziert (mg/g Krea), Erythrozyturie, Leukozyturie
- Kreatinin i.S. (eGFR), Albumin i. S.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

3.3 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)

Die rasch oder Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) ist eine akute Erkrankung unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese [458]. Sie stellt einen nephrologischen Notfall dar [459,460], der

- ohne Therapie zu einem raschen Nierenfunktionsverlust und Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz innerhalb von Tagen bis Wochen führen kann oder auch
- mit vital bedrohlichen Komplikationen mit schwerwiegenden pulmonalen, kardialen oder cerebrovaskulären Ereignissen einhergehen kann,
- durch rechtzeitige Immunsuppression jedoch behandelt werden kann, so dass Aussicht besteht, dass sich die Nierenfunktion wieder erholt.

Bezüglich der morphologischen, lichtmikroskopischen Manifestationen der unterschiedlichen Formen der RPGN werden prinzipiell folgende Varianten unterschieden:

- lineare Ablagerungen von Immunglobulin G entlang der glomerulären Basalmembran.
- granuläre Ablagerungen von Immunglobulindepots und Komplement-Komponenten.
- kein Nachweis der Ablagerung von Immunglobulinen oder Komplement (als sog. pauciimmune Form) [461].

In der Nierenbiopsie zeigt das pathohistologische Bild eine nekrotisierende oder extrakapillär proliferierende Glomerulonephritis mit Halbmondbildung (engl. „*crescentic glomerulonephritis*“).

Tabelle 28: RPGN - Klinische Präsentation und Symptome

Allgemeinsymptome	Leistungsminderung, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Inappetenz
Fieber	Nicht obligat
Urin	Dysurie; Oligo-Anurie, Makro-Mikrohämaturie, aktives Harnsediment, schäumender Urin
Kreatinin, Cystatin C	Erhöhung und weiter progredienter (täglich) Anstieg
Schmerzen	Arthralgien, Polyarthritiden, Myalgien, evtl. Druckschmerz im Bereich der Nierenregion
Hautsymptome	Purpura, Petechien, Raynaud-Symptomatik, Livedo racemosa, Granulome, Osler´sche Knötchen, trophische Nagelstörungen, Hautnekrosen, Ulcerationen (auch enoral; nasal)
Augensymptome	(Epi-)Skleritis, Konjunktivitis, Uveitis, Hypopyon, Augenmotilitätsstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen/ausfälle
HNO-Symptome	Blutiges Nasensekret, Sinusitis, Rhinitis, Parotisschwellung, Otitis, Polychondritis (u. a. Nase, Ohrmuschel), NNH (Mucosaschwellung, Flüssigkeitsspiegel); NNH/Septumdestruktionen
Neurologie u/o Psyche	Hirnnervenstörung; (Poly-)Neuropathie; kognitive Störungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit
Wassereinlagerungen	Gewichtszunahme: Ödeme: Lider, Gesicht, untere Extremitäten, prätibial, abhängige Partien, Halsvenenstauung, Lungenstauung-/Ödem, Serositis, Polyserositis
Herz	kardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen; AV-Block, Galopprrhythmus, VH-Flimmern, Perikarditis, Pericarderguss
arterielle Hypertonie	Palpitationen, Kopfschmerzen, neurologische Symptome, Flush

174. Schlüsselfrage

Welche klinischen Untersuchungen sollten bei Verdacht auf eine rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) im Vordergrund stehen ?

Empfehlung 174-1

Wir empfehlen, dass folgende klinische Messgrößen und Untersuchungen erhoben werden sollen:

- Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz; eine arterielle Hypertonie findet sich regelhaft;
- Untersuchung der Haut auf Vorliegen von Effloreszenzen, die auf eine Autoimmunerkrankung bzw. Systemerkrankung hinweisen (Purpura, Petechien, Ulcerationen, Exantheme, Veränderungen von Nagel oder Knorpel, Granulome, Osler „spots“); Hautbiopsie, „Skin-Spector“.
- Erhebung des Volumen-Status: Vorliegen von Ödemen (Lidödeme, abhängige Partien: Knöchel, prätibial, sakral);
- Zeichen der Volumenüberladung (Rö-Thorax, CT: Lungenstauung, DD: Lungenblutungen, Herzinsuffizienzzeichen, pulmonale Umverteilung, Halsvenenstauung), Serositis, Pericarderguss;
- Untersuchung des zentralen und peripheren Nervensystems (Hirnnervenfunktion, Tests auf Polyneuropathie, Bildgebung, Ausschluß zerebrale Hämorrhagie, Granulome);
- HNO Diagnostik , d.h. Mund, Hals, Nase, Rachen, äußeres Ohr (Granulome, Ulcerationen, Parotis-Schwellung); Rhino-, Oto-, Laryngoskopie, Biopsie, Geruchs-, Geschmacksprüfung
- Ophthalmologische Diagnostik: Perimetrie, Spaltlampe, Augenhintergrund, OCT, Ultraschall

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

175. Schlüsselfrage

Welche Laborparameter sollen bei Patienten mit V.a. eine RPGN durchgeführt werden ?

Empfehlung 175-1

Wir empfehlen, dass bei Verdacht auf eine rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) folgende Labor Standardmessgrößen aus dem Blut/Plasma/Serum bestimmt werden sollen:

- Laboruntersuchungen aus dem Blut:
 - Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure). Bei erhöhtem Serum Kreatinin soll dessen Kontrolle nach 24 h erfolgen
 - Plasma/Serumelektrolyte (Na, K, Ca (Gesamt-Ca und ionisiertes Calcium))
 - venöser pH-Status.
- Leber- und Cholestaseparameter (Bilirubin, GOT = AST, GPT = ALT, GGT, AP)
- LDH und weitere Hämolyseparameter: Haptoglobin, indirektes Bilirubin
Bei positiven Hinweisen auf Hämolyse soll nach Fragmentozyten = Schistozysten im Blutausschlag gefahndet werden.
- Blutbild und Differential-Blutbild (Anämie? - Hämolyse? Thrombozytopenie? - DD: Hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP, Leukozytose? Leukopenie?)
- Entzündungs-Parameter: CRP, ggf. Procalcitonin, Interleukin 6

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Tabelle 29: Serologische Diagnostik bei V.a. RPGN

Antinukleäre Antikörper (ANA)	Systemischer Lupus Erythematoses, Kollagenosen Overlap-Syndrome (Mischkollagenosen)
Anti-dsDNS-Antikörper	Systemischer Lupus Erythematoses
Anti-GBM-Antikörper	Anti-GBM-Nephritis, pulmonale Syndrome, klassisches Goodpasture Syndrom
Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper c-ANCA, Antikörper gegen Proteinase-3 p-ANCA, Antikörper gegen Myeloperoxidase	Granulomatose mit Polyangiitis Mikroskopische Polyangiitis
Komplement C3, C4	SLE, membranproliferative Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie, postinfektiöse Glomerulonephritis mit rapid progressivem Verlauf
Kryoglobuline	Kollagenosen Lymphome Hepatitis C Kryoglobulinämische Vaskulitis
ADAMTS13-Aktivität (Genetisch bedingt HUS/TTP), Antikörper gegen ADAMTS 13 (erworbene TTP/HUS)	HUS, TTP TMA
Antistreptolysin-Titer	Poststreptokokken-Glomerulonephritis mit rapid progressivem Verlauf

- **Labormedizinische Untersuchungen aus einer Harnprobe:**

Wir empfehlen, dass bei V.a. RPGN in einer Harnprobe untersucht werden soll: spez. Gewicht, pH, Glucose, Ketonkörper, Protein, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit. Bei Patienten mit V.a. eine RPGN und/oder positivem Nachweis von Proteinurie und/oder Erythrozyturie soll ein Urinsedi-

ment zum Nachweis oder Ausschluss dysmorpher Erythrozyten, Akanthozyten oder Zell-Zylindern phasenkontrastmikroskopisch analysiert werden. Eine Proteinurie soll quantifiziert und differenziert werden (siehe Kapitel 1.1.3 Messgrößen im Urin (Teststreifen, Urinproteine).

176. Schlüsselfrage

Welche weiterführenden technischen Untersuchungen sind indiziert zur Diagnostik bei V.a. RPGN?

Empfehlung 176-1

Aufgrund der verschiedenen Ätiologie und komplexen Diagnosestellung der RPGN mit variablem Organbefall und klinischen Symptomen sollen folgende Analysen/Veranlassungen erfolgen:

- Nierensonographie, Frage Nierengröße und –Morphologie, arterielle und venöse Perfusion
- Röntgen-Thorax, mit Suche nach aktiven Infiltraten, Blutungen, Rundherden (Granulomen)
- Lungenfunktion, ggf.mit Diffusionsmessung (interstitielle Pneumonie?)
- Neurostatus, Frage nach Hirnnervenbeteiligung, ggf. weiterführende Bildgebung des ZNS (cMRT, CT), Untersuchung des peripheren Nervensystems (Lähmungen? Polyneuropathie?)
- Sonographie des Abdomens und des Retroperitonealraums, Schnittbildverfahren, UKG
- HNO-Konsil (Granulome? Nekrosen ?, NNH Spiegelbildung ?, Mucotympanon ?)
- Augenärztliche Untersuchung (Iridocyclitis? Retinitis ?, Uveitis ? Exsudate)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

177. Schlüsselfrage

Welche weiterführenden nephrologischen Untersuchungen sollen bei klinischem Verdacht auf eine RPGN erfolgen?

Empfehlung 177-1

Wir empfehlen, dass

- Bei rasch progredientem Nierenversagen und Vorliegen eines nephritischen Sediments, und/oder Vorliegen seropositiver Autoimmunmarker soll möglichst umgehend eine **Nierenbiopsie** zur Diagnosestellung und Planung der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden [462].
- Hierzu soll eine nephrologische Konsilvorstellung und Mitbehandlung erfolgen.
- Relative und absolute Kontraindikationen einer Nierenbiopsie sollen beachtet werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Die rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) ist nicht selten Teil eines „pulmorenales Syndroms“ mit pulmonaler und renaler Vaskulitis (Rundherde, intrapulmonale Blutungen, Haemoptysen), vergesellschaftet mit einer extrakapillär-proliferativen Glomerulonephritis. Häufige Ursachen sind ANCA-assoziierte Vaskulitiden, ein systemischer Lupus erythematodes, weniger ein klassisches „Goodpasture-Syndrom“. Regelmäßig handelt es sich um internistische Notfälle, die eine interdisziplinäre nephrologische, immunonologische/rheumatologische Expertise veranlassen sollen. [144].

Desweiteren sollte beachtet werden, dass nephrologische Krankheitsbildern vorkommen, die klinisch ebenfalls als „rapid-progressiv“ imponieren und histologisch mit extrakapillär-proliferativer Glomerulonephritis einhergehen können, wie z. B. die postinfektiöse Glomerulonephritis, oder die IgA-Nephritis. Bei begleitenden Erkrankungen, wie z. B. einer Pneumonie, kann bei diesen Erkrankungen eine pulmorenale Symptomatik vorliegen, die einem „echten“ *pulmorenalen Syndrom* (im engeren Sinne) ähnlich ist [463]. Die Differenzierung erfolgt über Autoantikörperdiagnostik, Histologie (Nierenbiopsie), infektiologische Diagnostik inkl. lokaler Organdiagnostik (z. B. bronchoalveolärer Lavage). In diesen Fällen soll eine nephrologische Expertise in die Diagnostik und Therapie eingebunden werden.

3.4 Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung

3.4.1 Definition

Eine chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) bezeichnet eine Störung der Nierenfunktion und Gewebsstruktur, die länger als 3 Monate besteht, Auswirkungen auf die Gesundheit hat und

- eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min pro 1,73 m² vorliegt (bei Kindern und älteren Menschen gelten andere Grenzwerte) oder
- eine Albuminurie (AER ≥ 30mg/24h; ACR ≥ 30mg/g) besteht
- Elektrolyt-Störungen vorliegen, die u.a. auf eine tubuläre Dysfunktion zurückzuführen sind
- morphologische und/oder strukturelle Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik oder Histopathologie vorliegen
- der V.a. eine (langsam progrediente) Transplantatdysfunktion besteht [453]

Die Klassifikation der CKD erfolgt nach Empfehlung der „KDIGO-Guideline“ von 2012 basierend auf der CGA-Kategorie (C: „Cause“, G: GFR, A: Albuminurie) (Abbildung 13, [453]).

Abbildung 13: Klassifikation der CKD und Zusammenhang zwischen GFR sowie Albuminurie und Prognose einer Nierenerkrankung (<https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management>) [453]

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

3.4.2 Evaluation

Bei Nachweis einer reduzierten GFR < 60 ml/min pro $1,73$ m² und/oder positiven Markern für eine strukturelle Nierenschädigung (siehe Kapitel 2.1 Kreatinin, Cystatin C und GFR; 2.2 Proteinurie; 2.3 Hämaturie und 2.4 Leukozyturie) ist zu prüfen, ob die Funktions-u/o Strukturstörung länger als 3 Monate besteht. Hierbei sollen Anamnese und Vorbefunde einbezogen werden [464,465].

Sofern die Dauer der Erkrankung unklar ist, oder < 3 Monate besteht, ist zu klären, ob eine akute Nierenschädigung vorliegt (siehe Kapitel 3.2 Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen)

Um die mögliche Restitution der Nierenfunktion zu dokumentieren, bzw. eine Persistenz oder Progredienz der eingeschränkten eGFR zu erfassen, sollte drei Monate nach Beginn eines akuten Nierenversagens eine Verlaufskontrolle folgender Parameter erfolgen:

- Retentionsparameter (Kreatinin und evtl. Harnstoff im Plasma/Serum), Serumelektrolyte, venöser pH-Status
- Harnstatus (Urin-Eiweiss/g Kreatinin, Urin-Albumin/g Kreatinin)

Bei Erythrozyturie, Proteinurie, Leukozyturie-Nachweis sollte ein Urinsediment und ggf. eine weiterführende Diagnostik (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie; 2.3 Hämaturie; 2.4 Leukozyturie und 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen) erfolgen.

Die Restitution der Nierenfunktion, deren Persistenz oder Progredienz soll dokumentiert werden.

Labormedizinisch erkennbare Folgekomplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere bei einer GFR-Reduktion < 60 ml/min, sind:

- eine Anämie ohne Entzündungszeichen (Hb-Abfall $< 12,5$ g/dl, d.h. typischerweise normochrom und normozytär (unterschiedl. Grenzbereiche für Männer und Frauen)
- eine Hyperphosphatämie (CKD 4-5)
- verminderte 1, 25-OH Vitamin D Serumkonzentration
- ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit (erheblicher) Erhöhung des iPTH's
- eine renale Osteopathie mit verminderter Gesamt-Kalzium-Konzentration ($< 2,1$ mmol/l)
- eine Dysbalanz der Serum-Elektrolyte (Hyperkaliämie bei reduzierter renaler Kalium-Exkretion, bzw. eine Hypokaliämie bei tubulärer Dysfunktion; Hypo-oder Hybernatriämie; Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hyperphosphatämie)
- eine metabolische Azidose; verminderte Insulinsensitivität

178. Schlüsselfrage

Welche labordiagnostischen Messgrößen sind geeignet, eine chronische Nierenerkrankung festzustellen?

Empfehlung 178-1

Wir empfehlen, dass folgende Messgrößen bestimmt werden sollen:

Kreatinin im Serum/Plasma, die eGFR nach der CKD-EPI-Formel, Harnstoff, Harnsäure und Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat) im Serum und ein venöser pH-Status. Die Bestimmung der Cystatin C basierten Clearance bei unklaren Befunden bzw. Grenzbereichen zur Ein- und Zuordnung der eGFR zu einem Stadium der Niereninsuffizienz soll erfolgen. Zudem: Harnstatus mit Bestimmung auf Glucosurie, des pH, des spezifischen Gewichts, Bestimmung von Gesamtprotein und Albumin i.U. jeweils quantifiziert (g/g Krea), Leukozyten i.U., Erythrozyten i.U., Nitritreaktion, sowie, bei Nachweis einer signifikanten Proteinurie u/o Erythrozyturie, die Analyse eines Urinsediments in der Phasenkontrastmikroskopie (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie, 2.3 Hämaturie und 2.4 Leukozyturie)

Für die Diagnosestellung einer CKD ist der Nachweis einer funktionellen und/oder strukturellen Störung über > 3 Monate notwendig.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

179. Schlüsselfrage

Welche Messgrößen sind geeignet, eine länger bestehende Nierenfunktionseinschränkung von einer akuten Nierenfunktionseinschränkung abzugrenzen?

Empfehlung 179-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter im Blut zur Abgrenzung einer akuten von einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung erfolgen soll:

- Serum-/Plasmaelektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat) im Verlauf
- Bestimmung des venösen Säure-Base-Status (pH, Bicarbonat im Plasma, PCO_2)
- Kreatinin im Serum/Plasma, Ermittlung der eGFR nach der CKD-EPI-Formel im Verlauf
Cystatin C-basierte GFR bei unklaren Befunden bzw. Grenzbereichen zur besseren Ein- und Zuordnung der eGFR zum Stadium der Niereninsuffizienz
- Blutbild und der Färbekoeffizienten MCV und MCHC
- Bestimmung von Parametern des Eisenhaushalts (Ferritin, Transferrin-Sättigung; ggf. löslicher Transferrin-Rezeptor)
- Serumelektrophorese (M-Gradient?)
- HbA1c, Glucose .
- Bestimmung des iPTH (Abnahmevorschriften beachten)
- Bestimmung des 25-OH-Cholecalciferol (Vitamin D)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 179-2

Wir empfehlen die Bestimmung folgender Parameter im Urin:

- die Durchführung eines Harnstatus und die quantitative Bestimmung von Gesamtprotein und Albumin (g/g Krea), (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie, 2.3 Hämaturie und 2.4 Leukozyturie)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

180. Schlüsselfrage

Welche Messgrößen sind geeignet, die Ursache einer chronischen Nierenerkrankung zu erfassen?

Empfehlung 180-1

Wir empfehlen, dass die Durchführung folgender Serum-/Plasma-Parameter erfolgen soll:

- Kreatinin im Serum/ Plasma, Ermittlung der eGFR nach der CKD-EPI-Formel. Cystatin C-basierte GFR bei unklaren Befunden bzw. Grenzbereichen zur Ein- und Zuordnung der eGFR zu einem Stadium der Niereninsuffizienz
- Serum/Plasmaelektrolyte
 - Natrium:
 - Hyponatriämie z. B. bei Wasserüberschuss [bei Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz; nephrotisches Syndrom], bei Natrium-Verlust [extrarenal bei Diarrhoe, Erbrechen; Verbrennung, renal bei Diuretikatherapie, Hypocortizismus; Hypoaldosteronismus], medikamentös induziert (NSAR, Thiazide, Antidepressiva, u. a.), Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
 - Hypernatriämie: u.a verminderte Flüssigkeitszufuhr oder vermehrter Wasserverlust [über Schweiß; über den Urin bei Diabetes insipidus; bei inadäquater Diuretikatherapie], auch Fehldosierungen parenteraler Supplementationen /Pharmaka

- Kalium:
 - Hypokaliämie (tubuläre Dysfunktion, Fanconi Syndr., chronisch-interstitielle Nephritis; extrarenal bei chron. GI-Erkrankungen mit Erbrechen/Durchfall; Medikamenten-Wirkung),
 - Hyperkaliämie (reduzierte K-Exkretion bei CKD; metabolische Azidose, hyporeninämischer Hypoaldosteronismus bei Diabetes mellitus (Schambelan Syndrom), interstitielle Nephritis, Analgetika-Nephropathie)
- Phosphat:
 - Hyperphosphatämie (reduzierte Phosphat-Exkretion bei CKD)
 - Hypophosphatämie (bei tubulärer Dysfunktion, auch genetisch bedingt)
- Calcium
 - Hypercalcämie : u.a. bei primärem Hyperparathyreoidismus; bei Malignomen (malignem Myelom, Osteolysen, Knochenmetastasen), Sarkoidose/granulomatöse Erkrankungen o.a. Systemerkrankungen; Rhabdomyolyse; Hyperthyreose, Überdosierung bei Vitamin D /Calcium-Substitution; Thiazid-Diuretika ?; Milch-Alkali-Syndrom bei Antazida und erhöhter Calcium-Zufuhr
 - Hypocalzämie: (reduzierte Gesamt-Calcium-Konzentration als Folge der CKD bei 25-OH-Vitamin-D-Reduktion)
- Chlorid
 - Zur Bestimmung der Anionenlücke zur Differenzialdiagnose der metabolischen Azidose
 - Hypochlorämie (bei Exsikkose; Erbrechen, Durchfall bei Gastrointestinal-Erkrankungen; Diuretika-Therapie [Hydrochlorothiazid])
 - Hyperchlorämie (bei intestinalen oder renalen Bikarbonat-Verlusten; Zufuhr von Cl-haltigen Infusionen; exogene Faktoren)
- Bestimmung des venösen pH-Status (pH, Bicarbonat im Serum, PCO₂)
- Bestimmung des Differential-Blutbildes (-> hämatologische Grunderkrankungen; Anämie; Leukosen; Thrombopenie oder Thrombozytose)
- Serumelektrophorese (Hinweise auf Nephrotisches Syndrom; Monoklonalität; Hypergammaglobulinämie bei chronischen Entzündungen u. a.); ggf. freie Leichtketten im Serum,
- HbA_{1c}, Glucose i. S. (-> Glucosestoffwechselstörung; Diabetes mellitus)
- Immunserologie (siehe Kapitel 2.5 Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen) bei auffälligem Urinbefund (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie, 2.3 Hämaturie und 2.4 Leukozyturie).
- Ggf. molekulargenetische Untersuchung bei V.a. (unklare) genetisch bedingte Nierenerkrankung (siehe Kapitel 3.7 Angeborene Nierenerkrankungen, Molekulargenetische Diagnostik)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 180-2

- Harnstatus entspr. Empfehlung 179-2 (siehe Kapitel 2.2 Proteinurie, 2.3 Hämaturie und 2.4 Leukozyturie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

3.5 Säure- Basen- und Elektrolytstörungen

Die Niere reguliert, als zentrales Organ, Elektrolyte und den Säure-Basenhaushalt. Sowohl bei akuten als auch chronisch progredienten Nierenerkrankungen sind Störungen der Elektrolyte und des Säure-Basenhaushalts sehr häufig [466].

3.5.1 Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat)

Die Konzentrationen der Plasma-/Serumelektrolyte wie Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium und Phosphat werden vom intra- und extrazellulären Milieu in engen Grenzen gehalten. Die Einhaltung dieser jeweiligen Konzentrationen ist für eine physiologische Zell- und Organfunktion essentiell. Abweichungen davon gehen nicht nur mit Organstörungen sondern auch mit lebensbedrohlichen Komplikationen einher.

Folgende interne und externe Faktoren beeinflussen die Elektrolytbilanz und deren Homöostase:

- die orale Zufuhr (Konzentration, Volumen)
- die intestinale Resorption und Sekretion
- „Shifts“ zwischen Extra- und Intrazellulärraum durch Änderungen des Säure-Basenhaushalts (Azidose versus Alkalose)
- medikamentöse und/oder hormonelle Einflüsse
- die renale Ausscheidung und tubuläre Reabsorption.

181. Schlüsselfrage

Welche Plasma-/Serumelektrolyte sollen bei akuter oder chronischer Nierenfunktionseinschränkung erfasst werden?

Empfehlung 181-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung von Na, K, Cl, Ca, und Phosphat im Plasma/Serum erfolgen soll.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

3.5.1.1 Kalium

182. Schlüsselfrage

Wie sollte differentialdiagnostisch bei Patienten mit Hyperkaliämie vorgegangen werden?

Empfehlung 182-1

Wir empfehlen, dass folgendes Vorgehen berücksichtigt werden soll:

- Eine Pseudo-Hyperkaliämie bei „Staubinden-Phänomen“ soll ausgeschlossen werden (Kontrollblutentnahme ohne übermäßige Venenstauung; sofortige Verarbeitung der Probe).
- ursächlich für eine Hyperkaliämie kann ein akutes oder chronisches Nierenversagen sein (siehe Kapitel 3.2 Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen und 3.4 Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung)
- es soll geprüft werden, ob eine K⁺-sparende Medikation erfolgt, u.a. Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, Finerenon), K⁺-sparende Diuretika (Triamteren, Amilorid), RAAS-Inhibitoren, NSAR, Betablocker, Kalium-Substitution
- es soll geprüft werden, ob eine Azidose besteht (insbesondere pH < 7,2) (Vorgehen: siehe Kapitel 3.5.2 Störungen des Säure-Basenhaushalts)
- es soll geprüft werden, ob eine Störung des Glucose-Stoffwechsels besteht
- es soll geprüft werden, ob eine Leukozytose oder Thrombozytose besteht

- es soll geprüft werden, ob eine Nebennierenrindeninsuffizienz (Hypoaldosteronismus, Hypokortisolismus) besteht
- es soll geprüft werden, ob weitere Ursachen für einen vermehrten Anfall von K⁺-Ionen im Serum bestehen (Rhabdomyolyse, Hämolyse, Tumorlyse-Syndrom, Blutungen/Hämatome, Transfusionen, u. a.)
- bei Hinweisen auf Hämolyse soll die Bestimmung der Hämolyse-Parameter erfolgen (LDH, Haptoglobin), Ausschluss einer Leuko- oder Thrombozytose

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

183. Schlüsselfrage

Welche Parameter sollen bei Hyperkaliämie neben den Plasma-/Serumelektrolyten bestimmt werden?

Empfehlung 183-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter im Blut erfolgen soll:

- Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)
- Säure-Basen-Status (venöse BGA)
- Glucose.
- Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Hb, Hämatokrit)
- LDH (Frage: Hämolyse)
- Harnstatus (Teststreifen, Sediment).

Weiterführende Messgrößen (fakultativ):

Es kann erwogen werden, folgende Messgrößen fallbezogen zu bestimmen:

- endokrinologische Diagnostik (Aldosteron, Cortisol im Blut und/oder 24h Sammelurin)
- Bestimmung der Anionenlücke
- Magnesium.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

184. Schlüsselfrage

Wie sollte bei Hypokaliämie labordiagnostisch vorgegangen werden?

Empfehlung 184-1

Wir empfehlen, dass folgendes Vorgehen erfolgen soll:

- Es soll geprüft werden, ob Hinweise auf einen gastrointestinalen K⁺-Verlust vorliegen (Erbrechen, Diarrhoe).
- Es soll geprüft werden, ob eine Alkalose besteht (insbesondere pH > 7.5 ?)
- Es soll geprüft werden, ob eine Medikation mit K⁺-senkender Wirkung erfolgt (Diuretika, Insulin, β -Mimetika, Laxantien)
- Es soll geprüft werden, ob ein renaler K⁺-Verlust im Rahmen einer akuten oder chronischen Nierenschädigung vorliegt. Insbesondere bei akuter oder chronischer tubulärer Schädigung wie akuter Tubulusnekrose oder chronisch-interstitieller Nephritis kann eine Hypokaliämie auftreten (sog. „Salzverlustniere“; siehe Kapitel 3.2 Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung akuter Nierenschädigungen und 3.4 Rationelle Labordiagnostik zur Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung).
- Bei Hinweisen auf angeborene Syndrome mit renalem K⁺-Verlust (Gitelman-Syndrom, Bartter-Syndrom, Liddle-Syndrom) soll eine nephrologische Vorstellung erfolgen.
- Ggf. sollten weiterführende endokrinologische Diagnostik bei Hinweisen auf adrenale Enzymdefekte (11 β -Hydroxylase-Mangel, 17 α -Hydroxylase-Mangel), oder Mineralocorticoid- oder Glucocorticoid-Exzess erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

185. Schlüsselfrage

Welche Parameter sollen bei Hypokaliämie neben den Serumelektrolyten bestimmt werden?

Empfehlung 185-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter durchgeführt werden soll:

- Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)
- Säure-Basen-Status (venöse BGA)
- Glucose i. Blut, Glucose i. Urin (DD.: Fanconi-Syndrom)
- Urinstatus;
- der Urin-pH kann für die DD einer RTA herangezogen werden.

Weiterführende Messgrößen (fakultativ):

- Quantitative Bestimmung der 24h-Urinexkretion von Na, K, Ca, Cl, P, Mg
- endokrinologische Diagnostik (Aldosteron, Cortisol im Blut und/oder 24 h Sammelurin Urin)
- toxikologische Untersuchungen (Diuretika im Urin bei V.a. missbräuchlichem Einsatz bei Anorexie)

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

186. Schlüsselfrage

Welche weiterführenden Messgrößen sind zur Differentialdiagnostik von Störungen der Plasma/Serum-Kalium-Konzentration sinnvoll?

Empfehlung 186-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Messgrößen in Erwägung gezogen werden soll:

Die Bestimmung des transtubulären K⁺-Gradienten (TTKG) ist ein Maß für die K⁺-Sekretion im kortikalen Sammelrohr. Der TTKG lässt sich abschätzen als:

$$TTKG = \frac{K^+_{urin} \cdot Osmolalität_{plasma}}{K^+_{serum} \cdot Osmolalität_{urin}}$$

Eine Erniedrigung des TTKG < 2 spricht für eine Hypokaliämie mit erhöhter Mineralokortikoid-Wirkung (Hyperaldosteronismus); ein erhöhter TTKG > 8 für eine Hyperkaliämie mit erniedrigter Aldosteron-Wirkung.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Störungen der Kaliumkonzentration

Kalium ist das Haupt-Kation des intrazellulären Raums. Die Aufrechterhaltung der Kalium-Homöostase ist Voraussetzung für die Aktivität vieler Enzyme, die normale Nerven- und Muskelerregbarkeit, des intrazellulären Säure-Basen-Haushalts u. a. (Normalbereich im Serum: 3,5-5,2 mmol/l; Hypokaliämie: < 3,5 mmol/l, Hyperkaliämie > 5,2mmol/l).

Die renale Kalium-Ausscheidung wird in verschiedenen Nephron-Abschnitten reguliert:

- im proximalen Tubulus wird Kalium zu 50-60% rückresorbiert, die Reabsorption ist ungerichtet über die treibende Kraft des positiven Potentials im Tubuluslumen
- in der Henle'schen-Schleife existieren Transportmechanismen für Resorption (Na⁺- K⁺- 2Cl⁻ Ko-transporter) und Sekretion (apikale K⁺-Kanäle; Na⁺-K⁺-ATPase)

- die Kalium-Sekretion erfolgt v.a. im distalen Sammelrohr (lumenegative Potentialdifferenz).

Einflussfaktoren der renalen Kaliumausscheidung sind u. a.:

- die distale Harnflussrate
- die verfügbare luminale Natriumkonzentration
- Aldosteron
- Insulin,
- intrazelluläre Kaliumaufnahme und intrazellulärer pH-Wert

Einflussfaktoren der zellulären (internen) Kalium-Bilanz:

- K⁺-steigernd wirken im Blut, Serum oder Plasma:
 - Azidose
 - Hyperglykämie
 - Hyperosmolarität
 - β 2-Antagonisten (beta-Blocker)
 - körperliche Belastung
- +⁻senkend wirken im Blut, Serum oder Plasma:
 - Alkalose
 - Insulin
 - β 2-Agonisten (Bronchial-Spray)
 - α -Antagonisten

Einflussfaktoren der externen Kalium-Bilanz

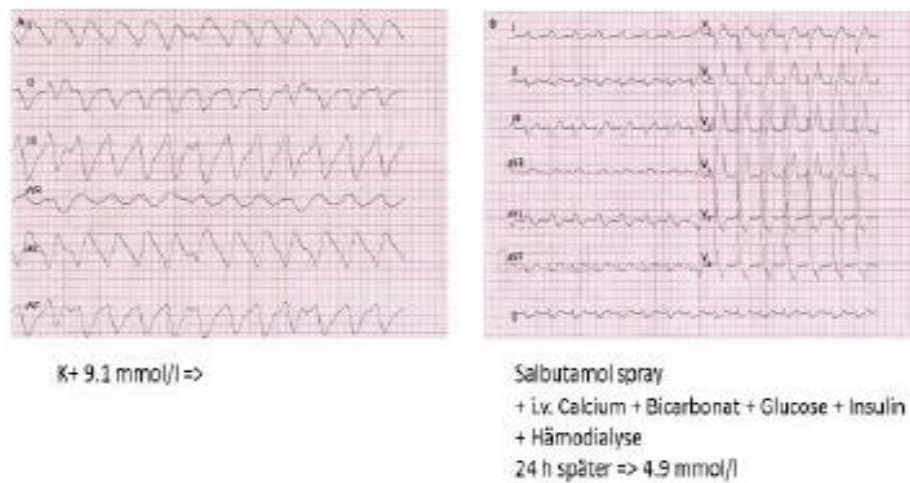
Die orale K⁺-Zufuhr beträgt ca. 100 mval/Tag. Die K⁺-Ausscheidung erfolgt zu 90-95% renal (überwiegend Aldosteron-vermittelt), der Rest fäkal. Dieser Anteil kann bei gestörter Nierenfunktion erheblich gesteigert werden. Diarrhoe oder Sekretverluste können zu einer negativen Kaliumbilanz führen.

Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie liegt vor bei einer Serum-K⁺-Konzentration von > 5,2 mmol/l. Eine schwere Hyperkaliämie besteht ab einer Serum-K⁺-Konzentration von > 6,5 mmol/l). Eine Hyperkaliämie kann zum Herzstillstand führen.

Beispiel siehe Abbildung 14.

Abbildung 14: EKG-Veränderungen bei schwerer Hyperkaliämie (links) und Besserung nach kombinierter Therapie (rechts) [467]



Hypokaliämie

Eine Hypokaliämie liegt vor bei einer Serum-K⁺-Konzentration < 3,5 mmol/l.

Beispiel siehe Abbildung 15.

Abbildung 15: EKG-Veränderungen bei schwerer Hypokaliämie

(verlängertes QT-Intervall (649 ms), ST-Senkung, U-Wellen, die in die T-Welle zum Teil übergehen [468])



3.5.1.2 Natrium

187. Schlüsselfrage

Welche Laborparameter sind bei Hyponatriämie (<135 mmol/l) zur weiteren Diagnostik sinnvoll?

Empfehlung 187-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Messgrößen durchgeführt werden soll:

- Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff im P/S)
- Säure-Basen-Status (venöse BGA)

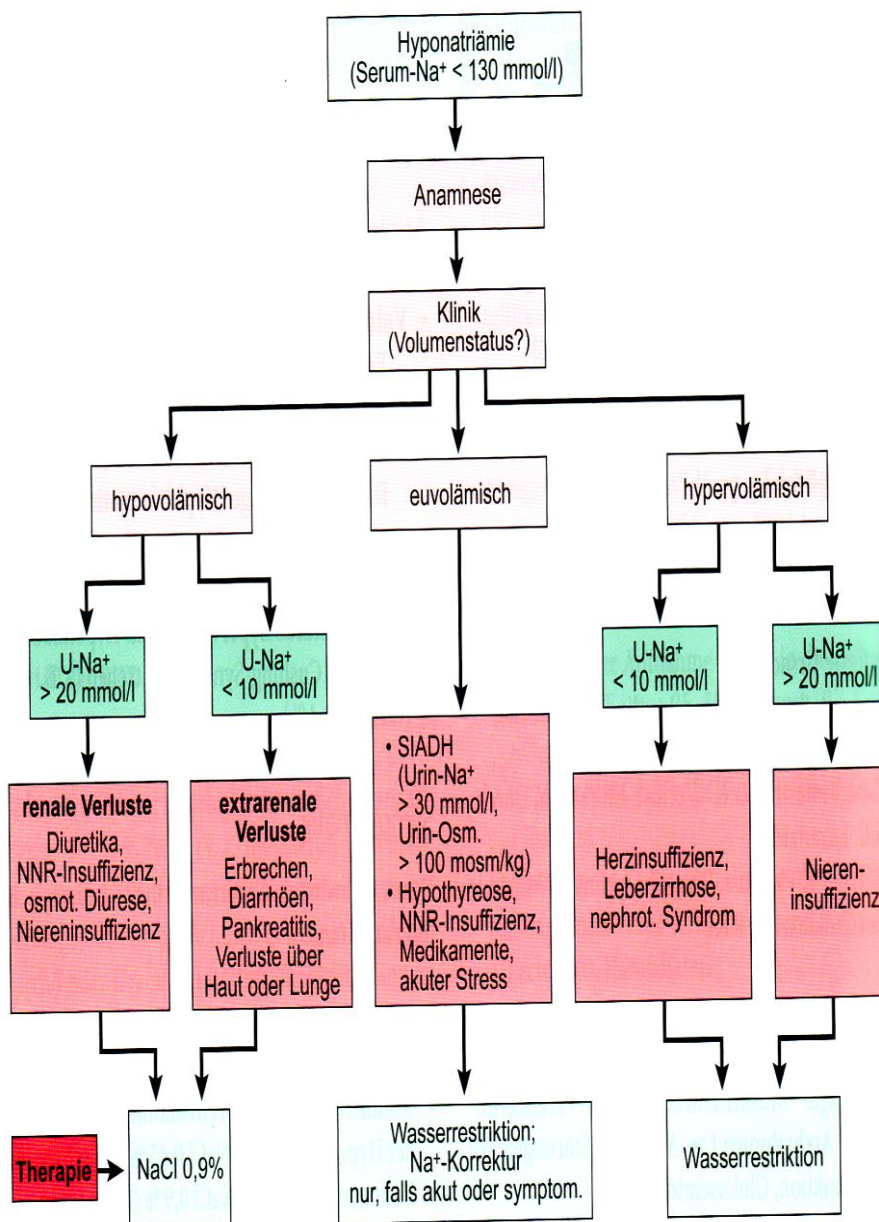
- Plasma-Osmolalität
- Urinstatus; Bestimmung von spezifischem Gewicht und Urin-Osmolalität
- Na⁺-Konzentration im Urin

Die Urin-Na⁺-Konzentration ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung eines verringerten effektiven zirkulierenden Volumens als Ursache einer Hyponatriämie. Bei Depletion des effektiven zirkulierenden Volumens wie bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Hypalbuminämie bei nephrotischem Syndrom liegt die Urin-Na⁺-Konzentration bei < 20 mmol/l.

In Abbildung 16 ist das klinisch-diagnostische Vorgehen zur Abklärung einer Hyponatriämie dargestellt [466].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Abbildung 16: Klinisch-labordiagnostisches Vorgehen zur Abklärung einer Hyponatriämie [466]



188. Schlüsselfrage

Wie sollte bei einem Patienten mit Hybernatriämie diagnostisch vorgegangen werden ?

Empfehlung 188-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter durchgeführt werden soll:

- Bestimmung des Volumenstatus (Blutdruck, Berücksichtigung des Körpergewichts-Verlauf; Halsvenen-Beschaffenheit, Nachweis von Ödemen oder klinischen Zeichen der Exsikkose)?
- Evaluation der Flüssigkeits-Zufuhr (Polydipsie, Hypodipsie) und die Diurese?
- Medikamenten-Anamnese (Antibiotika, Lithium)?

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

189. Schlüsselfrage

Welche Laborparameter sollen bei Hybernatriämie (> 145 mmol/l) zur weiteren Diagnostik mit erfasst werden?

Empfehlung 189-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung folgender Parameter erfolgen soll:

- Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff im P/S)
- Säure-Basen-Status (venöse BGA)
- Plasma-Osmolalität
- Urinstatus; Bestimmung von spezifischem Gewicht und Urin-Osmolalität

Bei einer signifikanten Hybernatriämie ($\text{Na}^+ > 150$ mmol/l) sollte die Urinosmolalität > 800 mosm/kg und das spezifische Gewicht des Urins > 1020 liegen, wenn die Nierenfunktion normal ist. Eine unzureichende Konzentration des Urins bei Hybernatriämie weist auf eine Störung der ADH-Wirkung oder einen extrarenalen Wasserverlust hin.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Störungen der Natrium-Konzentration

Na^+ und Chlorid sind die Hauptionen des Extrazellular-Raums und Indikatoren für den relativen Volumenstatus und die Osmolalität des Organismus. Über eine Steuerung durch verschiedene Sensor- und Effektor-Systeme wird die Salz- und Wasser-Homöostase aufrechterhalten. Wesentlich sind hierbei das RAAS, das atriale natriuretische Peptid-System (ANP) und das antidiuretische Hormon (ADH). Die renale Natrium-Ausscheidung wird von folgenden Faktoren determiniert:

- blutdruckabhängige Natriurese
- renale Hämodynamik
- effektives Blutvolumen
- RAAS und sympathisches Nervensystem.

Die Beurteilung der Na^+ -Konzentration sollte immer in Zusammenschau mit der Cl^- Konzentration erfolgen. Bei akuten oder chronischen Nierenfunktionseinschränkungen kommt es häufig zu einer Störung des Salz- und Wasserhaushalts. Die normale Plasma/Serum- Na^+ -Konzentration liegt bei $135 - 145$ mmol/l.

Neben der Einordnung einer verminderten Na^+ -Konzentration (Hyponatriämie: Plasma/Serum- $\text{Na}^+ < 135$ mmol/l) oder vermehrten Na^+ -Konzentration (Hybernatriämie: Plasma/Serum- $\text{Na}^+ > 145$ mmol/l) muss eine Beurteilung des Volumen-Status (Hypovolämie bzw. Exsikkose, Euvolämie, Hypervolämie bzw. Ödeme) erfolgen.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie zeigt einen Überschuss an Wasser relativ zur Na⁺-Konzentration oder einen Natrium-Mangel (z.B. durch Thiazide) an. Ursachen einer Hyponatriämie sind

$$\text{Hyponatriämie} = \frac{\text{Na} \downarrow}{\text{H}_2\text{O}} \text{ oder } = \frac{\text{Na}}{\text{H}_2\text{O} \uparrow}$$

ein renaler Salzverlust bei

- renaler Perfusionsminderung
- verminderte Aldosteronbildung oder verminderte Aldosteronwirkung renal
- Diuretika

ein primärer Wasserüberschuss bei

- SIADH (Literatur)
- medikamenteninduziertes SIADH (Literatur)

Eine Hyponatriämie und die zu rasche Korrektur durch Na-Zufuhr können durch Entwicklung eines Hirnödems zu ernstesten Komplikationen führen. Die Korrektur einer chronischen Hyponatriämie durch Na-Zufuhr soll die Folgegefahr einer pontinen Myelinolyse beachten.

Hypernatriämie

Eine Hypernatriämie entsteht durch unangemessene Salzzufuhr bzw. Steigerung der Natrium-Rückresorption oder durch Wasserverlust.

$$\text{Hypernatriämie} = \frac{\text{Na} \uparrow}{\text{H}_2\text{O}} \text{ oder } = \frac{\text{Na}}{\text{H}_2\text{O} \downarrow}$$

Ursachen für eine Steigerung der Salzkonzentration sind:

- iatrogen; z. B. übermäßige Zufuhr von NaHCO₃- 8,4% oder kochsalzhaltiger Infusion, Antibiotika-Therapie (Na-salzhaltig)
- endokrine Ursachen: Hyperaldosteronismus; Hyperkortizismus
- Ursachen für einen Wasserverlust sind:
 - renaler Wasserverlust bei zentralem oder nephrogenem Diabetes insipidus
 - gastrointestinale Wasser-Verluste
 - erhöhte Verluste über die Haut (z. B. bei Fieber und Hypodipsie, Thyreotoxikose, Verbrennungen) oder die Lunge (bei maschineller Beatmung)

3.5.1.3 Calcium und Phosphat

190. Schlüsselfrage

Wie sollte die Calcium und Phosphat Konzentration im Plasma/Serum eingeschätzt und wann sollte diese gemessen werden?

Empfehlung 190-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung von Gesamt-Calcium im Plasma/Serum und der ionisierten Calcium-Konzentration (heparinisiertes Vollblut) bei folgenden Konstellationen erfolgen soll:

- zur Abgrenzung einer akuten von einer chronisch progredienten Nierenerkrankungen;
- Bei chronischer Nierenerkrankung; chronisch progredienter Nierenerkrankungen gehen oft mit Hypokalzämie und Hyperphosphatämie einher, im Zusammenhang mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus;
- zur Diagnostik bei akuten Nierenfunktioneinschränkungen hinsichtlich der Ursachenabklärung.

Eine (isolierte) Hyperkalzämie kann Ursache eines akuten Nierenversagens sein (malignes Myelom; primärem Hyperparathyreoidismus; medikamentös induziert, „Milch-Alkali Syndrom“ u. a.).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

3.5.1.4 Magnesium

Magnesium gehört zu den Elektrolyten, die in der klinischen Praxis im Vergleich zu Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, vernachlässigt und unterbewertet sind („forgotten ion“; [469–472]). Nierentransplantierte und Patienten mit Diabetes mellitus inkl. solcher mit diabetischer Nephropathie haben unerwartet häufig erniedrigte Mg-Plasma/Serum Konzentrationen < 0,75 mMol/l, was die Progression der Nierenbeteiligung beschleunigen kann [473]. Bei Nierentransplantierten unter Calcineurin Inhibitoren werden dann selbst unter Mg-Supplementation die Zielwerte nur selten erreicht [474,475].

Kommentar

Primäres diagnostisches Ziel ist zunächst weniger eine Hyper-, sondern der Ausschluss einer Hypomagnesiämie.

Sofern ein Magnesiummangel, man schätzt ca 15% der Gesamtbevölkerung, längerfristig insbesondere bei Nierenerkrankungen, nach Nierentransplantation Diabetikern und Herzpatienten sowie unter bestimmten Medikamenten übersehen würde, hat dies z. T. gravierende Langzeitfolgen und verschlechtert per se die Grundkrankheit und ihre möglichen Komplikationen. [469–472]

Magnesium ist essentiell für phosphatübertragende Enzyme, aktiviert über 300 Enzyme wie RNAsen Peptidasen und Transportproteine, stimuliert die Proteinsynthese, interagiert mit Hormonen (u. a. PTH), stabilisiert den intrazellulären Energiehaushalt (ATP/ATPasen) den Muskel- und Knochenstoffwechsel. Als „Gegenspieler“ von Calcium kann Mg⁺⁺ eine vaskuläre Calcifizierung abschwächen [476,477].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine **Hypermagnesiämie** eine mögliche Sekundär-Folge. *Klinische Symptome*, die daraus resultieren können, sind Hypotension, Bradykardie, reduzierte Muskelreflexe, Hypokalzämie und Bewusstseinsstörung bis Benommenheit oder Somnolenz.

Ursachen von **Hypomagnesiämien** sind in erster Linie gastrointestinaler oder renaler Genese, wobei unter physiologischen Bedingungen die Niere entscheidend die Mg⁺⁺ Bilanz aufrechterhält. Glomerulär filtriertes Mg⁺⁺ (ca. 80% des Plasma-Mg⁺⁺) wird praktisch vollständig tubulär reabsorbiert. Daher gehen die meisten renal bedingter Mg⁺⁺ Mangelzustände auf primäre oder sekundäre tubuloepitheliale Transportstörungen, bevorzugt im aufsteigenden dicken Teil der Henle'schen Schleife und des anschließenden distalen Nephronsegment zurück. Hierzu zählen das Gitelman-Syndrom und das Bartter-Syndrom, renal-tubuläre Azidosen und auch Tubulusstörungen nach akutem Nierenversagen (polyurische Phase) der akuten Tubulusnekrose.

Klinische Symptome der Hypomagnesiämie äußern sich in erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit, Muskelkrämpfe und/oder weitere Auffälligkeiten der Serumelektrolyte wie Hypokaliämie und Hypokalzämie. Niedrige Serum-Magnesiumspiegel sind mit kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhter Mortalität assoziiert [469–471]. Ungeachtet dessen, wird auf zu wenige prospektive klinische Daten hingewiesen [477].

191. Schlüsselfrage

Unter welchen klinischen Konstellationen sollte der Plasma-Magnesium-Spiegel bestimmt werden?

Empfehlung 191-1

Wir empfehlen, dass zur Beurteilung und Abklärung einer Nierenerkrankung die Bestimmung von Magnesium im Blut bei folgenden Konstellationen erfolgen soll:

Diabetikern (in bis 50% erniedrigtes Mg⁺⁺; [472,474–479]), bei Verdacht auf hereditäre Nierenerkrankung ([480]; s.u.), nach Nierentransplantation (bis ca 50% unter Calcineurininhibitoren, [473,481]), bei Patienten unter diuretischer Therapie, Patienten mit CKD, bei Proteinurie [482], Langzeitgabe von Protonenpumpen Hemmern [473,475,480,482], unter Antibiotika (Aminoglycoside; [483]), bei arterieller Hypertonie, Gestose, bei Veränderungen der Elektrolyte Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, bei kardiovaskulärer Komorbidität, progredienter Arteriosklerose („ischämischer Nephropathie“; medullärer Hypoxie).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 191-2

Plasma-Magnesium sollte ergänzend bestimmt werden bei

- Polyurischer Phase eines akuten Nierenversagens und klinischer Symptomatik (Muskelkrämpfe, arterielle Hypotension, Herzrhythmusstörungen, Malnutrition); bei einer Begleitmedikation, die zu einer verstärkten renalen Magnesiumausscheidung führen können (neben Diuretika, Aminoglykosiden, Cisplatin/Carboplatin, Calcineurin-Inhibitoren; [481,484,485]).
- Bei V. a. angeborene distal-tubuläre Transportstörungen [480]:
- Autosomal rezessive familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalzurie und Nephrokalzinose (CLDN15 Gendefekt), rezessiver Hypomagnesiämie und Normocalcurie (proEGF Mutation); regelhaft bei V. a. Gitelman-Syndrom (SLC12A3 Mutation) oder in ca. der Hälfte der Fälle bei V. a. Bartter-Syndrome (u. a. bei CLCNKB Gendefekt) u.U. kombiniert mit Hypokaliämie, Hypercalcurie [486–489]. Mutationen im UMOD-Gen können die Mg⁺⁺ Homöostase beeinflussen, da Uromodulin den tubulären Mg⁺⁺ Transport mit reguliert [488]
- Bei renal-tubulärer Azidose

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 191-3

Eine routinemäßige Analyse der Mg-Konzentration im Rahmen einer Basisuntersuchung sollte derzeit bei asymptomatischen Patienten (noch) nicht durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 191-4

Eine Mg-Bestimmung im Plasma sollte bei potentiellen, auch asymptomatischen Risikopatienten (s.o.) routinemäßig erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Bei Risikopatienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, meist hereditärer Genese, kann eine Hypomagnesämie zusammen mit begleitenden weiteren Elektrolytstörungen, das Risiko eines progredienten Nierenversagens bis zur Dialysepflichtigkeit erhöhen [471,479,489].

Eine Proteinurie kann mit verstärktem renalen Magnesiumverlust assoziiert sein [482].

3.5.2 Störungen des Säure-Basenhaushalts

192. Schlüsselfrage

Wie sollte die Messung zur Erfassung von Störungen des Säure-Basenhaushalts erfolgen?

Empfehlung 192-1

Wir empfehlen, dass eine Analyse einer venösen Blutgasanalyse mit der quantitativen Bestimmung folgender Parameter in Vollblut erfolgen soll: pH und HCO₃⁻, und bei Normabweichung auch pCO₂, pO₂, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Glucose, Lactat und Hämatokrit, sowie den sich daraus zu berechnenden Parameter, Basenabweichung (Base-Excess).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

193. Schlüsselfrage

Bei welcher klinischen Konstellation sollte eine Untersuchung des Säure-Basenhaushalts erfolgen?

Empfehlung 193-1

Wir empfehlen, dass die Bestimmung des Säure-Basenhaushalts bei folgenden Konstellationen erfolgen soll

- bei Patienten in der Notaufnahme, insbesondere mit Vorliegen, Hinweisen oder Verdacht auf:
 - spezielle internistische Erkrankungen:
akute oder chronische renale Erkrankungen; Lungenerkrankungen; Erkrankungen der Leber, des Stoffwechsels – bei allen Patienten mit Diabetes mellitus, bei Patienten mit Einnahme von Medikamenten, die den Säure-Basenhaushalt beeinflussen können (Diuretika), bei Patienten mit Störungen des Herz-Kreislaufsystems (Herzinfarkt, Lungenembolie), bei allen Patienten mit Schockzuständen, bei Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, gastrointestinale Erkrankungen (Diarrhoen), onkologische und hämatologische Erkrankungen, Patienten nach Stammzell- oder solider Organtransplantation
 - Vergiftungen
 - neurologische Erkrankungen, Patienten mit unklaren Störungen des Bewusstseins und/oder der Kognition

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

194. Schlüsselfrage

Welche Messgrößen sind zur spezifischen Beurteilung des Säure-Basenhaushalts wichtig?

Empfehlung 194-1

Wir empfehlen, dass die Analyse folgender Parameter im venösen Vollblut erfolgen soll: pH-Wert, CO₂-Partialdruck – pCO₂ (mm Hg), aktuelle Bikarbonat-Konzentration: HCO₃⁻ (mmol/l), sowie davon abgeleitet der Base-Excess (Basenabweichung). Es kann erwogen werden, die Anionen-Lücke (mmol/l) zu ermitteln.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

A) pH-Wert

Der pH-Wert ist das Maß für die H⁺-Ionen-Konzentration im Blut.

Der normale Blut-pH liegt zwischen 7,35 bis 7,45.

Ein pH < 7,35 zeigt eine Azidose an, ein pH > 7,45 zeigt eine Alkalose an.

Zur Differenzierung der Azidose bzw. Alkalose (metabolische versus respiratorische Störung) ist die Bestimmung der Parameter pCO₂, HCO₃⁻ erforderlich.

B) CO₂-Partialdruck – pCO₂

Der normale pCO₂ im venösen Blut liegt > 36 mmHg und < 45 mmHg.

Eine Erhöhung des pCO₂ >45 mmHg liegt vor bei

- einer primär respiratorischen Störung mit einer gestörten Ventilation mit verminderter Abatmung von CO₂ oder
- einer respiratorischen Gegenregulation bei primär metabolischer Störung, wie
 - einem Verlust von sauren Valenzen/H⁺-Ionen, z. B. über den Magen-Darmtrakt
 - einem vermehrten Anfall von Bikarbonat/HCO₃⁻, z. B. medikamentös bedingt

Eine Erniedrigung des pCO₂ <36 mmHg liegt vor bei

- einer primär metabolischen Störung mit vermehrtem Anfall /verminderter Ausscheidung von Säuren über die Nieren oder durch den Verlust von Bikarbonat renal oder gastrointestinal mit respiratorischer Gegenregulation durch vermehrte Abatmung von Kohlendioxid
- primär respiratorische oder psychogene Störung mit gesteigerter Ventilation

C) Aktuelle Bikarbonat-Konzentration: HCO₃⁻

Die normale HCO₃⁻ Konzentration im venösen Blut liegt >22mmol/l und <26 mmol/l.

Eine Reduktion des HCO₃⁻ im Blut unter 22 mmol/l weist hin auf

- eine primär metabolische Störung mit vermehrtem Anfall von Säure, reduzierter renaler Elimination von H⁺ oder Verlust von alkalischen Substanzen/HCO₃⁻, z. B. gastrointestinal oder
- eine metabolische Gegenregulation bei einer respiratorischen Störung mit Erhöhung des pCO₂ z. B. bei alveolärer Hypoventilation

Eine Erhöhung des HCO₃⁻ im Blut über 26 mmol/l tritt auf bei

- einer primär metabolischen Störung mit verstärktem Anfall von Bikarbonat. Dies kommt pathophysiologisch eher selten vor; Ausnahme: medikamentös bedingt oder
- einer metabolischen Gegenregulation bei primär respiratorischer Störung mit Anstieg des pCO₂ (Hypoventilation).

Kommentar

Die Basenabweichung („Basen-Excess“ - BE) ist ein errechneter Parameter und kennzeichnet die Abweichung vom Referenzbereich der Gesamtpufferbasen im Blut. Der Normalwert wird je nach Labor mit 0 ± 2 mmol/l bis ± 3 mmol/l angegeben. Der BE wurde 1958 von Astrup und Siggard-Anderson eingeführt. Als errechneter Parameter ist der BE für die Beurteilung des Säure-Basenhaushalts im Vergleich zur gemessenen Bikarbonat-Konzentration nachrangig.

D) Plasma- oder Serum-Anionenlücke

Die Anionenlücke (AL) ist v. a. zur Differentialdiagnose einer metabolischen Azidose hilfreich. Die Berechnung erfolgt folgendermaßen:

AL = gemessene Kationen-Konzentration im Blut – gemessene Anionen-Konzentration im Blut,
vereinfacht:

$$AL = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Der Normalwert für die AL liegt bei 12 ± 4 mmol/l. Oft fehlt aber der Chlorid Wert.

Eine metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke besteht bei Erkrankungen mit vermehrtem Anfall von Säure z. B. bei Laktatazidose, Ketoazidose, Urämie, Salizylat-, Methanol-, oder Äthylenglykol-Vergiftung.

Dagegen kommt es bei einem Bikarbonat-Verlust (enteral oder renal) zu einer metabolischen Azidose mit normaler Anionenlücke und Retention von Chlorid mit hyperchlorämischer Azidose.

195. Schlüsselfrage

Welche Labor-Messgrößen sind für die Diagnostik einer renal tubulären Azidose (RTA) notwendig?

Empfehlung 195-1

Wir empfehlen, dass für die Diagnostik einer RTA die Bestimmung folgender Parameter erfolgen soll:

- die Bestimmung des Säure-Basen-Status im venösen Blut,
- die Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium und Kalium
- die Ermittlung der Anionenlücke

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Bei der RTA liegt eine metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke und mit normaler GFR vor.

Ursächlich ist eine unzureichende renale Rückresorption von Bikarbonat, oder eine verminderte HCO_3^- Bildung. Zum elektrochemischen Ausgleich kommt es für jedes mmol/l Bikarbonat, das verloren geht oder nicht gebildet wird, zu einer erhöhten Chlorid-Rückresorption durch die Niere.

Diagnosekriterien sind:

- der Nachweis einer metabolischen Azidose mit normaler Anionenlücke
- die Bestimmung der Urin-Ionen-Nettobilanz („Urin-Anionenlücke“)

Eine Chlorid-Ausscheidung, die niedriger ist als die summierte Natrium+- und Kalium-Exkretion im 24 h Sammelurin weist auf eine RTA hin.

196. Schlüsselfrage

Welche Labor-Parameter sind für die Differenzierung einer RTA notwendig?

Empfehlung 196-1

Wir empfehlen, dass zur Differenzierung die Bestimmung folgender Parameter erfolgen soll:

- die Bestimmung der Serum-Kalium-Konzentration
- die Bestimmung des Urin-pH.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

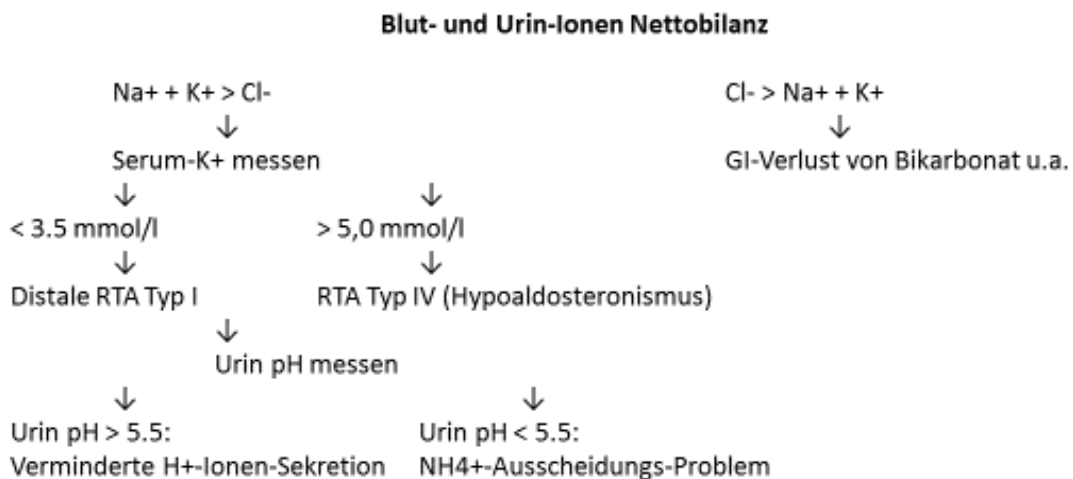
Kommentar

Eine erniedrigte Serum-Kalium-Konzentration spricht für eine distale RTA (Typ I) mit verminderter H⁺-Ionen-Sekretion durch Störung der H⁺-K⁺-ATPase. Eine erhöhte Serum-Kalium-Konzentration spricht für eine Störung der Aldosteron-Wirkung (Typ IV).

Ein alkalischer Urin-pH (pH>5.5) weist auf eine Störung der renalen H⁺-Sekretion hin. Bei einem Urin-pH < 5.5 zeigt eine reduzierte NH₄⁺-Ausscheidung vor, z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz.

Abbildung 17 gibt einen Algorithmus zur Diagnostik und Differenzierung einer RTA wieder.

Abbildung 17: Algorithmus zur Diagnostik und Differenzierung einer Renal Tubulären Azidose, RTA

**Anhang**

Voraussetzung für eine intakte Zell- und Organfunktion und einen optimalen Metabolismus des Organismus ist eine ausgewogene Balance des Säure-Basenhaushalts mit fein aufeinander abgestimmten Puffersystemen. Viele Stoffwechsel- und Enzymaktivitäten verlaufen pH-abhängig. Der extrazelluläre physiologische pH-Wert wird in Grenzen von 7,35 bis 7,45 gehalten. Der Blut-pH wird in Kooperation verschiedener Systeme reguliert:

- die im Stoffwechsel anfallende flüchtige Kohlensäure wird pulmonal über die Atemluft in Form von CO₂ abgeatmet (weniger Azidose).
- im Stoffwechsel anfallende fixe Säuren, z. B. Schwefelsäure und Phosphorsäure, werden renal eliminiert. Dies erfolgt oft durch Anbindung von H⁺-Ionen an NH₃ mit renaler Elimination als Ammonium (NH₄⁺) und an HPO₄⁻ mit renaler Elimination als Phosphat (H₂PO₄⁻).

Das **Bicarbonat-Kohlensäure-System** ist durch folgende chemische Balance charakterisiert:



Die Bikarbonat-Konzentration im Blut (HCO_3^-) wird renal kontrolliert durch:

- die Ausscheidung von überschüssigem HCO_3^-
- die bedarfsweise Rückresorption von filtriertem HCO_3^-
- die Regeneration von HCO_3^- durch Netto-Ausscheidung von H^+ (distale renale Azidifizierung).

Das Bicarbonat-Kohlensäure-System ist einerseits mit einer Gesamtpufferkapazität von ca. 75% besonders wichtig; zum anderen stellt es eine *Schnittstelle des pulmonalen und renalen Puffersystems* dar.

Zu den sogenannten **Nicht-Bicarbonatpuffersystemen** gehören Plasmaproteine, insbesondere Albumin.

- Für die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Säure-Basenbilanz kommt der Lunge als Ort der CO_2 -Ausscheidung und der Niere als Organ der H^+ - und HCO_3^- Reabsorption die entscheidende Bedeutung zu.
- Das Bicarbonat-Kohlensäure-System ist die gemeinsame Schnittstelle zur Regulation des extrazellulären pH-Wertes.
- Störungen des Säure-Basenhaushalts sind ein labormedizinisches Leitsymptom für akute oder chronische Nierenfunktionserkrankungen und kommen sowohl bei glomerulären als auch tubulären Funktionsstörungen vor (Azidose).

Klinische Symptomatik von Störungen des Säure-Basenhaushalts

Klinische Symptome sind typischerweise unspezifisch oder nur gering ausgeprägt und werden daher oft nicht erfasst.

In frühen oder milden Stadien der Säure-Basen-Störungen fehlen Symptome häufig ganz. Die Beschwerden treten oft erst spät auf. Bei Symptomen wie Minderung des Allgemeinbefindens und der Belastbarkeit oder Schwäche besteht häufig bereits eine schwere Störung des Säure-Basenhaushalts. Bei schwerer Störung des Säure-Basenhaushalts kommt es zu Beeinträchtigung der Vigilanz oder der Kognition. Bei schwerer Azidose ist eine assoziierte Elektrolyt-Störung mit Hyperkaliämie durch transmembranösen Shift häufig;

Cave: Arrhythmie-Risiko, Katecholamin-Resistenz bei Azidose.

Tabelle 30: Einfache Störungen des Säure-Basenhaushalts

pH	pCO ₂	HCO ₃	Störung
↓	normal	↓	Metabolische Azidose
↓	↓	↓	Metabolische Azidose mit respiratorischer Gegenregulation
↓	↑	normal	Respiratorische Azidose
↓	↑	↑	Respiratorische Azidose mit metabolischer Gegenregulation
↑	normal	↑	Metabolische Alkalose
↑	↑	↑	Metabolische Alkalose mit respiratorischer Gegenregulation
↑	↓	normal	Respiratorische Alkalose
↑	↓	↓	Respiratorische Alkalose mit metabolischer Gegenregulation

Tabelle 31: Häufige Ursachen einer metabolischen Azidose

Mechanismus	Erhöhte Anionenlücke	Normale Anionenlücke
Erhöhtes Anfallen	Laktatazidose	

Mechanismus	Erhöhte Anionenlücke	Normale Anionenlücke
von Säure	Ketoazidose Intoxikationen: Salizylat, Methanol, Ethylenglykol, Metformin, Topiramid, INH ...	
Verlust von Bikarbonat		Diarrhoe Proximale renal tubuläre Azidose (RTA Typ2) Ureterkolische Fistel Ileum-Pouch Carboanhydrasehemmer
Reduzierte renale Säureexkretion	Chronische Niereninsuffizienz	Distale renal tubuläre Azidose (RTA Typ 1) Hypoaldosteronismus (Renal Tubuläre Azidose Typ 4), Mineralokortikoid-Mangel

Renal tubuläre Azidose

Die renal tubuläre Azidose (RTA) ist ein Sammelbegriff für Störungen, bei denen die renale Elimination von fixen Säuren vermindert ist. Die Anionenlücke ist bei der RTA normal. Die Mechanismen für die Entstehung einer RTA sind:

- eine unzureichende Rückgewinnung filtrierten Bikarbonats. Diese ist von der renalen NH_4^{+-} -Ausscheidung abhängig.
- Eine verminderte Bildung neuen Bikarbonats. Diese ist von der Ausscheidung des HPO_4^- - und der Phosphatzufuhr über die Nahrung abhängig.

Tabelle 32: Erscheinungsformen der Renal Tubulären Azidosen, RTA

Klassifikation	Lokalisation	Pathophysiologie
Typ I	distal	Niedrige NH_4^{+-} -Ausscheidung; Verminderte H^+ -Ionen-Sekretion durch Störung der H^+ - K^+ -ATPase
Typ II	proximal	HCO_3^- Rückgewinnung reduziert
Typ III	Bei chronischer Niereninsuffizienz, niedriger ATP-Umsatz bei niedriger GFR; niedrige Glutamin-Konzentration	Niedrige NH_4^{+-} -Ausscheidung

3.6 Exemplarische Fragestellungen

Anhand von exemplarischen Falldarstellungen wird nachfolgend das diagnostische Vorgehen bei verschiedenen Leitsymptomen bzw.-befunden dargestellt.

Exemplarische Falldarstellung: diagnostischer Untersuchungsgang bei Systemerkrankung mit interstitieller Nephritis

Zur stationären Aufnahme kommt im Monat Juni ein Mitte 30-Jähriger Mann mit schwerem Krankheitsgefühl, Arthralgien, Fieber, Schüttelfrost, seit Tagen verweigerter Nahrungsaufnahme und schmerzhaft tastbaren rotem Erythem an den Oberschenkeln zur Aufnahme. Anamnestisch fielen **vor ca 1 Jahr** bei Beschwerdefreiheit eine bililäre schmetterlingsförmige Lymphadenopathie des Lungenhilus und vergrößerte inguinale Lymphknoten auf, die histologisch einer nicht verkäsenden epitheliodzelligen-granulomatösen Lymphadenitis entsprachen, worauf der V.a. auf eine Sarkoidose Stad. 1 gestellt wurde (kein Hinweis auf Lymphom). Beim HA normale Nierenfunktion.

Wesentlicher Aufnahmebefund: athletischer Habitus, noch normgewichtig, jedoch reduzierter Allgemeinzustand, keine Ödeme, livid-erythematöses, schmerzhaftes großflächiges induriertes Erythema nodosum mit Schwerpunkt Hüften, Oberschenkel und Gesäßbereich rechts (siehe Abbildung 18), Herz, Lunge, o.p.B, Blutdruck 110:80 mmHg, unauff. Augenbefund; tastbar vergr. LN inguinal beidseits (rechts > links) vergrößert.

Abbildung 18: Erythema nodosum und Akutes Nierenversagen, Proteinurie, Mikrohämaturie bei Löfgren Syndrom, vor (A) und unter (B) Glucocortikoiden



Laborauszug: Leukozytose (17,5 tsd/ μ l), 97% Neutrophile, Lymphopenie (4%); leichte Anämie und Thrombozytopenie, CRP 92 mg/L (Norm < 5 mg/L) zunächst noch normale E⁻lyte, Kreatinin 1,5 mg/dl, GFR (MDRD) 57 ml/min/1.73qm; Cystatin-C 1,03 mg/L (0,5-1), ACE 60 U/L (8-52), C3 mit 83 mg/dl (90-18) erniedrigt, ANA + (1:180); IF: fein gesprenkeltes Kernmuster; ENA, ANCA, SMA, anti GBM: neg.; zunächst normales IgG, IgA, IgM; mikrobiol. Analysen alle negativ. *Harnstatus:* Hämaturie +++; Proteinurie ++: Ges.Prot. 820 mg/g Kreat.; Alb.: 460 mg/g Kreat. (< 20); α -1-Mikroglobulin 66 mg/g Kreat. (< 5); IgG 66 mg/g Kreat. (< 10); Harnsediment: dysmorphe Erythrozyten > 40%. Wegen geringer Wertigkeit keine Suche nach Eosinophilurie. Nieren beids. sonographisch normal groß, verwa-

sche Rinden-Mark Differenzierung; Radiologisch bilaterale Adenopathie, beids. vergrößerte inguinale Lymphknoten um 2 cm; noch normale Lungenfunktion;

Histologie (Hautbiopsie Erythem): perivaskuläres leukozytoklastisches Entzündungsinfiltrat mit Übergriff auf Gefäßwände (CD31, CD34), granulomartige Läsionen mit zentralen CD68 + Makrophagen/Histiozyten, Granulozyten und CD4 + T Zellen, wenige CD20+ B Zellen;

Diagnose: Akute, schwer entzündliche Exazerbation einer Sarkoidose mit **Akuter Niereninsuffizienz**, Hämaturie (Akanthozyten), glomerulo-tubulärer Proteinurie, Arthralgien, Erythema nodosum (**Löfgren Syndrom**)

Behandlung, Verlauf: Intravenöse (Bolus) Glucocortikoide, dann deren orale Weiterführung mit schnellem Verschwinden des Erythema nodosum und der erniedrigten GFR bis Normalwerte, Normalisierung der Entzündungsparameter, der Anämie, Thrombopenie, sowie der Proteinurie, jedoch nicht der ACE Plasmaaktivität im weiteren Verlauf. Auch im stabilen klin. Stadium entwickelte sich eine polyklonale Gammopathie (IgG, IgA) und temporär eine leichtere Hypercalcämie (2,7 mMol/L), sowie eine milde arterielle Hypertonie (u. a. niedrigdosierte Glucocortikoide), die sich mit ACE Hemmern normalisierte. Pulmonale Befunde wiesen auf den Übergang in das Stadium II.

Anhang

Die Nierenbeteiligung bei Sarkoidose, einer Multisystemerkrankung, liegt bei mindestens 20%, am häufigsten in Form einer interstitiellen Nephritis mit Granulomen, interstit. metastatischen Calcifizierungen, selten mit glomerulärer Beteiligung [490–492]; saisonale Häufung (wie hier) zwischen April und Juni; ein temporäres Nierenversagen (bis CKD4/5) ist möglich [491,493–495]; typisch die tubuläre Proteinurie, aber auch Hämaturie [496,497], Fanconi Syndrom; ACE nur in 50% erhöht, inkonstant Hyperkalzämie (Vitamin-D-Produktion in Granulomen); Assoziation mit HLA A1, B8, DR3, HLA B27. Genese unklar. granulomatöse Nephritiden sind pathogenetisch abzugrenzen als induziert durch bzw. assoziiert mit: Medikamente (NSAR, Antibiotika, H2-Rezeptor Blocker), Infektionen (u. a. Mykobakterien, Histoplasmen, Viren, Pilze); Lymphomen, Myelom; soliden Malignomen, z. B. Koinzidenz u. a. mit Nierenadenocarcinom [491,493]; TINU-Syndrom (Interst. Nephritis mit Uveitis), Polyangiitis [85].

197. Schlüsselfrage

Welche labordiagnostischen Analysen sollten bei einer akuten Nierenerkrankung noch ungeklärter Genese zum Ausschluss einer möglicherweise beteiligten Sarkoidose erfolgen?

Empfehlung 197-1

Bei V.a. eine „renale Sarkoidose“, als Teil der Multisystemerkrankung, sollten bei klinischen Aktivitätszeichen (Fieber, Exantheme, Visuseinschränkung, bilaterale Uveitis anterior, Lymphadenopathie) ein Röntgen-Thorax und Röntgen-CT, sowie labormedizinisch die GFR im Verlauf, BB, CRP, Ca⁺⁺, und ACE im Plasma/Serum sowie ein Harnstatus (Teststreifen, Sediment) bestimmt werden.

Die Nierenbeteiligung bei epitheloidzelliger-granulomatöser interstitieller Nephritis auf dem Boden einer Sarkoidose sollte eine multidisziplinäre Diagnostik und Fachkonsultationen umfassen und regelmäßige Kontrollen einschließen, da rezurrenente Episoden nicht auszuschließen sind (Visuskontrolle, Lungen-, Nieren-, Herzfunktion). Sollten sich nach Glucocorticoidgabe die Aktivitätszeichen und wesentliche Laborparameter nicht verbessern, so sollte eine Nierenbiopsie erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Exemplarische Falldarstellung: diagnostischer Untersuchungsgang bei V.a. Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) – der Nephrologische Notfall

Ein 54-jähriger Patient kam wegen verstopfter Nase und blutigem Sekret in die HNO-Klinik. Dort wurde eine granulomatöse Schleimhautentzündung festgestellt und der Kreatinin-Wert mit 200 µmol/l erhöht gefunden. Er fühlte sich seit 6 Wochen schlapp, abends war er gleich müde konnte aber noch bis zur Aufnahme ins Büro arbeiten gehen. Bisher sei er nie zur stationären Behandlung im Krankenhaus gewesen und keine Vormedikation sind zu berichten. Pat. lebt in Partnerschaft, keine Kinder.

Der Allgemeinzustand ist durch Blässe und Kraftlosigkeit gekennzeichnet. Die Nase nach Biopsie noch tamponiert. Das Körpergewicht hatte von 79 auf 74 kg abgenommen und seit 10 Tagen wieder auf 75 kg wegen Wassereinlagerung zugenommen, bei 178 cm Körpergröße. Blutdruck 160 mmHg systolisch, Puls 84 pro Minute regelmässig. Lunge kein Erguss, normales Atemgeräusch trotz Zigarettenkonsum (10 Packyears), Herz normale Töne, Abdomen keine Leber-Milz-Vergrößerung, A dorsalis pedis Pulse beidseits tastbar, etwas Beinödeme.

Im Ultraschall: beidseits vergrößerte Nieren, kein Rückstau, keine Konkremente, kein Malignomverdacht. Röntgen Thorax und EKG normal.

198. Schlüsselfrage

Welche laborseitigen Messgrößen sollen unter dieser Konstellation vorrangig untersucht werden?

Empfehlung 198-1

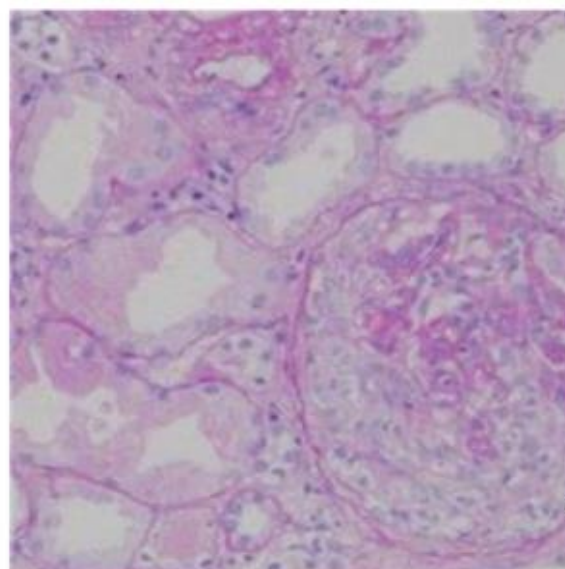
Neben Basislabor mit GFR und Harnstatus (Teststreifen, Sediment) sollen nephropathogene Autoantikörper als für das Nierenversagen mitursächlich untersucht werden

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Ergebnis: Aktuelle Befundkonstellation Im Labor: Kreatinin 260 µmol/l, Hämoglobin 9 mg/dl, Serumeiweiss 59 g/l, c-ANCA mit 21 IU/ml erhöht, anti PR3 Antikörper 35 U/ml, Erythrozyten im Urinstix positiv und eine Proteinurie von 2,8 gram pro gram Kreatinin.

Am zweiten stationären Tag war bereits eine Hämodialyse erforderlich. Aufgrund des suggestiv-dramatischen Krankheitsbildes wurden noch am gleichen Tag Prednisolon 1000 mg iv appliziert und eine Nierenbiopsie veranlasst.

Abbildung 19: Nierenbiopsie: Histologischer Befund mit glomerulärer „Halbmondbildung“ bei Rapid-progressiver Glomerulonephritis (PAS-Färbung)



extrakapillär
proliferative
Halbmondnephritis

Nach Vorliegen der klinischen und nierenbiopsischen Diagnose „Granulomatöse Polyangiitis mit rapid progressiver Glomerulonephritis (RPGN)“ wurden Cyclophosphamid oral 150 mg und Prednisolon mit 80 mg per os pro Tag appliziert. Aufgrund weiter steigender Kreatininkonzentrationen auf 640 $\mu\text{mol/l}$ waren zusätzlich zur Dialyse dreimalig ein Plasmaaustausch sowie im Anschluss einmalig die Gabe von Rituximab 1000 mg erforderlich [498]. Nierenfunktion und Proteinurie besserten sich daraufhin anhaltend. Cyclophosphamid wurde wegen Leukopenie durch Azathioprin ersetzt und ergänzt von Cotrimoxazol. Im weiteren Verlauf unter fortgesetzter Gabe von Azathioprin und eingeleiteter „Steroidfreiheit“ waren cANCA-nicht mehr nachweisbar.

Abbildung 20: Klinischer und labordiagnostischer Verlauf (Proteinurie) bei einem Patienten mit RPGN vor und nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie



Exemplarische Falldarstellung: diagnostischer Untersuchungsgang bei schweren Ödemen, Proteinurie und Bluthochdruck

Anamnese:

Ein 35-jähriger Patient stellt sich notfallmäßig in der nephrologischen Ambulanz vor, nachdem er seit 8 Wochen eine zunehmende Wassereinlagerung sowohl beider unterer Extremitäten bis in Oberschenkelhöhe reichend, aber auch im Bereich der Hüften, der Wangen bds. und der Augenlider beobachtet hat. Es ist insgesamt zu einer Gewichtszunahme von 16,5 kg in diesen 8 Wochen gekommen. Der Patient ist in seinem AZ deutlich beeinträchtigt, mit reduzierter Leistungsfähigkeit in seiner Tätigkeit als Produktionsmitarbeiter.

Der Patient ist erstmals vor einer Woche Vater geworden; er kommt aus Bulgarien; spezifische Nierenerkrankungen in der Familie sind nicht eruierbar. Der Patient ist Raucher (ca. 20 py), keine Allergien bekannt, gelegentlich 1 Bier. Bis auf ein Zwölffingerdarm-Geschwür vor ca. 5 Jahren ergeben sich keine internistischen Vorerkrankungen.

Labormedizinisch zeigte sich ein Serum-Kreatinin von 0,97 mg/dl, einer eGFR von 97 ml/min./1,7 m² KO entsprechend.

Körperliche Untersuchung:

Der Blutdruck war in der Ambulanz erhöht mit 166/97 mmHg ohne Seitendifferenz, Puls 73/min., regelmäßige Aktion, Gewicht 86,6 kg bei 174 cm, Gewichtszunahme von + 16 kg in 8 Wochen, keine

Hauterscheinungen, ausgeprägte Ödembildung peripher beider Beine bis Hüfthöhe sowie Lidödeme bds.

Diagnostisches Vorgehen:

Die Nierenfunktion war nicht eingeschränkt mit einer eGFR von 95 ml/min./1,7 m² KO standardisiert, das Serum-Kreatinin lag bei 1,02 mg/dl. Der Harnstoff war mit 42 mg/dl im oberen Referenzbereich, es bestand eine geringe Hyperurikämie mit 7,6 mg/dl.

Serumelektrolyte: Natrium 129 mmol/l, Kalium 3,9 mmol/l, Calcium im Serum gesamt 1,84 mmol/l, Phosphat im Serum 1,1 mmol/l. Venöse BGA: pH 7,43, Bicarbonat 29 mmol/l, Calcium ionisiert 1,01 mmol/l.

Cystatin-C-CAPA-eGFR: 88 ml/min.

Urintest und Sediment:

Proteinurie > 300 mg/dl, keine Leukozyturie, vereinzelt Erythrozyturie ohne Signifikanz, keine Akanthozyturie, keine Zell-Zylindrurie.

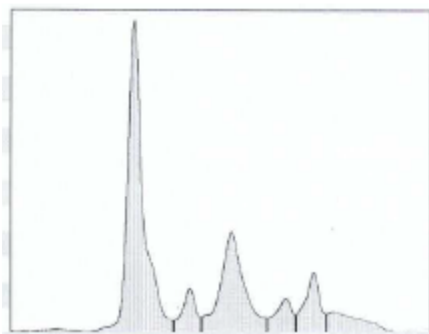
Im **24-Std.-Sammelurin**, einem Urinvolumen von 750 ml/24 h entstperchend, ergab sich eine quantifizierte Proteinurie von 8586 mg/g Krea bzw. 13.781 mg/24 h, hiervon einen Albuminanteil von 6148 mg/g Krea, α_1 -Mikroglobulin leicht erhöht mit 55 mg/gKrea. IgG im Urin ist nachweisbar in signifikanter Weise.

Somit bestand eine große glomeruläre, nicht selektive Proteinurie von nephrotischem Ausmaß.

Weitere auffällige Laborparameter: Serumelektrophorese, Albumin reduziert auf 49% bei einem Gesamteiweiß von 3,86 g/dl. α_1 -Globulin vermehrt auf 5,9%, α_2 -Globulin vermehrt auf 23%, β_1 -Globulin normal mit 5,7%, β_2 -Globulin vermehrt auf 8,8%, Gamma-Globulin signifikant reduziert auf 6,9%:

Abbildung 21: Proteinprofil in der Serumelektrophorese: Patient mit nephrotischem Syndrom

Gesamt-Eiweiß	3.86	g/dl	6.4 - 8.3
Elektrophorese			
Albumin	49.2	%	55.8 - 66.1
α_1 -Globulin	5.9	%	2.9 - 4.9
α_2 -Globulin	23.5	%	7.1 - 11.8
β_1 -Globulin	5.7	%	4.7 - 7.2
β_2 -Globulin	8.8	%	3.5 - 6.5
γ -Globulin	6.9	%	11.1 - 18.8



C3c-Komplement 152 mg/dl (84-160), C4-Komplement 36 mg/dl (16-46), Antinukleäre Antikörper 1:<100, c- und p-ANCA jeweils negativ, Anti-GBM-Antikörper negativ (<1.9 IU/ml). Antithrombin3-Aktivität 64% (83-118). Phospholipase-A-2-Rezeptor IgG-Antikörper 1:<10, Antikörper gegen "Thrombospondin Typ-1 Domain-containing Protein 7A": negativ. iPTH: 114 ng/l, 25-OH-Vitamin-D 1,1 μ g/l.

Abbildung 22: Patient mit Nephrotischem Syndrom: (Ausschnitt) der immunserologischen Befunde

C3c-Komplement	152	mg/dl	84 - 160
C4-Komplement	36,2	mg/dl	16 - 46
Antinukleäre Antikörper			
Hep2-Z/Primatenleber	1:<100		1:< 100
Granulocyten-Cytoplasma			
c-ANCA (cytoplasmat.)	1:<10		1:< 10
p-ANCA (perinukleär)	1:<10		1:< 10
negativ			
Basalmembran	1:<10		1:< 10
negativ			
Glomerul. Basalmembran	<1,9	IU/ml	< 7

Sonographie der Nieren bds.:

Nieren relativ groß (re. längs 127 mm, quer 54 mm, Parenchymsaum 23 mm; links längs 130 mm, quer 67 mm, Parenchymsaum 28 mm), bds. gering echoverdichtetes Parenchym („Speicherungsnephrose“), gute arterielle Perfusion und unbehinderte venöse Perfusion ohne Zeichen einer Thrombose.

Abbildung 23: Sonografisches Bild der rechten Niere bei Nephrotischem Syndrom**Verdachtsdiagnose:**

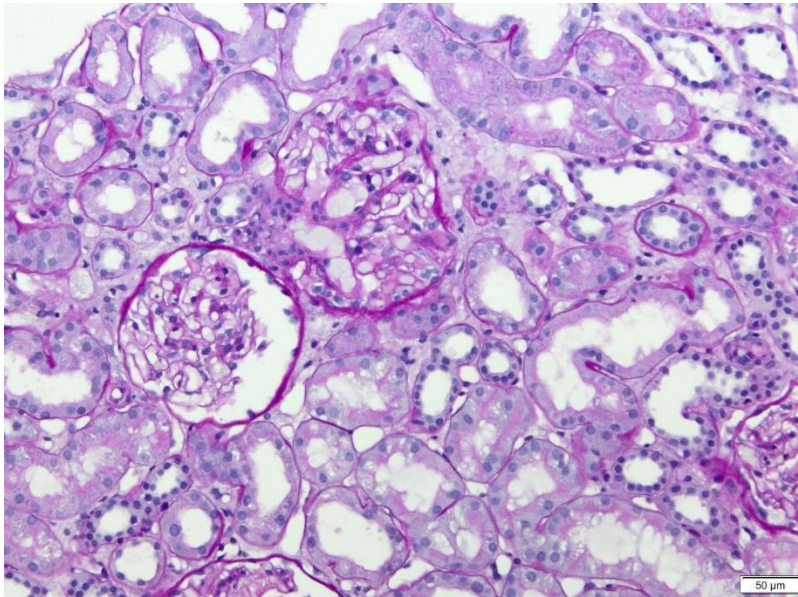
Nephrotisches Syndrom mit

- Großer, glomerulärer, nicht-selektiver Proteinurie: 13 g/24h
- Hypo- und Dysproteinämie
- Schwere Ödembildung, Gewichtszunahme von 16 kg
- Arterielle Hypertonie
- Hyper- und Dyslipidämie

Zur Differenzierung der glomerulären Erkrankung ist eine Nierenbiopsie indiziert.

Diese ergab den Befund einer primären Podozythopathie mit einer beginnenden fokal-segmentalen Glomerulosklerose mit sog. „tip lesions“, kein Nachweis einer globalen Glomerulosklerose, keine signifikanten atherosklerotischen oder tubulointerstitiellen Veränderungen. Kein Hinweis auf eine immun-komplex- oder komplement-vermittelte Glomerulonephritis.

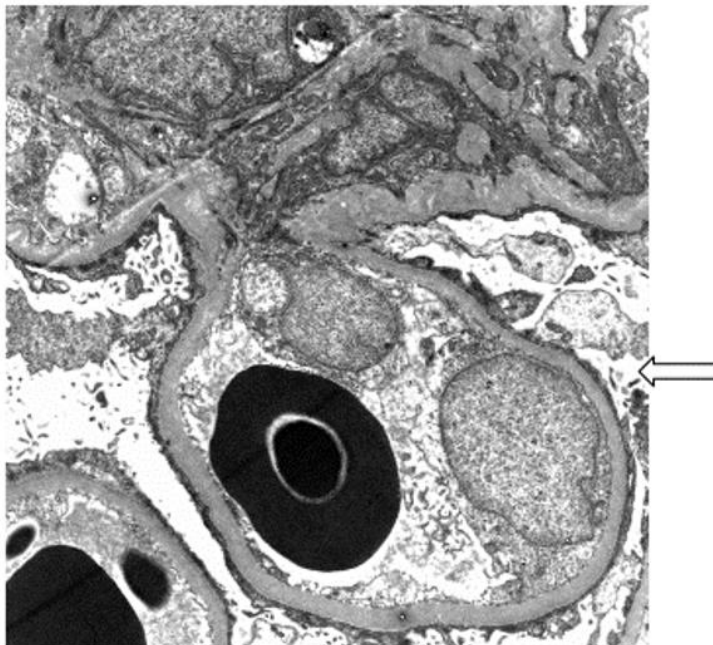
Abbildung 24: Lichtmikroskopie-Befund der Nierenbiopsie des Patienten mit Nephrotischem Syndrom PAS-Färbung, Vergr. x ca 120 (Prof. Dr. K. Amann, Nephropathologie Universität Erlangen-Nürnberg)



Lichtmikroskopie:

Regelrechter mesangialer Zell- und Matrixgehalt und zarte Basalmembranen, keine intra- oder extrakapilläre Proliferate. Die Tubuli zeigen Zeichen der akuten Epithelschädigung. Kein interstitielles Entzündungsinfiltrat.

Abbildung 25: Elektronenmikroskopie der Nierenbiopsie, Pat. mit Nephrotischem Syndrom, Vergr. ca x 8000 (Prof. Dr. K. Amann, Nephropathologie Universität Erlangen-Nürnberg)



Elektronenmikroskopie:

Die Podozyten sind degenerativ verändert mit langstreckig verklumpten und plattenartig verschmolzenen Fußfortsätzen (Pfeil). Keine fibrillären Ablagerungen.

199. Schlüsselfrage:

Welche Labordiagnostik soll bei V.a. nephrotisches Syndrom durchgeführt werden?

Empfehlung 199-1

Wir empfehlen, dass bei V.a. nephrotisches Syndrom die Bestimmung folgender Labormessgrößen erfolgen soll:

- Kreatinin im Serum/Plasma, eGFR nach CKD-EPI, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Säure-Basen Status, Diff-Blutbild, Serumelektrophorese, Gerinnung (Thrombintest, PTT) incl. ATIII-Bestimmung, Immundiagnostik (siehe Kapitel: Immundiagnostik akuter und progredienter Nierenerkrankungen).
- Harnuntersuchung mit Testung auf Glucosurie, Ketonurie, pH, spez. Gewicht, Leukozyturie, Erythrozyturie, Proteinurie. Es soll eine Quantifizierung der Proteinurie (g/gKrea) und Differenzierung der Proteinurie (Markerproteine (Albumin, α 1-Mikroglobulin, Immunglobulin G) erfolgen. Es soll eine Urnsedimentbeurteilung mittels Phasenkontrastmikroskopie erfolgen.

Wir empfehlen, dass eine Ursachenklärung des nephrotischen Syndroms angestrebt werden soll. Dazu soll eine nephrologische Konsilvorstellung sowie nach nephrologischer Beurteilung eine Nierenbiopsie erfolgen (siehe auch Kapitel: Immundiagnostik). Da es sich um einen noch jungen Patienten handelt, war eine erweiterte Diagnostik zum Ausschluß einer möglichen Tumor-assoziierten sog. paraneoplastischen Nephropathie nicht angezeigt.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Das Nephrotische Syndrom kann bei verschiedenen Ursachen einer Nierenerkrankung auftreten. Ursache ist eine Störung der glomerulären Filtrationsbarriere.

Das Nephrotische Syndrom geht einher mit folgenden Charakteristika:

- große Proteinurie
- arterielle Hypertonie
- Hyperhydratation, Ödembildung
- Verlust von Blut-Eiweißbestandteilen über den Urin mit entsprechenden Mangelzuständen wie Immunglobulin-Mangel, ATIII-Verlust mit Thromboasetendenz u. a.
- Hyper- und Dyslipidämie

Das Nephrotische Syndrom ist eine ernste Erkrankung, die zu renalem Funktionsverlust und vielfältigen anderen Komplikationen führen kann. Die Ursache des nephrotischen Syndroms sollte geklärt werden und eine nephrologische Mitbetreuung zur Diagnostik und Therapie ist indiziert.

Weiterer Verlauf: Exemplarische Falldarstellung: schwere Ödeme, Proteinurie und Bluthochdruck

Zur Behandlung begannen wir eine diuretische Therapie mit Torasemid + Amilorid HCT, zusätzlich eine antiproteinurische Therapie (Ramipril in steigender Dosierung bis zu einer Zieldosis von 2 x 5 mg/Tag). Die Normalisierung des Blutdrucks muss unter Addition weiterer antihypertensiver Medikamente angestrebt werden.


Bei großer Proteinurie und Reduktion des AT3's ist eine Antikoagulation zur Prophylaxe einer Venenthrombose indiziert, wir begannen zunächst eine niedermolekulare Heparinisierung, nach Abschluss der Biopsie erfolgte eine Umstellung auf ein NOAK.

Zur Therapie der FSGS begannen wir eine systemische Steroidtherapie, initial-Pulsegabe mit 100 mg/Tag über 3 Tage, danach Dosisreduktion auf 1 mg/kg Körpergewicht und stufenweises „Tapering“ [499,500].

Nach 3 Wochen Therapie konnte eine Ödem-Ausschwemmung von insgesamt – 14 kg erreicht werden. Es kam in der Zeit bereits zu einer deutlichen Reduktion der Proteinurie auf 862 mg/gKrea bzw. 1028 mg/24 h Sammelurin.

Abbildung 26: Patientin mit Nephrotischem Syndrom: Laborbefunde (Blut und Urin) drei Wochen nach Therapiebeginn (Pfeil: klin. Notiz des Verlaufs)

Gewicht	68.2	kg	
Körpergröße	174	cm	
Kreatinin	0.94	mg/dl	0.70 - 1.20
CKD-EPI(GFR ber.)	105	ml/min/1.73m ²	> 60
Urinanalysen			
Urinvolumen	2650	ml/24h	
Kreatinin (Urin)	0.45	g/l	0.3 - 2.6
pro Sammelzeit	1.19	g/24h	0.5 - 2.4
Kreatinin-Clearance	88	ml/min	70 - 160
Eiweiß (Urin)	388	mg/l	< 120
pro g Kreatinin	862	mg/g Krea	< 100
pro Sammelzeit	1028	mg/24h	< 150



3.7 Angeborene Nierenerkrankungen, Molekulargenetische Diagnostik

Der Einsatz molekulargenetischer Techniken in der Diagnostik von Nierenerkrankungen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Er kann dazu dienen, genetische Erkrankungen der Nieren vor ihrer Manifestation anhand entsprechender Analytik zu diagnostizieren (prädiktive Untersuchung) oder genauer zu differenzieren (diagnostische Untersuchung), ihre Pathophysiologie aufzuklären, klinisch und histopathologisch ähnlich erscheinende Krankheitsbilder ursächlich zu trennen, die individuelle medikamentöse Verstoffwechslung und Toxizitätsgefahr einzuschätzen (Pharmakogenetik) und ggf. gezielter therapeutisch tätig werden zu können. Bei einer zunehmenden Zahl von Krankheitsbildern steht mittlerweile dank technologischer Fortschritte eine entsprechende genetische Diagnostik zur Verfügung.

Tabelle 33: Beispiele für molekulargenetische Analysen (Kandidatengene) bei hereditären Erkrankungen der Nieren [501,502]

Krankheit	Gen bzw. Hauptgene
Morbus Fabry	<i>GLA</i>
Alport Syndrom	<i>COL4A5, COL4A4, COL4A3</i>
Nephrotisches Syndrom	>20 verschiedene Gene bekannt
Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)	viele Gene bekannt
Hypertonie-Formen	viele Gene bekannt
Tubulopathien	viele Gene bekannt
Bartter-Syndrom	mehrere Gene bekannt
Gitelman-Syndrom	<i>SLC12A3</i>
Nierensteine	viele Gene bekannt
Tuberöse Sklerose	<i>TSC1, TSC2</i>

Krankheit	Gen bzw. Hauptgene
Von Hippel-Lindau Erkrankung	<i>VHL</i>
Mittelmeerfieber	<i>MFTV</i>
TRAPS Syndrom	<i>TNFRSF1A</i> (TNF superfamily 1A)
ADPKD	<i>PKD1, PKD2, GANAB</i>
ADTKD	<i>MUC1, UMOD, HNF1B, REN</i>
Transthyretin Amyloidose	<i>TTR</i>
Atypisches Hämolytisch Urämisches Syndrom (aHUS und TMA)	viele Gene bekannt
CAKUT (= angeborene Anomalien von Nieren und Harntrakt)	viele Gene bekannt

200. Schlüsselfrage

Wann sollten molekulargenetische Methoden zur Abklärung nephrologischer Erkrankungen eingesetzt werden?

Empfehlung 200-1

Bei weitgehend begründetem Verdacht auf eine mögliche vererbare renale Erkrankung sollten zeitgemäße diagnostische Methoden in spezialisierten Labors in Deutschland erwogen werden. Die Expertise des Labors und der verantwortlichen Mitarbeiter spielen eine entscheidende Rolle in der Analyse und der klinisch-genetischen Interpretation der Daten. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Nephrologen und Humangenetikern sollte selbstverständlich sein.

Molekulargenetische Methoden zum Nachweis bzw. Ausschluss einer bestimmten genetischen Ursache sind für viele hereditäre Nierenerkrankungen bereits verfügbar und sollten daher entsprechend eingesetzt werden. Es soll beachtet werden, dass eine molekulargenetische Ursache auch bei fehlendem Nachweis nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Zwar hat die Entwicklung molekulargenetischer Techniken in der Diagnostik hereditärer Nierenerkrankungen stark zugenommen, ein sicherer Nachweis/ bzw. Ausschluss ist aber nicht immer möglich.

Angeborene Anomalien der Nieren und des Harntrakts („Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract“ = CAKUT) sind die häufigste Ursache terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter. CAKUT Patienten sind bei Dialysebeginn im Durchschnitt 31 Jahre alt. Vor einer geplanten Verwandten-Lebendspende sollte eine CAKUT-Mutation beim Spender ausgeschlossen werden [503].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

201. Schlüsselfrage

Welche Molekulardiagnostik bietet sich zur Abklärung von Krankheiten in der Nephrologie an?

Empfehlung 201-1

In der Nephrologie kann für einige wenige Erkrankungen (z. B. M. Fabry) bei entsprechendem klinischem Verdacht eine gezielte Einzelgen-Diagnostik sinnvoll erscheinen. Bei den meisten nephrologischen Erkrankungen sollten jedoch in Anbetracht der klinischen und genetischen Heterogenität breitere, auf der Technik des „Next Generation Sequencing“ (NGS) basierende Ansätze wie z. B. spezielle Multi-Gen Panel eingesetzt werden. Es ist zu beachten, dass diese NGS Multi-Gen Panel sich sowohl in der Qualität als auch der Zahl und Auswahl der betrachteten Gene deutlich unterscheiden und sehr stark von der Expertise des durchführenden Labors abhängen. Mittels NGS sind die Detektionsraten deutlich gestiegen und betragen für viele der o. g. Erkrankungen bereits mehr als 80%.

Auch bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation hat die genetische Testung einen zunehmend hohen Stellenwert sowohl in der Vorbereitung, möglichen Auswahl des Lebendspenders, Bestimmung des Rekurrenz Risikos, als auch in der Tx-Nachsorge und Wahl geeigneter medikamentös-therapeutischer Optionen. Bei glomerulären Erkrankungen ist beispielsweise die Prognose genetischer Formen nach Tx in der Regel sehr gut und im Unterschied zu immunkomplex-basierten Glomerulopathien meist ohne Rekurrenz im Transplantat. Mehrere NGS-basierte Studien großer Kollektive erzielten Detektionsraten von 20-30% bei Patienten mit unklarer Nierenerkrankung auf der Tx-Warteliste. Oftmals war dabei die genetische Diagnose unerwartet (Initialdiagnose diabetische oder hypertensive Nephropathie) und hatte klinische Implikationen [504].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

202. Schlüsselfrage

Wer darf eine molekulargenetische Diagnostik veranlassen?

Empfehlung 202-1

Für die Veranlassung und Durchführung genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken soll der Arztvorbehalt bedacht werden. Laut Gendiagnostikgesetz (GenDG) darf bei diagnostischen Untersuchungen, also bei Personen mit bereits bestehender Erkrankung, jeder betreuende Arzt nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten eine molekulargenetische Untersuchung initiieren.

Handelt es sich jedoch um eine prädiktive Untersuchung, d.h. dass sich der Ratsuchende auf eine noch nicht manifeste, erst möglicherweise zukünftige Erkrankung molekulargenetisch untersuchen lassen möchte, sollten Aufklärung und Durchführung nur durch einen Facharzt für Humangenetik, einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ oder einen Arzt mit „Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung“ erfolgen. In allen anderen Fällen ist jedoch keine gesonderte Qualifikation für die Beauftragung einer genetischen Diagnostik notwendig.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

203. Schlüsselfrage

Kommen Kosten bzgl. der molekulargenetischen Untersuchung auf den veranlassenden Arzt zu?

Empfehlung 203-1

Bei Krankenhäusern ohne Ermächtigung zur ambulanten Abrechnung sowie bei privat versicherten Patienten sollte vorab mit dem Labor in Kontakt getreten werden, um einen Kostenvoranschlag einzuholen. Für ambulant tätige Ärzte gilt dies nicht, da es sich (genau wie bei einer genetischen Beratung) um normale, regelhafte Krankenkassenleistungen handelt (Überweisungsschein Muster 10). Die Kosten für humangenetische Beratungen und molekulargenetische Untersuchungen sind nicht budgetiert und belasten daher nicht den laborärztlichen Wirtschaftlichkeitsbonus.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

204. Schlüsselfrage

Wann soll an eine molekulargenetische Diagnostik bei progredienten Nierenerkrankungen gedacht und ggf. veranlasst werden?

Empfehlung 204-1

Grundsätzlich sollte an eine molekulargenetische Abklärung gedacht werden, wenn mehrere Fälle der Erkrankung in einer Familie bekannt sind, Erkrankung im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter vorliegen, oder bei schweren bzw. untypischen Verläufen einer Erkrankung. Für eine große Anzahl an Nierenerkrankungen ist bereits eine genetische Ursache bekannt. Mittlerweile werden, wenngleich auch in geringerem Umfang als bei unter 40-jährigen Patienten, auch zunehmend genetische Erkrankungen bei älteren Patienten diagnostiziert. Hierbei zeigt sich, dass diese häufig eher mildereren

oder spätmanifesten Formen, erst mit breiterem Einsatz der Genetik überhaupt erkannt werden. Das Spektrum durch genetische Defekte vermittelter Nierenerkrankungen ist größer als noch vor wenigen Jahren angenommen. Zu beachten sollte werden, dass bei den meisten dieser Patienten die Familienanamnese unauffällig ist. Die Ursache liegt neben nicht-dominanten (meist rezessiven) Erbgängen v. a. an der hohen Zahl dominanter Neumutationen. So weist etwa jeder vierte Patient mit autosomal-dominanter polyzytischer Nierenerkrankung (ADPKD) eine negative Familienanamnese auf. Nicht selten ist der klinische Verlauf bei ADPKD-Patienten aufgrund vorliegender Mosaikkonstellationen atypisch. Das Wiederholungsrisiko in betroffenen Familien hängt maßgeblich von der zugrunde liegenden Entität ab.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

205. Schlüsselfrage

Welche molekulargenetischen Methoden sind geeignet und sollten bei gegebener Indikationsstellung zur ergänzenden nephrologischen Diagnostik eingesetzt werden?

Empfehlung 205-1

Neben den klinischen Ergebnissen (z. B. labormedizinische „Nierenwerte“, Sonografie, MRT, MCU) sollte zur Diagnosesicherung eine molekulargenetische Diagnostik z. B. mittels gezielter konventioneller (meist „Sanger“) Sequenzierung oder aber zunehmend breiterer NGS-basierter Analytik (Panel, Exom) erfolgen. Neben der Möglichkeit eine große Zahl differenzialdiagnostisch in Frage kommender Gene parallel zu analysieren, bietet sich an, Kopienzahlveränderungen („Copy Number Variations“, CNVs wie Deletionen oder Duplikationen) oder Gen-Mosaik zu detektieren; ein großer Vorteil NGS-basierter Verfahren. Die Ergebnisse werden mit Literaturangaben und in- und externen Datenbanken verglichen. Die Interpretation der genetischen Daten ist komplex und verlangt besondere Expertise, sowohl in der Genetik als auch im entsprechenden klinischen Fachgebiet (Tabelle 34).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

206. Schlüsselfrage

Welche Vorteile einer molekulargenetisch gestützten Diagnose sollten einer betroffenen Familie gegenüber kommuniziert werden?

Empfehlung 206-1

Es sollte bedacht werden, dass nur mit dem Wissen der molekulargenetischen Ursache eine gezielte genetische Beratung mit Angabe des zu erwartenden Wiederholungsrisikos etc. in der Familie angegeben werden kann. Eine frühzeitige genetische Diagnose trägt zu einem verbesserten „Outcome“ und klinisch-therapeutischer Stratifizierung bei. Im Zuge dessen kann auch das Erkrankungsspektrum (Erkennen und Monitoring möglicher organübergreifender Komplikationen) besser und frühzeitiger eingeschätzt werden. Eine genetische Differenzierung ist zunehmend wichtig, da Prognose und Implikationen im Rahmen von Transplantations-Vor- und Nachbereitung sich je nach zugrundeliegender Ursache unterscheiden. So sollte bei Planung einer Nierentransplantation durch einen Spender aus der Familie der mögliche Spender gezielt auf die familiäre molekulargenetische Ursache hin untersucht werden, um damit sein eigenes Risiko für die familiäre Erkrankung zu kennen, um aber auch bei möglicher Trägerschaft einen anderen Spender zu wählen. Der Genotyp der Patienten ist nicht zuletzt auch bei einer zunehmenden Zahl von Erkrankungen für die Teilnahme an klinischen Studien, eine Prognose-Abschätzung und die Art der Betreuung und (medikamentösen) Therapie bedeutsam.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

207. Schlüsselfrage

Welche möglichen Fallstricke in der molekularbiologischen Diagnostik von Nierenerkrankungen sollen erwogen werden?

Empfehlung 207-1

Eine molekulare Diagnostik sollte nicht von einer genauen klinischen und ggf. auch histopathologischen Abklärung eines Krankheitsbildes entbinden. Fallstricke der molekularbiologischen Diagnostik sind vielfach und beruhen teilweise auf den deutlichen Unterschieden der Krankheitsausprägung in der gleichen Familie (unterschiedliche Expressivität und verminderte Penetranz). Ein Teil der Patienten mit erblichen (hereditären) Nierenerkrankungen zeigt keine Variante (Veränderung) in den bisher bekannten Genen und bleibt vorerst ungeklärt. Auch die Problematik zweier parallel bestehender renaler Grunderkrankungen bei einem Patienten ist zu beachten [505,506] (Tabelle 34).

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

208. Schlüsselfrage

Welcher, auch ethischer, Stellenwert sollte einer Pränataldiagnostik erblicher Nierenerkrankungen beigemessen werden?

Empfehlung 208-1

Diese Beurteilung sollte zusammen mit Kollegen der Humangenetik erfolgen. Die prognostische Wertigkeit der zu erwartenden Ausprägung eines nephrologischen (oder systemischen) Krankheitsbildes anhand der molekulargenetischen Ursache in der Pränataldiagnostik bedarf einer kritischen Beurteilung.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 208-2

Aus Kostengründen (Erstattung bei ambulanter Anforderung, jedoch nicht vom stationären Krankenhausbereich) sollte eine Zusammenarbeit der betreuenden Ärzte mit Nephrologen und Humangenetikern erfolgen, um die molekulargenetische Diagnostik so gezielt wie möglich einzusetzen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Anhang

Tabelle 34: Autosomal Rezessiver (AR) und Autosomal Dominanter (AD) Erbgang ausgewählter angeborener Nierenkrankheiten

Erkrankung	Erbgang
Alport-Syndrom (ATS)	AR, AD, X-chromosomal
Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	AD
Autosomal-dominante tubulointerstitielle Krankheit (ADTKD)	AD
Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)	AR
Barter-Syndrom/ Barter-ähnliches Syndrom	AR
Cystinurie	AR
Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)	AR, AD
Gitelman-Syndrom	AR
Hypophosphatasie	AR, AD

Erkrankung	Erbgang
Komplement-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom	AR, AD
Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)	AR, AD
M. Fabry	X-chromosomal
M. Gaucher	AR
Nephronophthise	AR
Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran (TBMN)	AD
Renales Zysten und Diabetes-Syndrom	AD
Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom (SRNS)	AR, AD

Einen zunehmend bedeutenderen Bereich nimmt die quantitative molekulare Detektion viraler DNS und RNS ein, da hier sehr empfindlich und oft Wochen vor der immunologischen Antwort die Neuinfektion oder Reaktivierung (CMV, EBV, HSV, Polyoma BK-Virus etc.) nachgewiesen werden kann. Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Vergleichbarkeit der Assays, mutationsbedingte Veränderungen und die Interpretation der dynamischen Titterschwankungen im Verlauf einer Behandlung sind dabei stetige Diskussionspunkte.

Techniken zur Gen-Aktivierung mittels quantitativer Bestimmung der freigesetzten RNA können Auskunft über immunologisch-inflammatorische Vorgänge in der Niere (Biopsie, Urin) und im gesamten Patienten (Blut) geben und so gering invasive Indikatoren für die Exazerbation einer Erkrankung sein (Abstoßung, Lupus erythematodes, FSGS u.a). Möglicherweise kann bereits vor der histologischen Manifestation einer Schädigung oder dem Misserfolg einer Therapie hierüber Auskunft gegeben werden (sog. Surrogatmarker). Die Bewertung einzelner Gen-Aktivierungen befindet sich noch im Forschungsstadium und wird derzeit nicht als Routine-Diagnostik angeboten. Der Nachweis einer verminderten, fehlenden oder erhöhten Aktivität eines Gens (Expression) ist für eine Reihe von Krankheitsbildern nachgewiesen, hat jedoch das Stadium der Forschung noch nicht verlassen.

Die Konditionen der Probenentnahme und Asservierung sollten vorher mit dem Humangenetiker und/oder dem ausführenden Labor geklärt werden. Eine selbstaktualisierende Übersicht über humangenetische Labors und alle notwendigen Informationen sind bei der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (www.gfhev.de) oder über das Portal für seltene Erkrankungen und Orphan Drugs erhältlich (Orphanet; www.orpha.net). Im Rahmen molekulargenetischer Studien ist zudem für einige Erkrankungen eine kostenlose molekulargenetische Untersuchung verfügbar. Nähere Details sind über das Kompetenzteam Genetik und Seltene Erkrankungen der Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN, www.dgfn.edu) sowie den Arbeitskreis Molekulargenetik der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie erhältlich (GPN, www.gpn.de).

3.8 Nephropharmakologie und Nephrotoxizität

Grundsätzlich kann jedes ärztlich indizierte Medikament auch bei Patienten mit akuter und chronischer Nierenfunktionseinschränkung verordnet werden. Da jedoch jede pharmakologische Therapie Risiken in sich birgt, sollten hierbei folgende Empfehlungen beachtet werden:

209. Schlüsselfrage

Welche Grundsätze sollen vor Gabe von Medikamenten bei Patienten mit akut oder chronisch eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden?

Empfehlung 209-1

Vor einer Gabe von Pharmaka soll eruiert werden, auf welchem Weg diese eliminiert und/oder metabolisiert werden (hepatisch, biliär, intestinal, renal, glomerulär filtriert, tubulär sezerniert) um die Patientensicherheit gegenüber einer Pharmakotherapie ausreichend zu gewährleisten [507–509].

Medikamente, die bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz appliziert werden, sollen grundsätzlich nach dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, d.h. nach der GFR, dosiert werden [510,511].

Nur die initiale Medikamentendosis soll auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz (AKI, AKD, ANV) - um schnell wirksame Plasma/Serumkonzentrationen zu erreichen - so dosiert werden, als handele es sich um Personen mit normaler Nierenfunktion. Die weitere Dosierung (Erhaltungsdosis) soll sich nach der GFR richten.

Die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz soll erfolgen: 1.) entweder durch reduzierte Mengengabe bei gleichen Dosierungsintervallen oder 2.) über Verlängerung des Dosierungsintervalls bei gleicher (ursprünglicher) Medikamentendosis.

Bei Patienten mit akuter und chronisch progredienter Niereninsuffizienz soll ausgeschlossen werden, dass inkompatible Kombinationen bestimmter Pharmakagruppen zur Anwendung kommen [507–509,512]. In Zweifelsfällen sollten Experten z. B. pharmakologischer Institute befragt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Kenntnisse in der Pharmakokinetik und wesentliche Regeln für die Dosisanpassung von Pharmaka bei Niereninsuffizienz sollten bekannt sein um mögliche, durch Akkumulation auftretende, toxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die GFR ist jedoch nicht die alleinige Bemessungsgrundlage für eine Medikamentendosierung, da diese nicht nur extrarenal eliminiert oder metabolisiert sondern auch tubulär sezerniert werden können (Beispiel Metformin). Die Pharmakodynamik definiert die Zielspiegel einer Therapie und hilft Fehldosierungen zu vermeiden. Mit einer akuten Nierenschädigung sind, bei hoher Dunkelziffer, mindestens 10% aller Patienten im Krankenhaus betroffen [446]. Wenigstens die Hälfte aller Medikamente muss nach der Nierenfunktion angepasst werden. Schwierig wird die Situation der adäquaten Dosierung bei akutem oder chronisch progredientem Nierenversagen und soll sich (unter klinischen Bedingungen) nach der tagesaktuellen GFR richten.

Tabelle 35: Kernaussagen zur Dosierung von Arzneimitteln beim Akuten Nierenversagen

- Etwa die Hälfte aller Arzneimittel wird nierenabhängig ausgeschieden; durch glomeruläre Filtration, durch tubuläre Sekretion
- Um toxische Akkumulation einer Substanz zu vermeiden, sind Kenntnisse der Pharmakokinetik. erforderlich.
- Die Arzneimitteldosis richtet sich nicht am Plasma/Serumkreatinin, sondern nach der GFR
- Die initiale Dosierung soll optimale Spitzenkonzentrationen (im Blut, im Gewebe) ermöglichen

Tabelle 36: Kernaussagen zur Nephrotoxizität von Arzneimitteln

- Jedes Medikament kann die Nieren schädigen.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind häufig komplex (toxische, allergisch, immunvermittelt etc.)
- Wichtigste Maßnahme bei Verdacht auf eine relevante Nephrotoxizität ist der Auslassversuch.

3.8.1 Dosierung

210. Schlüsselfrage

Welcher Parameter soll bei der Dosierung von Arzneimitteln bei akuten Nierenerkrankungen zugrunde gelegt werden?

Empfehlung 210-1

Die Arzneimitteldosierung bzw. die Dosisanpassung von Arzneimitteln bei verminderter Nierenfunktion soll anhand der standardisierten eGFR (ml/min/1.73 m²) unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen erfolgen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

211. Schlüsselfrage

Wie soll die Arzneimitteldosis der Nierenfunktion eines Patienten angepasst werden?

Empfehlung 211-1

Grundsätzlich soll zur Arzneimitteldosierung die jeweilige Fachinformation berücksichtigt werden. Diese Empfehlungen führen bei kritischen Medikamenten jedoch nicht selten zu Unterdosierungen [509].

Welche Pharmakokinetik im konkreten Fall bei einem Medikament vorliegt und wie stark sich die Pharmakokinetik ändert, soll anhand aktueller Internetplattformen z. B. www.dosing.de eruiert werden. Im konkreten klinischen Fall sollte auch eine Expertise aus dem Fundus eines pharmakologischen Instituts eingeholt werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

212. Schlüsselfrage

Wann ist eine Dosisanpassung eines Pharmakons erforderlich?

Empfehlung 212-1

Die Arzneimitteldosis soll der Nierenfunktion dann angepasst werden, wenn die Halbwertszeit des Pharmakons das empfohlene Dosierungsintervall überschreitet.

Eine Dosisreduktion soll nur dann erfolgen, wenn die Halbwertszeit länger ist als das Dosierungsintervall und/oder, wenn die GFR unter 60 ml/min liegt.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

213. Schlüsselfrage

Bei wem, unter welchen klinischen Bedingungen und wie sollen die Konzentration von Pharmaka im Blut/Plasma/Serum oder Urin überwacht werden?

Empfehlung 213-1

Eine Therapieüberwachung kann bei Patienten unter Immunsuppression und solchen mit Niereninsuffizienz erfolgen u. a. bei Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Sirolimus bzw. Everolimus).

Therapeutisches „Drug Monitoring“ (TDM) sollte mit Blutspiegelbestimmungen der Medikamente dann erfolgen, sofern medikamententoxische Effekte zu erwarten bzw. evident sind.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 213-2

Bei klinisch und labormedizinisch stabilen Patienten (nach Nierentransplantation) und laufender Langzeitimmunsuppression können längere Zeitintervalle für im Blut/Plasma/Serum-Untersuchungen (z. B. Immunsuppressiva) gewählt werden.

Gesamtabstimmung: 87,5% (7/8)

Kommentar

Es ist strittig, inwieweit bei klinisch stabilen Patienten mit Langzeitimmunsuppression unter Mycophenolat-mofetil (MMF) die MMF Blutspiegel überwacht werden sollten.

Mit der „Referenzmethode“ einer *Tandem LC-MS/MS* wären Pharmaka in Körperflüssigkeiten messbar. In der Praxis etabliert ist das therapeutische Drugmonitoring (TDM) jedoch nicht.

Tabelle 37: Substanzen für die ein therapeutisches „Drug-monitoring“ empfohlen wird

Substanzklasse	Beispiel	Zielspiegel	
		<i>Talspiegel</i>	<i>Spitzenspiegel</i>
Immunsuppressiva	Ciclosporin	100 ng/ml	1000 ng/ml
	Tacrolimus	5 ng/ml	?
	Sirolimus	5 ng/ml	
	Everolimus	5 ng/ml	
Antiinfektiva	Gentamicin	< 2 mg/l	10 mg/l
	Piperacillin	20 mg/l	200 mg/l
	Vancomycin	15 mg/l	40 mg/l
		Gleichgewichtsspiegel bei Infusion C _{average} = 25 mg/l	
	Meropenem	4 mg/l	40 mg/l
		Gleichgewichtsspiegel bei Infusion C _{average} = 4 x MIC = 8 – 32 mg/l	

3.8.2 Nephrotoxizität

214. Schlüsselfrage

Welche Medikamente sollen als nephrotoxisch eingeordnet und bei eingeschränkter Nierenfunktion als mitverursachend verdächtigt werden ?

Empfehlung 214-1

Alle Medikamente sollen als potentiell nephrotoxisch beachtet werden [507–509,513–515]. Prinzipiell soll bedacht werden, dass jedes Medikament nephrotoxische Effekte provozieren, die autochthone Nierenerkrankungen wie eine akute Glomerulopathie oder akute interstitielle Nephropathie imitieren können [512,515–519].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

215. Schlüsselfrage

Nach welchen Medikamenten- oder Substanzgruppen soll bei schneller Verschlechterung der Nierenfunktion, auch unter Einbeziehung einer Fremdanamnese, gesucht werden?

Empfehlung 215-1

Folgende Medikamenten/Substanzgruppen sollen insbesondere bei längerer oder vermuteter fehlerbehafteter Applikation und schnell abfallender GFR, neu aufgetretener Proteinurie, Haematurie als mitursächlich verdächtigt werden [507,509,513,515,516,520–523]

NSAR, ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptor Blocker, Statine, Protonenpumpen-Inhibitoren, Antibiotika, Calcineurin-Inhibitoren, Cisplatin/Carboplatin, Tenofovir, Cidofovir, Immunmodulatoren („Check-point Inhibitoren“), Lithiumsalze [510,514,520–522,524–529].

Mitverursacht werden soll, inwieweit bei einem Patienten mit ANV Medikamente fälschlich appliziert (Verwechslung) und/oder falsch dosiert wurden, sich in ihrem nephrotoxischen Potential ggf. ergänzen oder interagieren, und inwieweit Medikamente/Substanzen in suizidaler Absicht eingenommen wurden.

Bei Patienten mit akuten oder chronisch progredienten Nierenerkrankungen sollen mögliche umweltbedingte (z. B. landwirtschaftliche Betriebe) oder anderweitige toxische Substanzen aus dem beruflichen Umfeld als ursächlich abgefragt und ausgeschlossen werden [530,531].

In der Abklärung eines ANV sollen saisonale Gifte (Gerichte aus fälschlich gesammelten Giftpilzen) ausgeschlossen werden. Bei chronisch progredienten Verläufen sollten z. B. mit Ochratoxin (Mykotoxin), oder Aristolochia verunreinigte Lebensmittel ausgeschlossen werden.

Kommentar

Personen, die Pilzgerichte mit Anteilen an Orellanus („orangefuchsiges Raukopf“) oder Amanita phalloides konsumieren, erleiden regelmäßig ein akutes meist bleibend dialysepflichtiges Nierenversagen, sollten sie nicht daran versterben.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

216. Schlüsselfrage

Welche Substanzgruppen sollten bei Patienten für einen eher akuten oder eher chronisch progredienten Verlauf angeschuldigt und ausgeschlossen werden ?

Empfehlung 216-1

Unterschieden werden sollten akute von chronischen Arzneimittel-bedingten Nierenschäden (Beispiele)

Akut: Colistin, Jod-haltige Röntgenkontrastmittel bzw. Substanzen, die eine „allergisch toxische Reaktion“ auslösen (z. B. Lyell-Syndrom bei Allopurinol, HUS-Symptomatik nach Thrombozyten - Aggregationshemmern, Calicneurininhibitoren etc.) NSAR; Pharmaka, die eine osmotische Nephrose auslösen: Hydroxyäthylstärke, SGLT2 Inhibitoren (z. T. nur kasuistische Beiträge). percut: i.v. Drogenabusus [509,513,514,516,517,517,521,525,529,532].

Chronisch: Bisphosphonate, NSAR, Aristolochia, Lithiumsalze, Immun-Checkpoint-Inhibitoren (PD-1, PD-L1, CTLA-4) [522,530,533–535].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Einige für ein Akutes Nierenversagen ursächlich verantwortlich gemachte Substanzgruppen sind zur Zeit in Diskussion. Dies betrifft u. a. die Assoziation Akuter Nierenversagen bei Biguaniden und Röntgenkontrastmitteln [532,536,537]. Die unter Biguaniden und Laktatazidose beobachteten Nierenversagen beruhen offenbar mit auf gravierenden Komorbiditäten [537]. Die die hochosmolalen Röntgenkontrastmittel abgelösten niedrigosmolalen, nichtionischen mono-oder dimere Kontrastmittel haben ein niedriges nephrotoxisches Potential [532,536]. Diagnostische Verfahren, über die Präsenz tubuluspezifischer Gewebsparameter im Urin eine pharmakotoxische Nierenschädigung frühzeitig zu entdecken, haben sich zwar in Studien sehr bewährt, jedoch nicht für den klinischen Alltag durchgesetzt [538]. Die nach KM-Gabe sehr unterschiedliche Ausscheidung tubulärer Marker ermöglichte die Risiken unterschiedlicher KM-Substanzen differenzierter einzuordnen, mit der Vorgabe, dass auch Patienten mit Niereninsuffizienz eine KM-verstärkte Bildgebung bei entsprechend wichtiger Indikation nicht vorenthalten werden soll.

Ein sog. „renale drug-monitoring“ kann derzeit noch nicht empfohlen werden

217. Schlüsselfrage

Welche Gewebekompartimente der Niere, die als Zielstrukturen durch Medikamente geschädigt werden können, sollten im Auge behalten werden?

Empfehlung 217-1

Es sollten fünf renale Gewebekompartimente als Zielstrukturen potentiell nephrotoxischer Wirkungen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden: Glomeruli, interstitielle Gefäße, Tubuli, inklusive Sammelrohre, Interstitium [508,509,517,518], Glomeruläre und tubulointerstitielle Nierenschädigungen durch Medikamente sollen, neben dem klinischen Bild, durch geeignete labordiagnostische Parameter unterschieden werden u. a. über die Differenzierung der Proteinausscheidungsmuster und zugehörige diagnostische Erwartungsgruppen.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Kommentar

Nephrotoxische Substanzen schädigen zwar am häufigsten das tubuläre Nephron im Sinne einer akuten interstitiellen Nephritis, tubulären Nekrose, einer Kristall-Nephropathie oder „cast-Nephropathie“, können jedoch über ein durch sie ausgelöstes Nephrotisches Syndrom das Bild einer autochtonen Glomerulopathie „imitieren“, wie auch eine TTP oder einem HUS vermeindlich anderer

Genese [512,513,518,523,535]. Lithiumpräparate führen langfristig zu progredienten glomerulären und tubulointerstitiellen Nierenschädigungen [533].

Folgende Pathomechanismen einer überwiegend tubulo-interstitiellen Nierenschädigung sollten differentialdiagnostisch eruiert werden:

1. Toxisch = Dosis-abhängig (Typ A); Tubulus Epithelnekrosen, „shedding“; Zellinfiltrate
2. Idiosynkratisch = meist angeborene (systemische) Unverträglichkeit (Typ B), z. B. auf Salizylate
3. Allergisch-toxisch = erworbene Unverträglichkeit, hierzu gehörig immunzytotoxische Effekte (Pharmakon als Hapten für autoimmunologische Reaktionen); hyperinflammatorische Syndrome (z. B. bei den älteren Gadoliniumkontrastmitteln linearer Struktur; sog. nephrogene systemische Fibrose); Kreislaufdepression, Hypotonie, ischämische Nephropathie
4. Tubuloepitheliales Energiedefizit, mitochondriale Dysfunktion (ATP Abfall), Hypoxie, Einfluss von Sauerstoffradikalen (Abfall von Radialfängern), Ausfall zellulärer Transporter (mit Elektrolytstörungen), tubuläre Azidose
5. Osmotische Nephrose durch Zucker- anstatt Glycin-haltiger Immunglobulinpräparate; Hydroxyethylstärke, SGLT2 Inhibitoren [539]
6. Tubuläre (intrarenale) Obstruktion, Kristallopathie, Kristall-induzierte Nephropathie (Aciclovir, Indinavir, Gyrasehemmer, Methotrexat)
7. Interstitielle (tox.) Angiopathie, Mikrothromben, Hypoxie, Kapillarlecks (endotheliale Dysfunktion), interstitielles Ödem, Zellnekrosen,

218. Schlüsselfrage

Wie sollte im Verdachtsfall eine Arzneimitteltoxizität der Niere gesichert werden?

Empfehlung 218-1

Labormedizinisch oder sonographisch sollen veranlasst werden: Bestimmung der GFR, Harnstatus, quantitative Proteinuriedifferenzierung, Nierenultraschall. Auf typische Medikamenten-induzierte Parameter, insbesondere solche wie bei interstitieller Nephritis soll geachtet werden: tubuläre Proteine mit erhöhtem α_1 -Mikroglobulin, Leukozyturie, Mikrohämaturie; sowie, je nach Fallkonstellation auf: Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen (thrombotische Mikroangiopathie), Komplementabfall, Eosinophilie. Ein ursächlicher Zusammenhang soll durch einen Auslassversuch (sofortiges Absetzen des Pharmakons) bestätigt oder ausgeschlossen werden. Bessert sich hierdurch die Nierenfunktion, so sollte eine Arzneimittel-bedingte Nierenschädigung als wahrscheinlich diagnostiziert werden. [507,509,512,524].

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 218-2

Da besonders ältere Patienten häufig einer „Polypharmakologie“ unterliegen, sollen Patienten mit sich (schnell) verschlechternder Nierenfunktion auf potentiell „kontraindizierte“ nephrotoxische Medikamenten-Kombinationen hin untersucht werden.

Gesamtabstimmung: 100% (9/9)

Empfehlung 218-3

Rückt eine für das akute Nierenversagen verdächtige Substanz in den Fokus, so sollte versucht werden, sofern verfügbar, diese oder ihre Metabolite im Plasma/Serum bzw. im Urin qualitativ und/oder quantitativ zu bestimmen, um im Fall einer Akkumulation die Pathogenese zu klären und kausaltherapeutisch eingreifen zu können (Absetzen, Dosierungsintervall verlängern, bei ANV Behandlung durch Hämo-perfusion etc.). Um eine toxische Nephropathie abzusichern, sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: 89% (8/9)

Kommentar

Ziele eines solchen Vorgehens sind, nephrotoxische Überdosierungen zu objektivieren und diesen entgegenzuwirken. Zur Unterstützung soll Rat bei einer der Giftnotrufzentralen und toxikologischen Einrichtungen bzw. einer Abt. für klinische Pharmakologie eingeholt werden.

Tabelle 38: Orientierende Listung potentiell nephrotoxischer Substanzen, die im Zusammenhang mit Akuten und Chronisch progredienten Nierenversagen erfragt und ausgeschlossen werden sollten [507–537,540–542]

Substanzen, Substanzgruppen	Art der Nierenschädigung
Allopurinol, Sulfonamide,, β -Lactam-Antibiotika, Rifampicin, Protonen-sekretions-Hemmer, Check-point-Inhibitoren, Vancomycin, Makrolide (Clarithromycin), Diuretika, Aciclovir, Aminosalicylate, Psychopharmaka; i.v. Drogen Abusus.	Akute Interstitielle Nephritis
Cis-Platin/Oxaliplatin, Aminoglycoside, Röntgen-Kontrastmittel, Calcineurin-Inhibitoren, Statine (hochdos.); Amphotericin B, Bisphosphonate; synthetische Cannabinoide; (Ethylenoxid, Schwermetalle)	Tubuläre Nekrosen, unter NSAR ggf. Papillennekrosen
Amoxicillin, Gyrasehemmer, Indinavir, Methotrexat, Gancyclovir, hochdosierte Ascorbinsäure (> 1 g/Tag; sekundäre Oxalose, Ca-oxalat Mikrokristallurie); Bence-Jones Proteinurie.	Kristall-Nephropathie tubuläre Obstruktion, „cast Nephropathie“
Sulphasalazin, NSAR, Rifampicin, Infliximab, Tri-/para-Methadon, Goldpräparate, D-Penicillamin	Glomerulopathie, nephrotisches Syndrom
ACE-Hemmer, ACE-Hemmer in Kombination mit AT1-Rezeptor Antagonisten; duale Diuretikagabe; SGLT2-Inhibitoren (?)	Geänderte glomeruläre Hämodynamik, und glom. Filtrationsdruck; renale Hypoperfusion,
Gruppe der Thyrosinkinase-Hemmer (Sunitinib, Sorafinib), dazu EGF-Rezeptor Hemmer (Erlotinib); HMG-CoA-Reduktase Hemmer, Daptomycin; Drogen (Cocain); hochdos. Statine+Sacubitril/Valsartan	Rhabdomyolyse, „cast - Nephropathie“, tubuläre Obstruktion
“Check-point“-Inhibitoren (anti-PD1; anti-CTLA-3 etc.)	Autoimmunologische Nephropathie, „Immunvaskulitis“; akute tubulointerstitielle Nephritis
Chinin, Eculizumab, Mitomycin (Ca-assoziiert), Gemcitabin, Vinblastin/Bleomycin; Cis-Platin, Calcineurin-Inhibitoren; Rifampicin, Ticlopidin; rekombinante Interferone	Thrombotische Mikroangiopathie, hämolytisch urämisches Syndrom
„Umwelttoxine“, „Agrikulturchemie“ (Pestizide, Organophosphate), Kupfersulfat; Mycotoxine, Ochratoxin aus Aspergillus ochraceus; Orellanin-Toxin aus Cortinarius rubellus, - speciocissimus u.a, Phallo- & Amatoxine (α -Amanitin) aus Amanita phalloides (Knollenblätterpilz); suicidal: Ethylenoxid, Lithiumsalze, phosphathaltige orale Abführlösungen	div. Nephrotoxizität

Bei sich verschlechternder GFR und pathologischem Harnstatus (Proteinurie, Mikrohaematurie), soll nach Absetzen der verdächtigten Medikation, sofern sich das akute Nierenversagen innerhalb von Tagen nicht restituiert, eine Nierenbiopsie erfolgen. Der Verdacht auf eine Arzneimittel-induzierte akute Nephritis ggf mit systemischer Vaskulitis und Purpura oder Hauteffloreszenzen kann über den engen zeitlichen Zusammenhang vermutet werden.

Ein zeitlich befristeter Therapieversuch mit Glucocortikoiden bei interstitieller Nephritis kann die Nierenfunktion wiederherstellen und die Verdachtsdiagnose einer Medikamenten induzierten Nierenschädigung bestätigen helfen [543].

Kommentar

Entsteht bei Patienten mit einer GFR < 60 (50) ml/min nach Biguanidgabe (Metformin) eine Laktatazidose, so muss mit der Entwicklung eines Akuten Nierenversagens gerechnet und das Präparat sicherheitshalber abgesetzt werden.

Treten unter „Immun-Checkpoint Inhibitoren“ toxische, autoaggressive (renale) Nebenwirkungen auf, so kann zunächst unter Weiterführung der Therapie ein Versuch mit Glucokortikoiden gemacht werden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation der Konsensusstärke	9
Tabelle 2:	Schema zur Graduierung von Empfehlungen	9
Tabelle 3:	Makroskopische Beurteilung einer Harnprobe	21
Tabelle 4:	Teststreifenfelder für Urinuntersuchung auf Krankheiten der Niere und ableitenden Harnwege mit Messprinzipien, Messbereichen und Referenzintervallen.....	22
Tabelle 5:	Referenzbereichsobergrenzen Harnsediment.....	23
Tabelle 6:	Leitproteine der Proteinuriediagnostik, Molekulargewicht, diagnostischer Hintergrund.....	24
Tabelle 7:	Normale Konzentrationsbereiche von Leitproteinen in Harnproben (mg/Liter, mg/g Kreatinin und mg/mmol Kreatinin)	24
Tabelle 8:	Marker für Funktions- und Struktur-Störungen der Nieren	26
Tabelle 9:	Wann soll welche GFR-Methode eingesetzt werden?.....	35
Tabelle 10:	Übersicht laborseitiger und klinischer Konstellationen, die die (differenzierte) Untersuchung auf eine Proteinurie begründen	41
Tabelle 11:	Individuelle Leitproteine zur Differenzierung einer Proteinurie	42
Tabelle 12:	Anhaltspunkte auf mögliche klinisch-diagnostischen Erwartungsgruppen anhand der absoluten Proteinausscheidung und der Differenzierung von Leitproteinen.....	44
Tabelle 13:	Selektivität der glomerulären Proteinurien als Anhalt diagnostischer Erwartungsgruppen [16,54–60,62,63,66,68–71,74–76,78–87,89,92–96].....	45
Tabelle 14:	Orientierende pathogenetische Differenzierung einer postrenalen Leukozyturie mit und ohne Bakteriurie [113–119,122,124–133]	71
Tabelle 15:	Postrenale Leukozyturie und/ohne Hämaturie	72
Tabelle 16:	Immunpathologisch vermittelte Nierenerkrankungen	75
Tabelle 17:	Zellkernkomponenten als Zielantigene bei Autoantikörpern, die bei immunpathologischen Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung vorkommen können. Bindungsmuster der Antikörper auf Hep2-Zellen	78
Tabelle 18:	Autoantikörper des rheumatischen / pararheumatischen Formenkreises und deren Bezug zur Klinik bei erhöhtem Risiko einer Nierenbeteiligung [59,129,153,155,159,160,162,167,168,170–175].....	79
Tabelle 19:	Auto-AK und Zielantigene bei mGN (weitere: Exotosin-1,-2; Semaphorin 3B; Protocadherin-7)	88
Tabelle 20:	ADAMTS13 in der Diagnose und Differentialdiagnose Thrombotischer Mikroangiopathie (TMA)	92
Tabelle 21:	Untersuchungsverfahren zum Ausschluss monoklonaler Gammopathien bei Nierenbeteiligung ..	104
Tabelle 22:	Kryoglobuline und assoziierte (Nieren-) Erkrankungen [83,332–338]	105
Tabelle 23:	Auswahl neuerer „Biomarker“, die mit einem akuten bzw. chronisch progredienten Nierenversagen assoziiert sein können	111
Tabelle 24:	Diagnostische Parameter zur Abklärung einer akuten Nierenfunktionseinschränkung, der Ursachen und zur Abgrenzung einer akuten von einer chronisch-progredienten Nierenerkrankung [447].....	122
Tabelle 25:	Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung	124
Tabelle 26:	Mögliche klinische Präsentation und Symptome bei akutem Nierenversagen	124
Tabelle 27:	Labormedizinische Diagnostik bei Akutem Nierenversagen (ANV, AKI, AKD)	127
Tabelle 28:	RPGN - Klinische Präsentation und Symptome	130

Tabelle 29:	Serologische Diagnostik bei V.a. RPGN	131
Tabelle 30:	Einfache Störungen des Säure-Basenhaushalts.....	151
Tabelle 31:	Häufige Ursachen einer metabolischen Azidose.....	151
Tabelle 32:	Erscheinungsformen der Renal Tubulären Azidosen, RTA.....	152
Tabelle 33:	Beispiele für molekulargenetische Analysen (Kandidatengene) bei hereditären Erkrankungen der Nieren [501,502].....	161
Tabelle 34:	Autosomal Rezessiver (AR) und Autosomal Dominanter (AD) Erbgang ausgewählter angeborener Nierenkrankheiten.....	165
Tabelle 35:	Kernaussagen zur Dosierung von Arzneimitteln beim Akuten Nierenversagen	167
Tabelle 36:	Kernaussagen zur Nephrotoxizität von Arzneimitteln.....	168
Tabelle 37:	Substanzen für die ein therapeutisches „Drug-monitoring“ empfohlen wird	169
Tabelle 38:	Orientierende Listung potentiell nephrotoxischer Substanzen, die im Zusammenhang mit Akuten und Chronisch progredienten Nierenversagen erfragt und ausgeschlossen werden sollten [507–537,540–542]	173

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Abklärung einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR)	31
Abbildung 2:	Entwicklung der GFR bei Kindern in Abhängigkeit des Alters	32
Abbildung 3:	Diagnostische Lücke in der Initialphase des akuten Nierenversagens	37
Abbildung 4:	Empfohlener Algorithmus zur Abklärung einer Proteinurie	50
Abbildung 5:	Eiweißdifferenzierung im Urin und empfohlene weitere diagnostische Optionen	51
Abbildung 6:	Entscheidungsbaum zur Abklärung einer Hämaturie	59
Abbildung 7:	Differenzierung einer Hämaturie nach nephrologischer und urologischer Sicht	60
Abbildung 8:	Erythrozytenmorphologie in Harnproben (adaptiert aus [15,109])	61
Abbildung 9:	Entscheidungsbaum zur Diagnosefindung bei Leukozyturie	69
Abbildung 10:	ADAMTS13 schneidet die vWF Multimere [245]	91
Abbildung 11:	Akutes Nierenversagen mit beidseits vergrößerten Nieren in der Sonographie	120
Abbildung 12:	Klinisch-diagnostisches Vorgehen bei akuter Nierenfunktionseinschränkung (ANV, AKI, AKD)	128
Abbildung 13:	Klassifikation der CKD und Zusammenhang zwischen GFR sowie Albuminurie und Prognose einer Nierenkrankheit (https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management) [453]	133
Abbildung 14:	EKG-Veränderungen bei schwerer Hyperkaliämie (links) und Besserung nach kombinierter Therapie (rechts) [467]	141
Abbildung 15:	EKG-Veränderungen bei schwerer Hypokaliämie	141
Abbildung 16:	Klinisch-labordiagnostisches Vorgehen zur Abklärung einer Hyponatriämie [466]	142
Abbildung 17:	Algorithmus zur Diagnostik und Differenzierung einer Renal Tubulären Azidose, RTA	150
Abbildung 18:	Erythema nodosum und Akutes Nierenversagen, Proteinurie, Mikrohämaturie bei Löfgren Syndrom, vor (A) und unter (B) Glucocortikoiden	153
Abbildung 19:	Nierenbiopsie: Histologischer Befund mit glomerulärer „Halbmondbildung“ bei Rapid-progressiver Glomerulonephritis (PAS-Färbung)	155
Abbildung 20:	Klinischer und labordiagnostischer Verlauf (Proteinurie) bei einem Patienten mit RPGN vor und nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie	156
Abbildung 21:	Proteinprofil in der Serumelektrophorese: Patient mit nephrotischem Syndrom	157
Abbildung 22:	Patient mit Nephrotischem Syndrom: (Ausschnitt) der immunserologischen Befunde	158
Abbildung 23:	Sonografisches Bild der rechten Niere bei Nephrotischem Syndrom	158
Abbildung 24:	Lichtmikroskopie-Befund der Nierenbiopsie des Patienten mit Nephrotischem Syndrom PAS-Färbung, Vergr. x ca 120 (Prof. Dr. K. Amann, Nephropathologie Universität Erlangen-Nürnberg)	159
Abbildung 25:	Elektronenmikroskopie der Nierenbiopsie, Pat. mit Nephrotischem Syndrom, Vergr. ca x 8000 (Prof. Dr. K. Amann, Nephropathologie Universität Erlangen-Nürnberg)	159
Abbildung 26:	Patientin mit Nephrotischem Syndrom: Laborbefunde (Blut und Urin) drei Wochen nach Therapiebeginn (Pfeil: klin. Notiz des Verlaufs)	161

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ACCP	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ADAMTS	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
ADPKD	Autosomal-dominante polyzytischer Nierenerkrankung
ADTKD	Autosomal-dominante tubulointerstitielle Krankheit
AK	Antikörper
AKD	Akute Nierenerkrankung
AKI	Akute Nierenschädigung
AL	Anionenlücke
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM	Antibasalmembran-Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
AOH	Absence-of-Heterozygosity
ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
Array-CGH	Array-based comparative genomic hybridization
ATPasen	Adenosintriphosphatasen
ATS	Alport-Syndrom
BE	Basen-Excess
BGA	Blutgasanalyse
CAKUT	Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract
CCP	cyclische citrullinierte Proteine
CD3	cluster of differentiation 3
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Stadien 1-5 und 5d)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNVs	Copy Number Variations
dsDNA	double-stranded desoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FENa	Fraktionelle Natriumexkretion
FSGN	Focal Sclerosing Glomerulonephropathy
FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
GBM	glomeruläre Basalmembran

Abkürzung	Ausschrift
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virusinfektion
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
HWI	Harnwegsinfektionen
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KDIGO	Internationale Leitlinien Organisation zur Prävention und Behandlung Nierenkranker
MALDI-TOF	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization - Time Of Flight
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
mGN	membranöse Glomerulonephritis
MGRS	Monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MLPA	Multiplex-ligation dependent Probe Amplification
MMF	Mycophenolat-mofetil
MSU	Mittelstrahlurin
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoz. Lipokalin
NGS	Next Generation Sequencing
NS	Nephrotisches Syndrom
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAS	Periodic acid–Schiff
PCR	polymerase chain reaction
PLA2R	Phospholipase A2 Rezeptor
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PR3	Proteinase-3
PTH	Parathormon
RPGN	Rapid progressive Glomerulonephritis
SDS-PAGE	SDS-Polyacrylamid Flachgelelektrophorese
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
ssDNA	single-stranded desoxyribonucleic acid

Abkürzung	Ausschrift
TDM	Therapeutische Drugmonitoring
THSD7A	Thrombospondin-domain-containing protein 7A
TLR	Toll-like Rezeptoren
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TTP	Thrombotisch Thrombozytopenie Purpura
UPD	uniparentale Disomien

Literaturverzeichnis

1. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, et al. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113(6):85–91. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931624>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2016 zur Qualität in der Dialyse. 2017 [cited: 2020-02-22]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3024/2017-07-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2016.pdf.
3. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(14):1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582143>.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385656>.
5. Kühlein T, Schaefer C. Leitlinien: Die Kunst des Abweichens. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(37):A-1696/B-1448. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/215464>.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2006; 145(4):247–54. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908915>.
7. Myers GL. Standardization of serum creatinine measurement: Theory and practice. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* 2008; 241(sup241):57–63. DOI: 10.1080/00365510802149887. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569966>.
8. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, et al. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: A report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49(6):977–82. DOI: 10.1515/CCLM.2011.167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21428858>.
9. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000; 80(3):1107–213. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893433>.
10. Soldin SJ, Henderson L, Hill JG. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin. Biochem.* 1978; 11(3):82–6. DOI: 10.1016/s0009-9120(78)90028-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688598>.
11. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51(3):395–406. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295055>.
12. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney international* 2002; 61(4):1453–61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918752>.
13. Kuhlmann U, Böhrer J, Luft FC, et al., editors. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
14. Thomas L, editor. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Aufl. ed. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012.
15. Hofmann W, Ehrich JH, Guder WG, et al. Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases. *Clinical laboratory* 2012; 58(9-10):871–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23163102>.
16. Hofmann W, Guder WG. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry. Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie* 1989; 27(9):589–600. DOI: 10.1515/cclm.1989.27.9.589. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2607321>.
17. Gross O, Moerer O, Weber M, et al. COVID-19-associated nephritis: Early warning for disease severity and complications? *Lancet* 2020; 395(10236):e87–e88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31041-2.

18. European urinalysis guidelines. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum 2000; 231:1–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647764>.
19. Guder WG, Nolte J, editors. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009. <http://www.doctorconsult.de/books/linkTo?type=bookHome&isbn=978-3-437-23341-8&eid=4-u1.0-B978-3-437-23341-8.X0001-5--TOP>.
20. Hofmann W, Schmidt D, Guder WG, et al. Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. Klinische Wochenschrift 1991; 69(2):68–75. DOI: 10.1007/BF01666819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1709219>.
21. Hofmann W, Guder WG. Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, alpha-1-Mikroglobulin und Retinol-bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). Lab Med 1989; 13:470–8.
22. Hofmann W, Schmidt D, Guder WG. Die Urineiweißbestimmung – Versuch einer kritischen Standortbestimmung. LaboratoriumsMedizin 1991; 15(3):133–7. DOI: 10.1515/labm.1991.15.3.133.
23. Hofmann W, Garbrecht M, Bradwell AR, et al. A new concept for detection of Bence Jones proteinuria in patients with monoclonal gammopathy. Clinical laboratory 2004; 50(3-4):181–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15074473>.
24. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clinical chemistry 2002; 48(9):1437–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194920>.
25. Scherberich J, Pollok M, Soler G, et al. Noninvasive evaluation of kidney diseases applying sensitive thinlayer SDS-PAA-poregel gradient electrophoresis. NH 1985; 14:389.
26. Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunochemical and clinical aspects. Am J Nephrol 1990; 10 Suppl 1:43–51. DOI: 10.1159/000168193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2256476>.
27. Hoefele J. Methoden in der Humangenetik. Nephrologe 2017; 12(4):271–8. DOI: 10.1007/s11560-017-0161-y.
28. Kim S, Hwang S, Jang HR, et al. Creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate slopes for the prediction of kidney outcome: A comparative retrospective study. BMC nephrology 2019; 20(1):214. DOI: 10.1186/s12882-019-1403-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185945>.
29. Qiu X, Liu C, Ye Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: A systematic literature review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8(42):72985–99. DOI: 10.18632/oncotarget.20271. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069842>.
30. Mendu ML, Lundquist A, Aizer AA, et al. The usefulness of diagnostic testing in the initial evaluation of chronic kidney disease. JAMA internal medicine 2015; 175(5):853–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730699>.
31. Ebert N, Loesment A, Martus P, et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015; 30(8):1307–14. DOI: 10.1093/ndt/gfv116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044836>.
32. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN 2016; 11(2):354–62. DOI: 10.2215/CJN.05750515. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26339068>.
33. den Bakker E, Gemke RJ, Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: A review. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2018; 55(3):163–83. DOI: 10.1080/10408363.2018.1427041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388463>.
34. Wahl EF, Lahdes-Vasama TT, Churchill BM. Estimation of glomerular filtration rate and bladder capacity: The effect of maturation, ageing, gender and size. BJU Int. 2003; 91(3):255–62. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04053.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581015>.

35. Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *The New England journal of medicine* 2017; 376(24):2349–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1614329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614683>.
36. Mellas J. Potential pitfalls in estimating renal injury by KDIGO, overcome by measuring creatinine clearance in acute kidney injury. *Clinical nephrology* 2017; 88(11):284–91. DOI: 10.5414/CN109210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28853703>.
37. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical kidney journal* 2016; 9(5):700–4. DOI: 10.1093/ckj/sfw071. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27679716>.
38. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical kidney journal* 2016; 9(5):682–99. DOI: 10.1093/ckj/sfw070. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27679715>.
39. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2013; 24(6):877–88. DOI: 10.1681/ASN.2012070653. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704286>.
40. Levey AS, Inker LA. GFR Evaluation in Living Kidney Donor Candidates. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2017; 28(4):1062–71. DOI: 10.1681/ASN.2016070790. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298325>.
41. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31–41. DOI: 10.1159/000180580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>.
42. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2008; 6(3):153–60. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2008.07.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775390>.
43. Tsinalis D, Thiel GT. An easy to calculate equation to estimate GFR based on inulin clearance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(10):3055–61. DOI: 10.1093/ndt/gfp193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395728>.
44. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012; 367(1):20–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1114248. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762315>.
45. Leion F, Hegbrant J, den Bakker E, et al. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in children. The average between a cystatin C- and a creatinine-based equation improves estimation of GFR in both children and adults and enables diagnosing Shrunken Pore Syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77(5):338–44. DOI: 10.1080/00365513.2017.1324175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28521564>.
46. Filler G, Huang S-HS, Lindsay RM. The Search for More Reliable Estimated GFR Biomarkers. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; 67(1):5–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708192>.
47. Lee J, Lee Y, Park B, et al. Genome-wide association analysis identifies multiple loci associated with kidney disease-related traits in Korean populations. *PloS one* 2018; 13(3):e0194044. DOI: 10.1371/journal.pone.0194044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558500>.
48. Chen TK, Tin A, Peralta CA, et al. APOL1 Risk Variants, Incident Proteinuria, and Subsequent eGFR Decline in Blacks with Hypertension-Attributed CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2017; 12(11):1771–7. DOI: 10.2215/CJN.01180117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29051146>.
49. Husain SA, Willey JZ, Park Moon Y, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study. *PloS one* 2018; 13(11):e0206839. DOI: 10.1371/journal.pone.0206839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30427947>.
50. Inker LA, Shafi T, Okparavero A, et al. Effects of Race and Sex on Measured GFR: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; 68(5):743–51. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.06.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555103>.

51. Bukabau JB, Yayo E, Gnionsahé A, et al. Performance of creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in sub-Saharan African populations. *Kidney international* 2019; 95(5):1181–9. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.045. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910379>.
52. Bukabau JB, Sumaili EK, Cavalier E, et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. *PloS one* 2018; 13(3):e0193384. DOI: 10.1371/journal.pone.0193384. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499039>.
53. Kumar V, Yadav AK, Yasuda Y, et al. Existing creatinine-based equations overestimate glomerular filtration rate in Indians. *BMC nephrology* 2018; 19(1):22. DOI: 10.1186/s12882-018-0813-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390980>.
54. Boege F, Schmidt-Rotte H, Scherberich JE. Harnwegsdiagnostik in der ärztlichen Praxis. *Dtsch Arztebl* 1993; 90(22):A1653-A1667. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/91641/Harnwegsdiagnostik-in-der-aerztlichen-Praxis>.
55. Hofmann W, Edel H, Guder WG. Urineweißdifferenzierung. *Münch Med Wschr* 1997; 139:488–94.
56. Hofmann W, Edel HH, Guder WG, et al. Harnuntersuchungen zur differenzierten Diagnostik einer Proteinurie. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(12):A756-A763.
57. Regeniter A, Scholer A, Siede WH. Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. *Swiss Med Forum* 2006; 6(43). DOI: 10.4414/smf.2006.05995.
58. Scherberich JE. Proteinverteilungsmuster im Harn: wertvolle Hilfe bei der Diagnostik glomerulärer und tubulärer Erkrankungen. *Bioscientia Bericht* 1986; 28.
59. Scherberich J. Proteinurie bei Systemerkrankungen. *Verhndl Dtsch Ges Inn Med* 1987; 93:481–93.
60. Wallbach M, Dihazi H, Koziol MJ, et al. Differentialdiagnosen bei Proteinurie. *NH* 2017; 46:397–401.
61. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303(5):423–9. DOI: 10.1001/jama.2010.39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124537>.
62. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, et al. Circadian rhythm of proteinuria: Consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(1):9–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2494607>.
63. Lagrue G, Laurent J, Rostoker G. Food allergy and idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international. Supplement* 1989; 27:S147-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2484004>.
64. Matsuo S, Morita Y, Mizuno M, et al. Proteinuria and damage to tubular cells—is complement a culprit? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(11):2723–6. DOI: 10.1093/ndt/13.11.2723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829465>.
65. Schreiner GF. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1995; 4(4):369–73. DOI: 10.1097/00041552-199507000-00015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552106>.
66. Lemann J, Doumas BT. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. *Clinical chemistry* 1987; 33(2 Pt 1):297–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542301>.
67. Øvrehus MA, Zürbig P, Vikse BE, et al. Urinary proteomics in chronic kidney disease: Diagnosis and risk of progression beyond albuminuria. *Clin. Proteomics* 2015; 12(1):21. DOI: 10.1186/s12014-015-9092-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26257595>.
68. Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, et al. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(8):1999–2010. DOI: 10.1681/ASN.2014050423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589610>.
70. Alzamora MG, Schmidli M, Hess U, et al. Minimal change glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia: Pathophysiological and therapeutic aspects. *Onkologie* 2006; 29(4):153–6. DOI: 10.1159/000091644. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601371>.
71. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney international* 2001; 60(3):1131–40. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0600031131.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532109>.

72. Quigg RJ. We need to inhibit complement in glomerular proteinuria. *Kidney Int.* 1999; 56(6):2314–5. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00804.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594811>.
73. Rossing K, Mischak H, Dakna M, et al. Urinary proteomics in diabetes and CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19(7):1283–90. DOI: 10.1681/ASN.2007091025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448586>.
74. Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9):2366–74. DOI: 10.1093/ndt/gfl309. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782993>.
75. Scherberich J. Paraneoplastische Nephropathie. *Krebsmedizin* 2013; 22:125–32.
76. Sung K-C, Ryu S, Lee J-Y, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(9). DOI: 10.1161/JAHA.116.003245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625343>.
77. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int.* 2007; 71(6):504–13. DOI: 10.1038/sj.ki.5002041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228368>.
78. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: The present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2007; 177(4):361–8. DOI: 10.1503/cmaj.061590. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698825>.
79. Scherberich JE. Labordiagnostik. In: Risler T, Kühn K, editors. *Facharzt Nephrologie*. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008, p. 1–136.
80. Scherberich JE, Mondorf W, Fassbinder W, et al. Tubular histuria and serumproteinuria following human kidney allotransplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1976; 13:159–67.
81. Scherberich JE, Soler G, Schoeppe W. Non-Invasive Diagnosis of Kidney Diseases Applying Sensitive Thin-Layer SDS-PAA Gradient Gel-Electrophoresis. In: Peeters H, editor. *Protides of the Biological Fluids: Proceedings of the Thirty-Third Colloquium, 1985, Volume 33*. Burlington: Elsevier Science; 1985, p. 533–536.
82. Scherberich JE, Fischer P, Bigalke A, et al. Routine diagnosis with PhastSystem compared to conventional electrophoresis: Automated sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, silver staining and western blotting of urinary proteins. *Electrophoresis* 1989; 10(1):58–62. DOI: 10.1002/elps.1150100114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469571>.
83. Schneider CA, Wiemer J, Seibt-Meisch S, et al. Borrelia and nephropathy: Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis responsive to doxycyclin in active Lyme disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 6(1):77–80. DOI: 10.1093/ckj/sfs149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818755>.
84. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(6):625–30. DOI: 10.1097/01.mnh.0000247502.49044.10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053478>.
85. Scherberich JE. Interstitielle Nephritis. In: Steinbeck G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W, editors. *Therapie innerer Krankheiten*. 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005, p. 554–562.
86. Scherberich JE, Mösbauer A, Meissner A, et al. Kidney- and serum derived proteins in urine of patients suffering from renal diseases or arterial hypertension. *Klin Wochenschr* 1989; 67 Suppl 17:44–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2472509>.
87. Scherberich JE, Hofmann W. Rationelle Diagnostik von Nierenerkrankungen. *DBI* 2009; 29:79–87.
88. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *The New England journal of medicine* 1983; 309(25):1543–6. DOI: 10.1056/NEJM19831223092503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6656849>.
89. Bello E, Caramelo C, López MD, et al. Induction of microalbuminuria by l-arginine infusion in healthy individuals: An insight into the mechanisms of proteinuria. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 1999; 33(6):1018–25. DOI: 10.1016/S0272-6386(99)70137-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352188>.
90. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *American journal of nephrology* 2018; 47 Suppl 1(1):3–13. DOI: 10.1159/000481633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29852492>.

91. Holthöfer H. Molecular architecture of the glomerular slit diaphragm: Lessons learnt for a better understanding of disease pathogenesis. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007; 22(8):2124–8. DOI: 10.1093/ndt/gfm344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550922>.
92. Ambühl PA, Müller V, Binswanger U. Transient proteinuria after infusion of a gelatin plasma volume expander. *Clinical nephrology* 1999; 52(6):399–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604652>.
93. Saha TC, Singh H. Minimal change disease: A review. *South. Med. J.* 2006; 99(11):1264–70. DOI: 10.1097/01.smj.0000243183.87381.c2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195422>.
94. Stracke S, Helmchen U, Aymanns C, et al. Minimal Change Glomerulonephritis. *Internist (Berl)* 2003; 44(9):1090–7. DOI: 10.1007/s00108-003-1021-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566462>.
95. Dam MA ten, Branten AJ, Klasen IS, et al. The gelatin-derived plasma substitute Gelofusine causes low-molecular-weight proteinuria by decreasing tubular protein reabsorption. *J. Crit. Care* 2001; 16(3):115–20. DOI: 10.1053/jcrrc.2001.28787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689768>.
96. Thelle K, Christensen EI, Vorum H, et al. Characterization of proteinuria and tubular protein uptake in a new model of oral L-lysine administration in rats. *Kidney Int.* 2006; 69(8):1333–40. DOI: 10.1038/sj.ki.5000272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508656>.
97. Raghunath V, Marshall G, Ratanjee SK, et al. Transient massive proteinuria after gelatin-derived plasma expander (Gelofusine®) administration. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(3):240–1. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01661.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432751>.
98. Huang Q-F, Zhang Z-Y, van Keer J, et al. Urinary peptidomic biomarkers of renal function in heart transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34(8):1336–43. DOI: 10.1093/ndt/gfy185. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29982668>.
99. Markoska K, Pejchinovski M, Pontillo C, et al. Urinary peptide biomarker panel associated with an improvement in estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(5):751–9. DOI: 10.1093/ndt/gfx263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28992073>.
100. Rossing P, Block GA, Chin MP, et al. Effect of bardoxolone methyl on the urine albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019; 96(4):1030–6. DOI: 10.1016/j.kint.2019.04.027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31377056>.
101. Mentzel S, van Son JP, Dijkman HB, et al. Induction of albuminuria in mice: Synergistic effect of two monoclonal antibodies directed to different domains of aminopeptidase A. *Kidney international* 1999; 55(4):1335–47. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00362.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10200998>.
102. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *The Journal of urology* 2012; 188(6 Suppl):2473–81. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098784>.
103. Schmitz-Dräger BJ, Kuckuck EC, Zuiverloon TC, et al. Microhematuria assessment an IBCN consensus-Based upon a critical review of current guidelines. *Urol. Oncol.* 2016; 34(10):437–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.030. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641313>.
104. Kouri T, Fogazzi G, Gant V, et al. European Urinalysis Guidelines. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2019; 60(sup231):1–96. DOI: 10.1080/00365513.2000.12056993.
105. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia—a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991; 40(1):115–20. DOI: 10.1038/ki.1991.188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1921146>.
106. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, et al. The Investigation of Hematuria. *Deutsches Arzteblatt international* 2018; 115(48):801–7. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642428>.
107. Hofmann W, Ehrich JHH, Guder WG, et al. Niere und ableitende Harnwege. In: Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G, editors. *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade: Einführung - Screening - Stufendiagnostik*. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Berlin: De Gruyter; 2014, p. 130–150.
108. Hofmann W, Guder WG. Labordiagnostische Verfahren zur Differenzierung einer Hämaturie. *Der Bay Int* 1998; 18:89–96.

109. Hofmann W, Ehrich JHH, Guder WG, et al. Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. *NH* 2011; 40(02):47–70. DOI: 10.5414/NHP40047.
110. Birch DF. *A color atlas of urine microscopy*. 1. ed. ed. London: Chapman & Hall; 1994 (Chapman & Hall medical atlas series; 13).
111. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73(2):258–72. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249419>.
112. Fogazzi GB. *The urinary sediment: An integrated view*. 3. Aufl. ed. s.l.: Elsevier Health Care - Major Reference Works; 2011. <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1722388>.
113. Magistro G, Scherberich JE, Bogner JR, et al. Harnwegsinfektionen: Häufig diagnostiziert, aber immer richtig therapiert? *MMW Fortschritte der Medizin* 2013; 155 Spec No 1(1):65-9; quiz 70. DOI: 10.1007/s15006-013-0323-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24260922>.
114. Scherberich JE, Fünfstück R. Harnwegsinfektionen - erregerassoziierte interstitielle Nephritis. *DBI* 2008; 27:284–94.
115. Scherberich JE. Die Folgen nicht ausreichend behandelter Harnwegsinfektionen. *MMW Fortschritte der Medizin* 2015; 157(16):52-5; quiz 56. DOI: 10.1007/s15006-015-2730-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783627>.
116. Abe Y, Sakamoto S, Morimoto E, et al. Persistent Leukocyturia Was a Clue to Diagnosis of Cystinuria in a Female Patient. *Global pediatric health* 2014; 1:2333794X14551275. DOI: 10.1177/2333794X14551275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335907>.
117. Bacci MR, Namura JJ, Lera AT. Complicated urinary infection and extrapulmonary tuberculosis. *BMJ case reports* 2012; 2012. DOI: 10.1136/bcr-2012-007553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257271>.
118. Coelho S, Ortíz F, Gelpi R, et al. Sterile leukocyturia is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft protocol biopsies. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014; 14(4):908–15. DOI: 10.1111/ajt.12639. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517324>.
119. Shipman SB, Risinger CR, Evans CM, et al. High Prevalence of Sterile Pyuria in the Setting of Sexually Transmitted Infection in Women Presenting to an Emergency Department. *West. J. Emerg. Med.* 2018; 19(2):282–6. DOI: 10.5811/westjem.2017.12.35605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560055>.
120. Wandel E, Köhler H. Pain and pyuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(5):1297–8. DOI: 10.1093/ndt/13.5.1297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623576>.
121. Gala-Błądzińska A, Żyłka A, Dumnicka P, et al. Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients. *Archives of medical science AMS* 2017; 13(2):321–7. DOI: 10.5114/aoms.2016.64043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261284>.
122. Glen P, Prashar A, Hawary A. Sterile pyuria: A practical management guide. *The British journal of general practice the journal of the Royal College of General Practitioners* 2016; 66(644):e225-7. DOI: 10.3399/bjgp16X684217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26917663>.
123. van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, et al. Persistent sterile leukocyturia is associated with impaired renal function in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1):e19. DOI: 10.1542/peds.110.2.e19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165618>.
124. Eskandarian R, Ghorbani R, Toosi J. Leukocyturia and coronary arterial disease: further evidence to the presence of inflammatory processes in acute coronary syndrome. *ARYA Atherosclerosis* 2006; 2(3):138–41.
125. Kucukbayrak A, Tas T, Kemahli E, et al. Significance of bacteriuria and leukocyturia in the outpatients with heart failure. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012; 16(6):839–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913219>.
126. Corey HE, Alfonso F, Hamele-Bena D, et al. Urine cytology and the diagnosis of renal allograft rejection. I. Studies using conventional staining. *Acta Cytologica* 1997; 41(6):1732–41. DOI: 10.1159/000333177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390133>.
127. Enghard P, Humrich JY, Rudolph B, et al. CXCR3+CD4+ T cells are enriched in inflamed kidneys and urine and provide a new biomarker for acute nephritis flares in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis*

- and rheumatism 2009; 60(1):199–206. DOI: 10.1002/art.24136.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19116922>.
128. Grunewald RW, Fiedler GM, Stock B, et al. Immunocytological determination of lymphocytes and monocytes/macrophages in urinary sediments of renal allograft recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000; 15(6):888–92. DOI: 10.1093/ndt/15.6.888. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831647>.
129. Kitagawa A, Tsuboi N, Yokoe Y, et al. Urinary levels of the leukocyte surface molecule CD11b associate with glomerular inflammation in lupus nephritis. *Kidney international* 2019; 95(3):680–92. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30712924>.
130. Krishna GG, Fellner SK. Lymphocyturia: An important diagnostic and prognostic marker in renal allograft rejection. *American journal of nephrology* 1982; 2(4):185–8. DOI: 10.1159/000166642. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6756146>.
131. Pieretti B, Brunati P, Pini B, et al. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(11):3990–6. DOI: 10.1128/JCM.00975-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739491>.
132. Sakatsume M, Xie Y, Ueno M, et al. Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12(12):2636–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729232>.
133. Goonewardene S, Persad R. Sterile pyuria: A forgotten entity. *Therapeutic Advances in Urology* 2015; 7(5):295–8. DOI: 10.1177/1756287215592570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425144>.
134. Alscher MD, Märker-Hermann E. Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2018; 143(2):65. DOI: 10.1055/s-0043-106567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29359286>.
135. Bigazzi PE, editor. *Systematic autoimmunity*. New York, NY: Dekker; 1991 (Immunology series; 54).
136. Floege J. Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen. *Nephrologe* 2008; 3(6):451. DOI: 10.1007/s11560-008-0244-x.
137. Gromnica-Ihle E. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. *Internist Prax* 1992; 32:773–84.
138. Gross WL. Pathogenese und Einteilung systemischer Vaskulitiden. *Mitt Ges Klin Nephrol* 1990; XIX:73–81.
139. Haubitz M, Heemann U. Systemerkrankungen; 2016. *Der Nephrologe*; 11.
140. Hellmich B, Merkel F, Weber M, et al. Frühdiagnostik chronisch entzündlicher Systemerkrankungen. *Der Internist* 2005; 46(4):421–32. DOI: 10.1007/s00108-005-1371-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717185>.
141. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045170>.
142. Kern PM, Kalden, JR. Differentialdiagnostik entzündlicher Gefäßerkrankungen. *Internist Prax* 2001; 41:101–12.
143. Schinke S, Riemekasten G. Systemische Sklerose. *Internist* 2019; 12:1251–67.
144. Schirmer JH, Aries PM, Groot K de, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76(Suppl 3):77–104. DOI: 10.1007/s00393-017-0394-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204681>.
145. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47(4):434–44. DOI: 10.1002/art.10561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209492>.
146. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3):554–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27884822>.

147. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9):1583–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338776>.
148. Zaidan M, Koumakis E, Karras A, et al. The Case | A man with hypertension, respiratory distress, and rapidly progressive renal failure. *Kidney Int.* 2016; 89(2):509–10. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806839>.
149. Kurts C, Panzer U, Anders H-J, et al. The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications. *Nature reviews. Immunology* 2013; 13(10):738–53. DOI: 10.1038/nri3523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037418>.
150. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011; 20(12):1267–74. DOI: 10.1177/0961203311411597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813587>.
151. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews. Rheumatology* 2017; 13(11):683–92. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905856>.
152. Conrad K, Schößler W, Hiepe F. Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen: Ein diagnostischer Leitfaden. 2., überarb. Aufl. ed. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2006 (Immundiagnostische Bibliothek der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V).
153. Damoiseaux J, Andrade LE, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the rheumatic diseases* 2019; 78(7):879–89. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30862649>.
154. Gruber R, Thomas L. Übersicht zur Autoantikörperdiagnostik. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012, p. 1428–1444.
155. Nockher WA, Wigand R, Schoeppe W, et al. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental immunology* 1994; 96(1):15–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06222.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512005>.
156. Scherberich JE. Proinflammatory blood monocytes: Main effector and target cells in systemic and renal disease; background and therapeutic implications. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2003; 41(10):459–64. DOI: 10.5414/CP41459. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14703951>.
157. Scherberich JE. Systemische Vaskulitiden,. *DBI* 2006; 26(2):66–75.
158. Bradwell AR, Stokes RP, Mead GP. *Advanced atlas of autoantibody patterns.* Birmingham: The Binding Site; 1999.
159. Bradwell AR, Hughes RGS, Harden EL. *Atlas of HEp-2 patterns and laboratory techniques.* 2nd ed / A.R. Bradwell, R.G. Hughes, E.L. Harden ed. Birmingham: Binding Site; 2003.
160. Damoiseaux J, Mühlen CA von, La Garcia-De Torre I, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto-immunity highlights* 2016; 7(1):1. DOI: 10.1007/s13317-016-0075-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831867>.
161. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: A journey revisited. *Diagnostic pathology* 2009; 4(1):1. DOI: 10.1186/1746-1596-4-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121207>.
162. Li Y, Tucci M, Narain S, et al. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Autoimmunity reviews* 2006; 5(6):383–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2005.10.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890891>.
163. Mortensen ES, Fenton KA, Rekvig OP. Lupus nephritis: The central role of nucleosomes revealed. *The American Journal of Pathology* 2008; 172(2):275–83. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18187568>.
164. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: Current update. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13(5):240. DOI: 10.1186/ar3378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078716>.

165. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, et al. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmunity reviews* 2012; 11(8):593–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041578>.
166. Gaubitz M. Der systemische Lupus erythematosus. *Diagnostik und Therapie. Internist Prax* 2008; 45:763–73.
167. Heine G, Sester U, Sester M, et al. A shift in the Th(1)/Th(2) ratio accompanies the clinical remission of systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002; 17(10):1790–4. DOI: 10.1093/ndt/17.10.1790. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270986>.
168. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: An Update. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58(1):40–51. DOI: 10.1007/s12016-018-8718-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30607749>.
169. Gruber R, Thomas L. Antinukleäre Antikörper (ANA). In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012, p. 1444–1454.
170. Sur LM, Floca E, Sur DG, et al. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab. Med.* 2018; 49(3):e62-e73. DOI: 10.1093/labmed/lmy024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29868860>.
171. Schwarting A. Die Nierenbeteiligung beim systemischen Lupus erythematosus. *Nephrologe* 2008; 3(6):471–5. DOI: 10.1007/s11560-008-0247-7.
172. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, et al. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron* 2000; 85(3):207–14. DOI: 10.1159/000045663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10867535>.
173. Vasoo S. Drug-induced lupus: An update. *Lupus* 2006; 15(11):757–61. DOI: 10.1177/0961203306070000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17153847>.
174. Oelzner P, Amann K, Wolf G. Nierenbeteiligung bei Kollagenosen – Teil 1: Lupus-Nephritis. *Akt Rheumatol* 2020; 45(02):150–62. DOI: 10.1055/a-1117-2920.
175. Oelzner P, Amann K, Wolf G. Nierenbeteiligung bei Kollagenosen – Teil 2: Antiphospholipid-Syndrom, primäres Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose. *Akt Rheumatol* 2020; 45(02):163–72. DOI: 10.1055/a-1089-7347.
176. Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2008; 51(4):624–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.10.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371538>.
177. Williams RC, Harmon ME, Burlingame R, et al. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32(3):454–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742436>.
178. Csernok E, Kempiners N, Hellmich B. Paradigmenwechsel in der ANCA-Diagnostik: Neue internationale Konsensempfehlungen. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76(2):143–8. DOI: 10.1007/s00393-016-0240-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058500>.
179. Fouque D, Fervenza FC. Editorial: A new era in anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34(3):379–81. DOI: 10.1093/ndt/gfz002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30834449>.
180. Haubitz M, Dhaygude A, Woywodt A. Mechanisms and markers of vascular damage in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmunity* 2009; 42(7):605–14. DOI: 10.1080/08916930903002503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863378>.
181. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney international* 2011; 79(7):757–64. DOI: 10.1038/ki.2010.489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160463>.

182. Lesavre P, Guillevin L, Noel H. Proceedings of the 6th International ANCA Workshop. Paris, France, 28 June-1 July 1995. *Clinical and experimental immunology* 1995; 101 Suppl 1:1–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7606852>.
183. Vanderlocht J, van Beers JJ, Limburg PC, et al. Antigen-Specific Detection of Autoantibodies Against Myeloperoxidase (MPO) and Proteinase 3 (PR3). *Methods Mol. Biol.* 2019; 1901:153–76. DOI: 10.1007/978-1-4939-8949-2_12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30539575>.
184. Cszernok E, Radice A. ANCA: Methods and clinical significance. In: Sinico RA, Guillevin L, editors. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis*. Cham, Switzerland: Springer; 2020, p. 47–56.
185. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JW. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2015; 26(10):2314–27. DOI: 10.1681/ASN.2014090903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956510>.
186. Quintana LF, Pérez NS, Sousa E de, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(9):1764–9. DOI: 10.1093/ndt/gfu084. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748668>.
187. Hellmich B. ANCA-assoziierte Vaskulitiden: State of the Art. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78(6):518–28. DOI: 10.1007/s00393-019-0632-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028473>.
188. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2017; 12(10):1680–91. DOI: 10.2215/CJN.02500317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28842398>.
189. Rupperecht HD, Weidner S. Systemische Vaskulitiden mit renaler Beteiligung. *DBI* 2006; 26:94–100.
190. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, et al. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009; 76(9):1006–11. DOI: 10.1038/ki.2009.210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516244>.
191. Konstantinov KN, Ulf-Møller CJ, Tzamaloukas AH. Infections and antineutrophil cytoplasmic antibodies: Triggering mechanisms. *Autoimmunity reviews* 2015; 14(3):201–3. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448042>.
192. Salama AD, Pusey CD. Shining a LAMP on pauci-immune focal segmental glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2009; 76(1):15–7. DOI: 10.1038/ki.2009.123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387471>.
193. Krebs CF, Reimers D, Zhao Y, et al. Pathogen-induced tissue-resident memory TH17 (TRM17) cells amplify autoimmune kidney disease. *Sci. Immunol.* 2020; 5(50). DOI: 10.1126/sciimmunol.aba4163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32769171>.
194. Katikineni VS, Kant S, Gapud EJ, et al. Uncommon presentations in ANCA vasculitis: Clinical characteristics and outcomes. *Clinical rheumatology* 2019; 38(8):2195–9. DOI: 10.1007/s10067-019-04568-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31037456>.
195. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *The Journal of rheumatology* 2014; 41(7):1366–73. DOI: 10.3899/jrheum.131038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882836>.
196. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6):1166–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621483>.
197. Westman KW, Selga D, Isberg P-E, et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(11):2926–33. DOI: 10.1097/01.asn.0000093256.18266.22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569103>.
198. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(2):253–62. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112043>.
199. Land J, Rutgers A, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody pathogenicity revisited: Pathogenic versus non-pathogenic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody. *Nephrology, dialysis, transplantation*

- official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014; 29(4):739–45. DOI: 10.1093/ndt/gft416. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398891>.
200. Agarwal S, Eapen J, Wu M, et al. Isolated end-stage renal disease in Sjögren's syndrome due to immune complex mediated glomerulonephritis. *Oxford Medical Case Reports* 2018; 2018(12):omy109. DOI: 10.1093/omcr/omy109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30524747>.
201. Manabe S, Hatano M, Nakano M, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody causes different renal diseases by immune-complex formation and pauci-immune mechanism: A case report. *Pathol Int* 2017; 67(8):419–24. DOI: 10.1111/pin.12545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580649>.
202. GAO Y, Zhao M-H. Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2009; 14(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01100.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19335842>.
203. Yahya TM, Benedict S, Shalabi A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in malaria is directed against cathepsin G. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 110(1):41–4. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1997.4981395.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353147>.
204. Merkel F, Weber M. Goodpasture-Syndrom. *Nephrologe* 2008; 3(6):464–70. DOI: 10.1007/s11560-008-0238-8.
205. Wang X-P, Fogo AB, Colon S, et al. Distinct epitopes for anti-glomerular basement membrane alport alloantibodies and goodpasture autoantibodies within the noncollagenous domain of alpha3(IV) collagen: A janus-faced antigen. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(12):3563–71. DOI: 10.1681/ASN.2005060670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236801>.
206. Weber M, Marx M, Merkel F. Goodpasture-Syndrom. Neues zur Immunpathogenese, Diagnose und Therapie. *Internist (Berl)* 1995; 36(3):227–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7737815>.
207. Nilssen DE, Talseth T, Brodwall EK. The many faces of Goodpasture's syndrome. *Acta Medica Scandinavica* 1986; 220(5):489–91. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb02800.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3492866>.
208. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2011; 22(10):1946–52. DOI: 10.1681/ASN.2010090928. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868497>.
209. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, et al. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *JASN* 1997; 8(3):376–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9071706>.
210. de Joode, A. A. E., Roozendaal C, van der Leij MJ, et al. Performance of two strategies for urgent ANCA and anti-GBM analysis in vasculitis. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25(2):182–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.11.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361117>.
211. Ding J, Zhou J, Tryggvason K, et al. COL4A5 deletions in three patients with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *JASN* 1994; 5(2):161–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993995>.
212. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatric Transplantation* 2006; 10(6):651–7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00528.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911486>.
213. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: Integrating basic science into improved clinical management. *Kidney international* 2017; 91(3):566–74. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065518>.
214. Stahl RA, Hoxha E. Membranöse Glomerulonephritis: Ein Beispiel für individualisierte Medizin in der Nephrologie. *Der Internist* 2019; 60(5):440–9. DOI: 10.1007/s00108-019-0573-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859275>.
215. Trujillo H, Praga M. Membranous nephropathy: an update. *Port J Nephrol Hypert* 2019; 33(1):19–27.
216. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney international* 2016; 89(5):1111–8. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924046>.

217. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: A decade of progress. *Kidney international* 2020; 97(1):29–31. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31901352>.
218. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine* 2009; 361(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa0810457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571279>.
219. Bobart SA, Vriese AS de, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney international* 2019; 95(2):429–38. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665573>.
220. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney international* 2012; 82(7):797–804. DOI: 10.1038/ki.2012.209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673885>.
221. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2016; 374(20):1995–6. DOI: 10.1056/NEJMc1511702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192690>.
222. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020; 97(1):163–74. DOI: 10.1016/j.kint.2019.09.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31901340>.
223. Lusco MA, Fogo AB. Renal biopsy lesions in primary glomerular diseases with deposits. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018; 33(8):1290–1. DOI: 10.1093/ndt/gfy101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085237>.
224. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2017; 12(6):983–97. DOI: 10.2215/CJN.11761116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550082>.
225. Sekula P, Li Y, Stanescu HC, et al. Genetic risk variants for membranous nephropathy: Extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(2):325–32. DOI: 10.1093/ndt/gfw001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333618>.
226. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, et al. Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(1):208–17. DOI: 10.1681/ASN.2019050538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31843984>.
227. Hara S, Tsuji T, Fukasawa Y, et al. Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy. *Virchows Archiv an international journal of pathology* 2019; 474(6):735–43. DOI: 10.1007/s00428-019-02558-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30868298>.
228. Herwig J, Skuza S, Sachs W, et al. Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Localizes to the Slit Diaphragm and Stabilizes Membrane Dynamics of Fully Differentiated Podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2019; 30(5):824–39. DOI: 10.1681/ASN.2018090941. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30971456>.
229. Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2019; 95(3):666–79. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30784662>.
230. Espinoza LR, Jara LJ, Silveira LH, et al. Anticardiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis: Association with severe vascular complications. *The American Journal of Medicine* 1991; 90(4):474–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012088>.
231. Lenz T, Schmidt R, Scherberich JE, et al. Renal failure in giant cell vasculitis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 1998; 31(6):1044–7. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631852. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631852>.
232. Medvedev G, Al-Shamari AE, Copland MA, et al. Isolated renal giant cell arteritis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2002; 40(3):658–61. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34931. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200821>.
233. de Groot K, Mihatsch MJ. Nierenmanifestationen bei rheumatischen Erkrankungen. *Nephrologe* 2008; 3(6):484–93. DOI: 10.1007/s11560-008-0231-2.

234. Icardi A, Araghi P, Ciabattoni M, et al. Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide. *Reumatismo* 2003; 55(2):76–85. DOI: 10.4081/reumatismo.2003.76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874640>.
235. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2018; 44(4):571–84. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274624>.
236. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study. *PloS one* 2015; 10(9):e0136508. DOI: 10.1371/journal.pone.0136508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406879>.
237. Scherberich J. Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. In: Brass H, Phillipp T, Schulz W, editors. *Manuale Nephrologicum*: Dustri Verlag; 1997, p. 1–21.
238. Scherberich JE, Sniehotta KP, Miehlke K, et al. Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *NH* 1987; 16:69–77.
239. Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21(1):35–40. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32831c5303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077716>.
240. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, et al. Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: An Italian multicentric study and review of the literature. *Autoimmunity reviews* 2012; 11(11):815–20. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.02.015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394488>.
241. Farid SS, Azizi G, Mirshafiey A. Anti-citrullinated protein antibodies and their clinical utility in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases* 2013; 16(4):379–86. DOI: 10.1111/1756-185X.12129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992255>.
242. Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7(2):189–94. DOI: 10.5114/aoms.2011.22067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291756>.
243. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2015; 74(10):911–8. DOI: 10.1007/s00393-015-1598-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111961>.
244. Floege J, Mihatsch M, Eitner F. Thrombotische Mikroangiopathie; 2008. *Der Nephrologe*; 3(6).
245. Chen X, Cheng X, Zhang S, et al. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Front. Neurol.* 2019; 10:772. DOI: 10.3389/fneur.2019.00772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31379722>.
246. Mazepa MA, Masias C, Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: The risks, benefits, and unknowns. *Blood* 2019; 134(5):415–20. DOI: 10.1182/blood.2019000954. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217190>.
247. Budde U, Schneppenheim R. Thrombotisch-thrombozytopenic Purpura. *Internist Prax* 2007; 47:299–317.
248. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine* 2019; 381(17):1653–62. DOI: 10.1056/NEJMra1813013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31644845>.
249. Mazepa MA, Park YA, Raval JS. Taking Empiricism out of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Current and Future Treatment Strategies. *Transfusion Medicine Reviews* 2019; 33(4):248–55. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.06.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31645275>.
250. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(4):335–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625070>.
251. Loos S, Oh J, Kemper MJ. Das Hämolytisch Urämische Syndrom im Kindesalter. *NH* 2013; 42(03):126–33. DOI: 10.5414/NHX01496.
252. Miesbach W, Menne J, Bommer M, et al. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: A hospital level study. *Orphanet journal of rare diseases* 2019; 14(1):260. DOI: 10.1186/s13023-019-1240-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31730475>.

253. Fujisaki K, Masutani K, Yoshimitsu T, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with polyarteritis nodosa. *Clinical nephrology* 2005; 64(4):305–10. DOI: 10.5414/CNP64305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16240903>.
254. Knoop M, Haller H, Menne J. Humangenetik beim atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom – Rolle in Diagnostik und Therapie. *Der Internist* 2018; 59(8):799–804. DOI: 10.1007/s00108-018-0455-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29995248>.
255. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney international* 2019; 95(6):1443–52. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982675>.
256. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int.* 2019; 95(6):1298–300. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31122707>.
257. De Vriese AS, Sethi S, van Praet J, et al. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2015; 26(12):2917–29. DOI: 10.1681/ASN.2015020184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26185203>.
258. Fukui S, Iwamoto N, Umeda M, et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine* 2016; 95(37):e4871. DOI: 10.1097/MD.0000000000004871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27631255>.
259. Józsi M, Reuter S, Nozal P, et al. Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome. *Immunology Letters* 2014; 160(2):163–71. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.01.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491679>.
260. Leshner AM, SONG W-C. Review: Complement and its regulatory proteins in kidney diseases. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2010; 15(7):663–75. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01373.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040161>.
261. Komplementsystem. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012, p. 1411–1427.
262. Bockmeyer CL, Becker JU. C3-Glomerulopathie. *Nephrologie* 2013; 8(6):483–92. DOI: 10.1007/s11560-012-0727-7.
263. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: A fortuitous association? *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2011; 6(9):2165–74. DOI: 10.2215/CJN.06180710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784830>.
264. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with isolated C3 deposits: Case report and literature review. *Ultrastructural Pathology* 2011; 35(1):42–6. DOI: 10.3109/01913123.2010.532902. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21265634>.
265. Hohenstein B, Licht C, Wiesener M, et al. „State-of-the-art“: C3-Glomerulopathie und membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephrologie* 2015; 10(4):327–40. DOI: 10.1007/s11560-014-0978-6.
266. Li L-L, Li Z-Y, Wang S-x, et al. Monoclonal immunoglobulin mediates complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis. *BMC nephrology* 2019; 20(1):459. DOI: 10.1186/s12882-019-1640-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31823738>.
267. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney international* 2013; 84(6):1079–89. DOI: 10.1038/ki.2013.377. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172683>.
268. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: A case series. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62(3):506–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623956>.
269. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016; 31(5):717–25. DOI: 10.1093/ndt/gfu317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326473>.
270. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël L-H, et al. C3 glomerulopathy: A new classification. *Nature reviews. Nephrology* 2010; 6(8):494–9. DOI: 10.1038/nrneph.2010.85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606628>.

271. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018; 94(2):408–18. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907460>.
272. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1):15–39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859752>.
273. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney international* 2010; 77(10):921–7. DOI: 10.1038/ki.2010.43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200498>.
274. Floege J, Gröne H-J. IgA-Nephropathie Häufig, jedoch nur selten diagnostiziert. *Der Internist* 2003; 44(9):1131–9. DOI: 10.1007/s00108-003-1026-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566466>.
275. Moran SM, Cattran DC. Immunoglobulin A nephropathy: Prognosis and management. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019; 34(7):1099–101. DOI: 10.1093/ndt/gfy312.
276. Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney international* 2017; 92(4):942–52. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673452>.
277. Makita Y, Suzuki H, Kano T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney international* 2020; 97(2):340–9. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31748116>.
278. Floege J, Moura IC, Daha MR. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in immunopathology* 2014; 36(4):431–42. DOI: 10.1007/s00281-013-0411-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442210>.
279. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmunity reviews* 2017; 16(12):1246–53. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037908>.
280. Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010; 25(1):19–26. DOI: 10.1007/s00467-009-1230-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526254>.
281. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA Nephropathy and Henoch-Schoenlein Purpura Nephritis: Aberrant Glycosylation of IgA1, Formation of IgA1-Containing Immune Complexes, and Activation of Mesangial Cells. In: Tomino Y, editor. *IgA nephropathy today: 10 tables*. [Online-ausg.]. Basel [u.a.]: KARGER; 2007, p. 134–138.
282. Schomborg R, Schierke G, Ritter M. Purpura Schoenlein-Henoch; eine Systemerkrankung auch im Erwachsenenalter. *Internist Prax* 2010; 50:35–8.
283. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PloS one* 2014; 9(5):e98081. DOI: 10.1371/journal.pone.0098081. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858067>.
284. Maixnerova D, Reily C, Bian Q, et al. Markers for the progression of IgA nephropathy. *Journal of nephrology* 2016; 29(4):535–41. DOI: 10.1007/s40620-016-0299-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142988>.
285. Dember LM, Shepard J-AO, Nesta F, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-2005. An 80-year-old man with shortness of breath, edema, and proteinuria. *The New England journal of medicine* 2005; 352(20):2111–9. DOI: 10.1056/NEJMcpc059009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901865>.
286. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol.* 2014; 89(12):1132–40. DOI: 10.1002/ajh.23828. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407896>.
287. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet* 2001; 358(9275):24–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05252-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454373>.

288. Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, et al. Necrotizing vasculitis associated with familial Mediterranean fever. *The American Journal of Medicine* 2004; 117(7):516–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.02.050. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464709>.
289. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *The New England journal of medicine* 2002; 346(23):1786–91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050338>.
290. Liangos O, Büttner-Herold M, Ketteler M, et al. Atypische AL-Amyloidose mit Erythrozytenzylindern im Urinsediment. *NH* 2016; 45(09):331–7. DOI: 10.5414/NHX01793.
291. Ernst J, Saeger W, Linke RP, et al. Praktische Hinweise zur Diagnose und Therapie generalisierter Amyloidosen. *Dtsch Arztebl* 1998; 95:A2626-A2635.
292. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England journal of medicine* 2003; 349(6):583–96. DOI: 10.1056/NEJMra023144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904524>.
293. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int. Urol. Nephrol.* 1999; 31(5):619–31. DOI: 10.1023/a:1007152320216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755352>.
294. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, et al. Systemic AA amyloidosis: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6:369–77. DOI: 10.2147/CLEP.S39981. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378951>.
295. Röcken C, Eriksson M. Amyloid und Amyloidosen. *Pathologe* 2009; 30(3):182–92. DOI: 10.1007/s00292-009-1128-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319537>.
296. Röcken C, Ernst J, Hund E, et al. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen—Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V (www.amyloid.de). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006; 131(27 Suppl 2):S45-66. DOI: 10.1055/s-2006-947836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835821>.
297. Scherberich J. Neuere klinische Aspekte der Amyloidose. *Inn Med* 1989; 16:52–9.
298. Schönland A. Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103:A2237-A2244.
299. Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. *Nature reviews. Nephrology* 2015; 11(10):599–609. DOI: 10.1038/nrneph.2015.95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122730>.
300. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet (London, England)* 2015; 385(9976):1460–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481618>.
301. Schirmer JH, Hoyer BF. IgG4-assoziierte Erkrankung. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2019; 144(24):1726–30. DOI: 10.1055/a-0857-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791079>.
302. Stone JH. Immunoglobulin G4 related disease. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The autoimmune diseases. Sixth edition.* London: Academic Press; 2020.
303. Boffa J-J, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease. *Presse Med.* 2020:104017. DOI: 10.1016/j.lpm.2020.104017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234380>.
304. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, et al. IgG4-related renal disease: Clinical and pathological characteristics. *International journal of clinical and experimental pathology* 2014; 7(9):6379–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337295>.
305. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: A critical review. *Odontology* 2019; 107(2):127–32. DOI: 10.1007/s10266-018-0377-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30019169>.
306. Tang X, Zhu B, Chen R, et al. Evaluation of diagnostic criteria for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Diagn Pathol* 2015; 10:83. DOI: 10.1186/s13000-015-0311-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126500>.
307. Zhang P, Cornell LD. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2):94–100. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.12.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284385>.
308. Batko K, Malyszko J, Jurczynszyn A, et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and of renal significance. *Nephrology, dialysis, transplantation of-*

- official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2019; 34(9):1440–52. DOI: 10.1093/ndt/gfy259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169860>.
309. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney international* 2015; 87(4):698–711. DOI: 10.1038/ki.2014.408. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607108>.
310. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, et al. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2016; 11(12):2288–94. DOI: 10.2215/CJN.02560316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526707>.
311. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney international* 2002; 61(1):1–9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00085.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786079>.
312. Jung C, Buchholz J, Biggar P, et al. Akanthozyten und Proteinurie bei einem 47-jährigen Mann. *Nephrologe* 2008; 3(6):494–9. DOI: 10.1007/s11560-008-0173-8.
313. Javaugue V, Debiais-Delpech C, Nouvier M, et al. Clinicopathological spectrum of renal parenchymal involvement in B-cell lymphoproliferative disorders. *Kidney international* 2019; 96(1):94–103. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987838>.
314. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2019; 86(1):2–9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30918151>.
315. Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. *Clinical kidney journal* 2014; 7(2):97–106. DOI: 10.1093/ckj/sfu021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25852856>.
316. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England journal of medicine* 2018; 378(3):241–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1709974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342381>.
317. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(11):1284–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182705>.
318. Rupprecht H. Paraproteinämien und Niere. *NH* 2020; 49(04):177–93. DOI: 10.5414/NHX02086.
319. Bartsch P, Mertens PR. Pathogenese und Diagnostik der leichtkettenassoziierten Nephropathie. *NH* 2011; 40(10):441–7. DOI: 10.5414/NHX01358.
320. Hallek M, Haller H. Schwerpunktthema: Multiples Myelom; 2019. *Der Internist*; 60.
321. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney international* 2013; 83(3):463–70. DOI: 10.1038/ki.2012.414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302715>.
322. Ryšavá R. AL amyloidosis: Advances in diagnostics and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(9):1460–6. DOI: 10.1093/ndt/gfy291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30299492>.
323. Scherberich JE, Kornmeier A, Wiemer J, et al. Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz und Raumforderungen in Leber und Milz. *Nephrologe* 2012; 7(5):423–7. DOI: 10.1007/s11560-011-0587-6.
324. Uppal NN, Monga D, Vernace MA, et al. Kidney diseases associated with Waldenström macroglobulinemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(10):1644–52. DOI: 10.1093/ndt/gfy320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380110>.
325. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2016; 54(6):929–37. DOI: 10.1515/cclm-2015-0994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107835>.
326. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: A consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature reviews. Nephrology* 2019; 15(1):45–59. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30510265>.

327. Straka C, Dietzfelbinger H. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017 (Manuale Tumorzentrum München). <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=4831427>.
328. Thomas L. Monoklonale Plasmazell-proliferate Erkrankungen. In: Labor und Diagnose. In: Thomas L, editor. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012, p. 1274–1396.
329. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(7):1810–23. DOI: 10.1681/ASN.2017121319. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703839>.
330. Wiemer J, Schiel X, Scherberich J. Entfernung freier Leichtketten (FLK) mittels High-cut-off (HCO) Hämodialyse (HD) bei mulplem Myelom - Klinische Fallstudie bei zwei Patienten mit akutem Nierenversagen bei cast-Nephropathie. *NH* 2009; 38:454.
331. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25(2):127–37. DOI: 10.1097/MNH.000000000000201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735145>.
332. Qian Q, Nath KA, Wu Y, et al. Hemolysis and acute kidney failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(4):780–4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605299>.
333. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *The American Journal of Medicine* 2015; 128(9):950–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837517>.
334. Chen Y-P, Cheng H, Rui H-L, et al. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: Concerns in clinical practice. *Chinese Medical Journal* 2019; 132(14):1723–32. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31283654>.
335. Fuentes A, Mardones C, Burgos PI. Understanding the Cryoglobulinemias. *Current rheumatology reports* 2019; 21(11):60. DOI: 10.1007/s11926-019-0859-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31741077>.
336. Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *American journal of hematology* 2011; 86(6):500–2. DOI: 10.1002/ajh.22023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594887>.
337. Néel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *American journal of hematology* 2014; 89(2):156–61. DOI: 10.1002/ajh.23608. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532335>.
338. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): Update on clinical and therapeutic approach. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(5):420. DOI: 10.1007/s11926-014-0420-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647999>.
339. Akpolat T, Diri B, Oğuz Y, et al. Behçet's disease and renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003; 18(5):888–91. DOI: 10.1093/ndt/gfg084. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686660>.
340. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, et al. Renal Behçet's disease: An update. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008; 38(3):241–8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.11.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221990>.
341. Lehmann H, Gronemeyer U. Morbus Behcet. *Internist Prax* 1983; 23:307–18.
342. Scherberich J. Schleimhautulcera und Niereninsuffizienz. *Bay Ärzteblatt* 2014; 9:443.
343. Hu C-J, Pan J-B, Song G, et al. Identification of Novel Biomarkers for Behcet Disease Diagnosis Using Human Proteome Microarray Approach. *Molecular & cellular proteomics MCP* 2017; 16(2):147–56. DOI: 10.1074/mcp.M116.061002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777341>.
344. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases* 2001; 60(11):996–1002. DOI: 10.1136/ard.60.11.996. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602462>.
345. Salmaninejad A, Gowhari A, Hosseini S, et al. Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches. *J. Immunotoxicol.* 2017; 14(1):137–51. DOI: 10.1080/1547691X.2017.1346008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693405>.

346. Anders H-J, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2011; 22(6):1007–18. DOI: 10.1681/ASN.2010080798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566058>.
347. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IK, et al. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Frontiers in pharmacology* 2019; 10:1192. DOI: 10.3389/fphar.2019.01192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31649546>.
348. Blank N, Lorenz H-M. Autoinflammatorische Syndrome. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2015; 140(3):191–3. DOI: 10.1055/s-0041-100067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658407>.
349. Enríquez R, Sirvent AE, Padilla S, et al. Nephrotic syndrome and AA amyloidosis revealing adult-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Renal Failure* 2013; 35(5):738–41. DOI: 10.3109/0886022X.2013.790300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650909>.
350. Jain A, Misra DP, Sharma A, et al. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatology international* 2018; 38(1):13–24. DOI: 10.1007/s00296-017-3839-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032440>.
351. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity reviews* 2012; 12(1):14–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878269>.
352. Ozen S. What's new in autoinflammation? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2019; 34(12):2449–56. DOI: 10.1007/s00467-018-4155-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552566>.
353. Scarpioni R, Obici L. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 110(1):54–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742060>.
354. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin. Exp. Med.* 2005; 5(3):87–98. DOI: 10.1007/s10238-005-0071-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284730>.
355. Jiang Z, Feng A, Tao LI. Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency Combined with IgA Nephropathy. *Akt Rheumatol* 2020. DOI: 10.1055/a-1135-8602.
356. Chow KM, Lai FM, Wang AY, et al. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2001; 37(2):E17. DOI: 10.1053/ajkd.2001.21361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157403>.
357. Qi K, Zhang X-G, Liu S-W, et al. Reversible acute kidney injury caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Med. Sci.* 2011; 341(1):68–70. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181f515b9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944498>.
358. Wijewickrama ES, Gooneratne L, Silva C de, et al. Acute tubular necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24(1):105–8. DOI: 10.4103/1319-2442.106302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354203>.
359. Krauss JS. Laboratory diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Annals of clinical and laboratory science* 2003; 33(4):401–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584753>.
360. Schubert J, Röth A, Bettelheim P, et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019 [cited: 2020-04-11]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
361. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney international* 2018; 94(2):363–71. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801666>.
362. Demirkaya E, Arici ZS, Romano M, et al. Current State of Precision Medicine in Primary Systemic Vasculitides. *Frontiers in immunology* 2019; 10:2813. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02813. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31921111>.
363. Jäck HH, Hartmann C. *Schwerpunktheft „Epigenetik“*; 2019. *Immunologie*; 3(4).
364. Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: New possibilities for intervention. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2013; 62(6):1176–87. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.05.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810690>.

365. Köttgen A, Pattaro C. The CKDGen Consortium: Ten years of insights into the genetic basis of kidney function. *Kidney international* 2020; 97(2):236–42. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980069>.
366. Levine AP, Chan MM, Sadeghi-Alavijeh O, et al. Large-Scale Whole-Genome Sequencing Reveals the Genetic Architecture of Primary Membranoproliferative GN and C3 Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2020; 31(2):365–73. DOI: 10.1681/ASN.2019040433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31919107>.
367. Lin BM, Nadkarni GN, Tao R, et al. Genetics of Chronic Kidney Disease Stages Across Ancestries: The PAGE Study. *Front. Genet.* 2019; 10:S5. DOI: 10.3389/fgene.2019.00494. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31178898>.
368. Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. *Current opinion in rheumatology* 2016; 28(1):39–44. DOI: 10.1097/BOR.000000000000234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599381>.
369. Ozen S, Batu ED. Vasculitis Pathogenesis: Can We Talk About Precision Medicine? *Frontiers in immunology* 2018; 9:1892. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154798>.
370. Parsa A, Kanetsky PA, Xiao R, et al. Genome-Wide Association of CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2017; 28(3):923–34. DOI: 10.1681/ASN.2015101152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729571>.
371. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int.* 2015; 88(2):250–61. DOI: 10.1038/ki.2015.148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993323>.
372. Robson KJ, Ooi JD, Holdsworth SR, et al. HLA and kidney disease: From associations to mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14(10):636–55. DOI: 10.1038/s41581-018-0057-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30206339>.
373. Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, et al. Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999; 8(4):465–72. DOI: 10.1097/00041552-199907000-00011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491742>.
374. Song K, Liu L, Zhang X, et al. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clin. Immunol.* 2020; 210:108272. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31683055>.
375. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int.* 2020; 97(2):350–69. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892415>.
376. Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int.* 2020; 98(3):590–600. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32739203>.
377. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC nephrology* 2018; 19(1):219. DOI: 10.1186/s12882-018-1022-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30180818>.
378. Andeen NK. Elevated serum concentrations of DNAJB9 in fibrillary glomerulonephritis: Another step toward understanding a progressive disease. *Kidney international* 2019; 95(5):1025–6. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31010477>.
379. Bullen AL, Katz R, Lee AK, et al. The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. *Kidney international* 2019; 96(2):470–9. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262489>.
380. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney international* 2011; 79(10):1119–30. DOI: 10.1038/ki.2010.555. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307838>.
381. Falkenberg FW, Mai U, Puppe C, et al. Urinary kidney-derived antigens determined by tests built on monoclonal antibodies: New markers for kidney damage. *Uremia Investigation* 1985; 9(2):103–10. DOI: 10.3109/08860228509088197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3915919>.

382. Garin EH, Diaz LN, Mu W, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2009; 20(2):260–6. DOI: 10.1681/ASN.2007080836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056875>.
383. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2020; 35(2):283–91. DOI: 10.1093/ndt/gfy300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380100>.
384. Pontillo C, Jacobs L, Staessen JA, et al. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(9):1510–6. DOI: 10.1093/ndt/gfw239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387473>.
385. Ikizler TA, Radhakrishnan J, Wong G. Intensive BP control and incident kidney disease: What can we learn from urinary biomarkers? *Kidney international* 2019; 95(5):1007–9. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898341>.
386. Heinzel A, Kammer M, Mayer G, et al. Validation of Plasma Biomarker Candidates for the Prediction of eGFR Decline in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2018; 41(9):1947–54. DOI: 10.2337/dc18-0532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980527>.
387. Mossanen JC, Pracht J, Jansen TU, et al. Elevated Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Proenkephalin Serum Levels Predict the Development of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(8):1662. DOI: 10.3390/ijms18081662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758975>.
388. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, et al. Predicting acute kidney injury using urinary liver-type fatty-acid binding protein and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients treated at medical cardiac intensive care units. *Critical care (London, England)* 2018; 22(1):197. DOI: 10.1186/s13054-018-2120-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30119691>.
389. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, et al. Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2016; 27(9):2906–16. DOI: 10.1681/ASN.2015050511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940094>.
390. Sigdel TK, Archila FA, Constantin T, et al. Optimizing Detection of Kidney Transplant Injury by Assessment of Donor-Derived Cell-Free DNA via Massively Multiplex PCR. *J. Clin. Med.* 2018; 8(1). DOI: 10.3390/jcm8010019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30583588>.
391. Wu L, Yang M, Feng X, et al. Urinary angiotensinogen: An indicator of active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(5):838–47. DOI: 10.1093/ndt/gfy112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733413>.
392. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, et al. Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(11):2722–33. DOI: 10.1681/ASN.2018040405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30279273>.
393. Pulitano C, Ho P, Verran D, et al. Molecular profiling of postreperfusion milieu determines acute kidney injury after liver transplantation: A prospective study. *Liver Transpl.* 2018; 24(7):922–31. DOI: 10.1002/lt.25178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29684255>.
394. Wei PZ, Kwan BC-H, Chow KM, et al. Urinary mitochondrial DNA level is an indicator of intra-renal mitochondrial depletion and renal scarring in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(5):784–8. DOI: 10.1093/ndt/gfx339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29301017>.
395. Carlsson AC, Ingelsson E, Sundström J, et al. Use of Proteomics To Investigate Kidney Function Decline over 5 Years. *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2017; 12(8):1226–35. DOI: 10.2215/CJN.08780816. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784837>.
396. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *JASN* 2017; 28(7):2221–32. DOI: 10.1681/ASN.2016091034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280140>.
397. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international* 2010; 78(3):296–302. DOI: 10.1038/ki.2010.143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485332>.

398. Miranda KC, Bond DT, McKee M, et al. Nucleic acids within urinary exosomes/microvesicles are potential biomarkers for renal disease. *Kidney international* 2010; 78(2):191–9. DOI: 10.1038/ki.2010.106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428099>.
399. van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, et al. Exosomes and the kidney: Prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. *Kidney Int.* 2011; 80(11):1138–45. DOI: 10.1038/ki.2011.292. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881557>.
400. Hauser IA, Spiegler S, Kiss E, et al. Prediction of acute renal allograft rejection by urinary monokine induced by IFN-gamma (MIG). *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2005; 16(6):1849–58. DOI: 10.1681/ASN.2004100836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857922>.
401. Lee DH, Lee BK, Cho YS, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured Immediately After Restoration of Spontaneous Circulation Predicts Acute Kidney Injury in Cardiac Arrest Survivors Who Underwent Therapeutic Hypothermia. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management* 2018; 8(2):99–107. DOI: 10.1089/ther.2017.0039. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29131707>.
402. Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, et al. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI insight* 2019; 4(10):390. DOI: 10.1172/jci.insight.127456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092735>.
403. Scherberich JE, Mondorf AW, Falkenberg FW, Pierard D, Schoeppe W. Monitoring tubular damage under clinical conditions: use of poly- and monoclonal anti-kidney antibodies as a tool. In: Lubec G, Campese V, editors. *Advances in non-invasive nephrology*. London: Libbey; 1985, p. 278–285.
404. Scherberich JE, Nockher WA. Blood monocyte phenotypes and soluble endotoxin receptor CD14 in systemic inflammatory diseases and patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(5):574–8. DOI: 10.1093/ndt/15.5.574. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10809793>.
405. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: An observational cohort study. *Lancet* 2019; 394(10197):488–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30769-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31202596>.
406. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, et al. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2018; 33(3):521–6. DOI: 10.1007/s00467-017-3823-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058155>.
407. Pajenda S, Mechtler K, Wagner L. Urinary nephrilysin in the critically ill patient. *BMC nephrology* 2017; 18(1):172. DOI: 10.1186/s12882-017-0587-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545475>.
408. Pivin E, Ponte B, Seigneux S de, et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13(10):1556–7. DOI: 10.2215/CJN.03600318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30054352>.
409. Treacy O, Brown NN, Dimeski G. Biochemical evaluation of kidney disease. *Transl. Androl. Urol.* 2019; 8(Suppl 2):S214–S223. DOI: 10.21037/tau.2018.10.02. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31236339>.
410. Rodríguez-Ortiz ME, Pontillo C, Rodríguez M, et al. Novel Urinary Biomarkers For Improved Prediction Of Progressive Egfr Loss In Early Chronic Kidney Disease Stages And In High Risk Individuals Without Chronic Kidney Disease. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):15940. DOI: 10.1038/s41598-018-34386-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30374033>.
411. Wallbach M, Tampe B, Dihazi H, et al. Akute Nierenschädigung: Von Kreatinin zu KIM-1? *Der Internist* 2019; 60(6):578–86. DOI: 10.1007/s00108-019-0602-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31001671>.
412. Sachse HJ, Falkenberg FW, Scherberich JE, et al. Development of a radioimmunoassay for a high molecular mass tubular antigen in urine—its application for early detection of tubular damage. *Clin. Chim. Acta* 1981; 110(1):91–104. DOI: 10.1016/0009-8981(81)90305-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7011595>.
413. Scherberich JE. Des Kaisers neue Kleider – die unendliche Geschichte der Gewebsproteinurie (Histurie) „renal Biomarker“. *NH* 2012; 41(10):436–50. DOI: 10.5414/NHP41436.
414. Scherberich JE, Wolf G. Disintegration and recovery of kidney membrane proteins: Consequence of acute and chronic renal failure. *Kidney international. Supplement* 1994; 47:S52-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869672>.

415. Scherberich JE, Wolf G, Albers C, et al. Glomerular and tubular membrane antigens reflecting cellular adaptation in human renal failure. *Kidney international. Supplement* 1989; 27:S38-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2636672>.
416. Kimmel M, Schanz M, Alschner MD. Risk prediction of acute kidney injury by TIMP-2•IGFBP7. *Drugs of today (Barcelona, Spain 1998)* 2017; 53(6):349–56. DOI: 10.1358/dot.2017.53.6.2604170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799580>.
417. Xie Y, Ankawi G, Yang B, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) • IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2019; 95(6):1486–93. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982674>.
418. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine* 2020; 382(5):416–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1911481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995687>.
419. Wewers TM, Mayer AB, Pfeleiderer A, et al. Increased soluble fms-like tyrosine kinase 1 after ischemia reperfusion contributes to adverse clinical outcomes following kidney transplantation. *Kidney Int.* 2019; 95(5):1091–102. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824181>.
420. Westenfelder C. Earlier diagnosis of acute kidney injury awaits effective therapy. *Kidney Int.* 2011; 79(11):1159–61. DOI: 10.1038/ki.2011.19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566636>.
421. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2017; 28(7):2201–10. DOI: 10.1681/ASN.2016111162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28242751>.
422. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(2):284–95. DOI: 10.1093/ndt/gfw422. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28206617>.
423. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(10):e3011. DOI: 10.1097/MD.0000000000003011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962815>.
424. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers* 2017; 22(2):171–7. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1252957. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27790922>.
425. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H. Association of serum uromodulin with death, cardiovascular events and endstage kidney disease in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol (in Druck)* 2020.
426. Tachibana S, Iyoda M, Suzuki T, et al. Serum uromodulin is associated with the severity of clinicopathological findings in ANCA-associated glomerulonephritis. *PloS one* 2019; 14(11):e0224690. DOI: 10.1371/journal.pone.0224690. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31725735>.
427. Then C, Then H, Lechner A, et al. Serum uromodulin is inversely associated with the metabolic syndrome in the KORA F4 study. *Endocr. Connect.* 2019; 8(10):1363–71. DOI: 10.1530/EC-19-0352. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505464>.
428. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2018; 169(9):610–8. DOI: 10.7326/M18-1037. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30357395>.
429. Akazawa H, Komuro I. Dickkopf-3: A stubborn protector of cardiac hypertrophy. *Cardiovascular research* 2014; 102(1):6–8. DOI: 10.1093/cvr/cvu051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591152>.
430. Hsu C-y, Xie D, Waikar SS, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. *Kidney international* 2017; 91(1):196–203. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029431>.
431. Johnson KR. Strengths and weaknesses of renal markers as risk factors and surrogate markers. *Kidney international* 2011; 79(12):1272–4. DOI: 10.1038/ki.2011.61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625257>.

432. Lameire NH, Vanholder RC, van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney international* 2011; 79(10):1047–50. DOI: 10.1038/ki.2011.21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527944>.
433. Mehta RL. Biomarker explorations in acute kidney injury: The journey continues. *Kidney international* 2011; 80(4):332–4. DOI: 10.1038/ki.2011.181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799504>.
434. Nielsen SE, Andersen S, Zdunek D, et al. Tubular markers do not predict the decline in glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients with overt nephropathy. *Kidney international* 2011; 79(10):1113–8. DOI: 10.1038/ki.2010.554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270761>.
435. Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: Moving closer to clinical impact? *Mol. Diagn. Ther.* 2012; 16(4):199–207. DOI: 10.1007/bf03262209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22650449>.
436. Dansie K, Viecelli AK, Pascoe EM, et al. Novel trial strategies to enhance the relevance, efficiency, effectiveness, and impact of nephrology research. *Kidney Int.* 2020; 98(3):572–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.050. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32464216>.
437. Naik AS, Afshinnia F, Aqeel J, et al. Accelerated podocyte detachment early after kidney transplantation is related to long-term allograft loss of function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(7):1232–9. DOI: 10.1093/ndt/gfy350. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30500951>.
438. Ostermann M, Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: No. *Intensive care medicine* 2015; 41(4):618–22. DOI: 10.1007/s00134-014-3540-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387818>.
439. van Biesen W, van Massenhove J, Lameire N, et al. Does urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin really solve the issue of discriminating prerenal from intrinsic acute kidney injury? *Kidney Int.* 2012; 81(3):321; author reply 321–2. DOI: 10.1038/ki.2011.382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241560>.
440. Satanovskij R, Bader A, Block M, et al. A new missense mutation in UMOD gene leads to severely reduced serum uromodulin concentrations - A tool for the diagnosis of uromodulin-associated kidney disease. *Clin. Biochem.* 2017; 50(3):155–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729211>.
441. Fusco S, Garasto S, Corsonello A, et al. Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. *Current drug metabolism* 2016; 17(6):608–25. DOI: 10.2174/1389200217666160406115959. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048182>.
442. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney international* 2012; 81(12):1172–8. DOI: 10.1038/ki.2010.475. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21124300>.
443. Francisco AL de, Macía M, Alonso F, et al. Onco-Nefrología: Cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2019; 39(5):473–81. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30929891>.
444. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, et al. Ultrasound in Acute Kidney Disease. *Contrib. Nephrol.* 2016; 188:11–20. DOI: 10.1159/000445461. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169556>.
445. Erley C. Nephrologische Betreuung bei Nierenversagen auf der Intensivstation. *Nephrologe* 2018; 13(3):195–201. DOI: 10.1007/s11560-018-0240-8.
446. Alscher MD, Erley C, Kuhlmann MK. Acute Renal Failure of Nosocomial Origin. *Deutsches Arzteblatt international* 2019; 116(9):149–58. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961801>.
447. Frank H, Schobel HP. Akute und chronische Nierenerkrankungen. In: Ludwig M, editor. *Repetitorium für die Facharztprüfung Innere Medizin: Mit Zugang zur Medizinwelt*. 2. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2017, p. 391–399.
448. Bienholz A, Wilde B, Kribben A. From the nephrologist's point of view: Diversity of causes and clinical features of acute kidney injury. *Clinical kidney journal* 2015; 8(4):405–14. DOI: 10.1093/ckj/sfv043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251707>.
449. Bienholz A, Kribben A. Akutes Nierenversagen: Ein klinisches Syndrom. *Der Internist* 2016; 57(10):983–93. DOI: 10.1007/s00108-016-0138-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27654909>.
450. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologe* 2013; 8(3):247–51. DOI: 10.1007/s11560-013-0752-1.

451. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: An increasing global concern. *Lancet* (London, England) 2013; 382(9887):170–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727171>.
452. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international* 2012; 81(9):819–25. DOI: 10.1038/ki.2011.339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975865>.
453. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1):1–138. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
454. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020; 98(2):294–309. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709292>.
455. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020; 97(6):1117–29. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409237>.
456. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40(8):866–73. DOI: 10.1055/s-0034-1395154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377323>.
457. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2011400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32402155>.
458. Rowaiye OO, Kuzstal M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: From pathogenesis to diagnosis. *Clin. Kidney J.* 2015; 8(3):343–50. DOI: 10.1093/ckj/sfv020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034600>.
459. Haubitz M. Rapid-progressive Glomerulonephritis. *Der Internist* 2019; 60:478–84.
460. Tschritter O, Büttner M, Weyrich P, et al. Die rapid-progressive Glomerulonephritis als nephrologischer Notfall—Fall 8/2013. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2013; 138(44):2250. DOI: 10.1055/s-0033-1349587. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150701>.
461. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 1988; 11(6):449–64. DOI: 10.1016/s0272-6386(88)80079-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3287904>.
462. Parmar MS, Bashir K. StatPearls: Crescentic Glomerulonephritis. 2020 [cited: 2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430727/>.
463. de Groot K, Gross WL, Schnabel A. Das pulmorenale Syndrom. *Der Internist* 2003; 44(9):1140–50. DOI: 10.1007/s00108-003-1023-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566467>.
464. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Annals of internal medicine* 2015; 162(11):ITC1-16. DOI: 10.7326/AITC201506020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030647>.
465. Palant CE, Amdur RL, Chawla LS. The Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition: A Potential Opportunity to Improve Care in Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol.* 2016; 187:55–72. DOI: 10.1159/000442365. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882009>.
466. Schobel HP, Frank H. Säure-Basen-und Elektrolytstörungen. In: Ludwig M, editor. *Repetitorium für die Facharztprüfung Innere Medizin: Mit Zugang zur Medizinwelt*. 2. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2017, p. 383–390.
467. Petrov DB. Images in clinical medicine. An electrocardiographic sine wave in hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(19):1824. DOI: 10.1056/NEJMicm1113009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571204>.
468. Levis JT. ECG diagnosis: Hypokalemia. *Perm. J.* 2012; 16(2):57. DOI: 10.7812/tpp/12-015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745618>.
469. van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am. J. Med.* 2013; 126(9):825–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891286>.

470. Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Critical Care Clinics* 2001; 17(1):155-73, viii. DOI: 10.1016/s0749-0704(05)70157-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219227>.
471. Xiong J, He T, Wang M, et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2019; 32(5):791–802. DOI: 10.1007/s40620-019-00601-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888644>.
472. Fragoso A, Silva AP, Gundlach K, et al. Magnesium and FGF-23 are independent predictors of pulse pressure in pre-dialysis diabetic chronic kidney disease patients. *Clinical kidney journal* 2014; 7(2):161–6. DOI: 10.1093/ckj/sfu003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25852865>.
473. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, et al. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2006; 38(5):1320–2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797291>.
474. Galassi A, Cozzolino M. Magnesium: A renewed player of vascular ageing in diabetic CKD patients? *Clinical kidney journal* 2014; 7(2):93–6. DOI: 10.1093/ckj/sfu011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25852855>.
475. Pham P-CT, Pham P-MT, Pham SV, et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN* 2007; 2(2):366–73. DOI: 10.2215/CJN.02960906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699436>.
476. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: A novel predictor of end-stage renal disease. *Dia Care* 2012; 35(7):1591–7. DOI: 10.2337/dc12-0226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498805>.
477. Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M, et al. Magnesium Replacement to Protect Cardiovascular and Kidney Damage? Lack of Prospective Clinical Trials: Lack of Prospective Clinical Trials. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(3):664. DOI: 10.3390/ijms19030664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29495444>.
478. van Laecke S, van Biesen W, Vanholder R. Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(11):4003–10. DOI: 10.1093/ndt/gfs126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610987>.
479. Sakaguchi Y, Hamano T, Matsui I, et al. Low magnesium diet aggravates phosphate-induced kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(8):1310–9. DOI: 10.1093/ndt/gfy358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535376>.
480. Naderi AS, Reilly RF. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008; 4(2):80–9. DOI: 10.1038/ncpneph0680. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227801>.
481. Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: Scope and management. *Drug safety* 2005; 28(9):763–88. DOI: 10.2165/00002018-200528090-00003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16119971>.
482. Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: A common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34(7):1154–62. DOI: 10.1093/ndt/gfy119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29796601>.
483. Kes P, Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magnes. Trace Elem.* 1990; 9(1):54–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2331318>.
484. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: Hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012; 36(5):405–13. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762246>.
485. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A rare but serious complication. *Kidney international* 2013; 83(4):553–6. DOI: 10.1038/ki.2012.462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538697>.
486. Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017; 29(2):179–86. DOI: 10.1097/MOP.000000000000447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27906863>.
487. Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liquorice, Liddle, Bartter or Gitelman-how to differentiate? *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34(1):38–9. DOI: 10.1093/ndt/gfy199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29982819>.

488. Nie M, Bal MS, Liu J, et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J. Biol. Chem.* 2018; 293(42):16488–502. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30139743>.
489. Praga M, Vara J, González-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 1995; 47(5):1419–25. DOI: 10.1038/ki.1995.199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637271>.
490. Boffetta P, Rabkin CS, Gridley G. A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. *International journal of cancer* 2009; 124(11):2697–700. DOI: 10.1002/ijc.24261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230028>.
491. Dahl K, Canetta PA, D'Agati VD, et al. A 56-year-old woman with sarcoidosis and acute renal failure. *Kidney international* 2008; 74(6):817–21. DOI: 10.1038/ki.2008.134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432187>.
492. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, et al. The protean face of renal sarcoidosis. *JASN* 2001; 12(3):616–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181812>.
493. Berner B, Schulz E, Wieneke U, et al. Rasch progrediente Niereninsuffizienz als Primärmanifestation einer systemischen Sarkoidose. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 1999; 94(12):690–4. DOI: 10.1007/bf03044760. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641512>.
494. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: A study of 186 patients. *The American Journal of Medicine* 1999; 107(3):240–5. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00223-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492317>.
495. van Dorp WT, Jie K, Lobatto S, et al. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis after pulmonary sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2(6):573–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3126460>.
496. Mills PR, Burns AP, Dorman AM, et al. Granulomatous sarcoid nephritis presenting as frank haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(11):1649–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7870358>.
497. Siebels M, Waldherr R. The hypercalcemic lady with abnormal urinary findings. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(5):571–2. DOI: 10.1093/ndt/9.5.571. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090344>.
498. Ganzemueller J, Hartmann B, Keller F, et al. Critical evaluation of rituximab rescue in 27 patients with different types of kidney disease. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2011; 63(4):263–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996981>.
499. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). Leitlinien. 2020 [cited: 2020-03-31]. <https://www.dgfn.eu/leitlinien.html>.
500. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int. Suppl.* (2011) 2012; 2(2):181–5. DOI: 10.1038/kisup.2012.19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018931>.
501. Cameron-Christie S, Wolock CJ, Groopman E, et al. Exome-Based Rare-Variant Analyses in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2019; 30(6):1109–22. DOI: 10.1681/ASN.2018090909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31085678>.
502. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2019; 380(2):142–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586318>.
503. Lange-Sperandio B, Hermes K. Angeborene Anomalien von Nieren und Harntrakt (CAKUT). *NH* 2020; 49(01):7–11. DOI: 10.5414/NHX02064.
504. Schrezenmeier E, Budde K, Bergmann C. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(21):2078. DOI: 10.1056/NEJMc1903250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31116936>.
505. Hoefele J, Mayer K, Marschall C, et al. Rare co-occurrence of osteogenesis imperfecta type I and autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J. Pediatr.* 2016; 12(4):501–3. DOI: 10.1007/s12519-016-0014-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059743>.
506. Hoefele J, Kemper MJ, Schoenermarck U, et al. Truncating Wilms Tumor Suppressor Gene 1 Mutation in an XX Female with Adult-Onset Focal Segmental Glomerulosclerosis and Streak Ovaries: A Case Report. *Nephron* 2017; 135(1):72–6. DOI: 10.1159/000450709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701157>.

507. Loh AH, Cohen AH. Drug-induced kidney disease—pathology and current concepts. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2009; 38(3):240–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347079>.
508. Reis AMM. Drug-induced nephrotoxicity. In: Braund R, editor. *Renal Medicine and Clinical Pharmacy*; 2020, p. 131–158.
509. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, et al. Acute toxic kidney injury. *Ren. Fail.* 2019; 41(1):576–94. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1628780. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31237170>.
510. Schanz M, Kimmel M, Alschner MD. Nephrotoxizität onkologischer Therapien. In: Jäger D, Zeier M, editors. *Onko-Nephrologie*. Berlin: Springer; 2020, p. 205–220.
511. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(2):226–34. DOI: 10.1038/ki.2015.115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853333>.
512. Herzog AL, Lopau K. Interstitielle Nephritis. *Der Internist* 2019; 60(8):821–39. DOI: 10.1007/s00108-019-0634-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286163>.
513. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12(3):335–9. DOI: 10.1016/j.coph.2012.04.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560920>.
514. Rennie TJ, Souza N de, Donnan PT, et al. Risk of acute kidney injury following community prescription of antibiotics: Self-controlled case series. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(11):1910–6. DOI: 10.1093/ndt/gfy187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29961876>.
515. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: Hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35(4):547–54. DOI: 10.1007/s00467-019-04207-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30820701>.
516. Praga M, Sevillano A, Auñón P, et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(9):1472–9. DOI: 10.1093/ndt/gfu326. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324356>.
517. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am. J. Med.* 1999; 106(4):459–65. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00041-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225250>.
518. Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, et al. Drug-induced glomerulopathies. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006; 5(1):95–106. DOI: 10.1517/14740338.5.1.95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16370959>.
519. Russell W, Smith W. Clarithromycin-induced acute interstitial nephritis and minimal change disease. *NDT Plus* 2009; 2(5):382–3. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25949350>.
520. Tantranont N, Obi C, Luque Y, et al. Vancomycin nephrotoxicity: Vancomycin tubular casts with characteristic electron microscopic findings. *Clin. Nephrol. Case Stud.* 2019; 7:66–72. DOI: 10.5414/CNCS109817. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31871855>.
521. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, et al. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50(2):330–5. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.05.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660035>.
522. Shingarev R, Glezerman IG. Kidney Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 74(4):529–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.03.433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31303350>.
523. Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology* 2017; 70(1):94–108. DOI: 10.1111/his.13064. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960238>.
524. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care* 2013; 17(1):204. DOI: 10.1186/cc11454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394211>.
525. Brewster UC, Perazella MA. Acute kidney injury following proton pump inhibitor therapy. *Kidney Int.* 2007; 71(6):589–93. DOI: 10.1038/sj.ki.5002038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164832>.
526. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: What do we know and what should we do? *Kidney Int.* 2020; 97(1):62–74. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31685311>.
527. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol* 2017; 45(2):160–9. DOI: 10.1159/000455014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076863>.

528. Izzedine H, Perazella MA. Adverse kidney effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(7):1089–97. DOI: 10.1093/ndt/gfw467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339780>.
529. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2(4):504–14. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318217>.
530. Drexler H. Seltene Berufskrankheiten. *Der Internist* 2020; 61(6):626–33. DOI: 10.1007/s00108-020-00788-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32328688>.
531. Kaya Y, Bas O, Hanci H, et al. Acute renal involvement in organophosphate poisoning: Histological and immunochemical investigations. *Ren. Fail.* 2018; 40(1):410–5. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1489289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012025>.
532. Windpessl M, Kronbichler A. Pro: Contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8):1317–9. DOI: 10.1093/ndt/gfy149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29868731>.
533. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(8):1439–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906157>.
534. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: Meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34(1):108–17. DOI: 10.1093/ndt/gfy105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762725>.
535. Buettner M, Toennes SW, Buettner S, et al. Nephropathy in illicit drug abusers: A postmortem analysis. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2014; 63(6):945–53. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823296>.
536. Ewing MJ, Eidt JF. Con: Contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8):1320–2. DOI: 10.1093/ndt/gfy153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29868835>.
537. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: Searching for a link with metformin in reports of ‚metformin-associated lactic acidosis‘. *Diabetes Obes. Metab.* 2001; 3(3):195–201. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2001.00128.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412284>.
538. Scherberich JE, Wolf G, Schoeppe W. Shedding and repair of renal cell membranes following drug-induced nephrotoxicity in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44 Suppl 1:S33-8. DOI: 10.1007/bf01428390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8486145>.
539. Phadke G, Kaushal A, Tolan DR, et al. Osmotic Nephrosis and Acute Kidney Injury Associated With SGLT2 Inhibitor Use: A Case Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2020. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.01.015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387022>.
540. Mulay SR, Shi C, Ma X, et al. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis. (Basel)* 2018; 4(2):49–57. DOI: 10.1159/000487671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998119>.
541. Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int.* 2015; 87(5):909–17. DOI: 10.1038/ki.2015.30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671763>.
542. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, et al. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf.* 2018; 41(3):239–52. DOI: 10.1007/s40264-017-0602-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28952138>.
543. Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin. Kidney J.* 2017; 10(2):233–9. DOI: 10.1093/ckj/sfw116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396740>.

Versionsnummer:**1.1****Erstveröffentlichung:****04/2021****Nächste Überprüfung geplant:****04/2026**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online