

AWMF-Register Nr.	166-005	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

166-005 Abklärung der Mikro-Hämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen zur Früherkennung von Nierenerkrankungen

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21003 gefördert

S3-Leitlinie der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN) (federführend)

und

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN) (federführend)



**BUNDESVERBAND
NIERE E.V.**

**Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie**



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PATHOLOGIE E.V.**

Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



**BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.**



DGU Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.



Ges. für Humangenetik e.V.

GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
UND HÄMATOLOGIE



Ges. Päd. Radiologie e.V.



**Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin**



DGKJ

**Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.**

Version: 1.0

Herausgebende

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.

Bitte wie folgt zitieren:

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Deutsche Gesellschaft für Nephrologie: S3k-Leitlinie: Abklärung der Mikro-Hämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen zur Früherkennung von Nierenerkrankungen. *Version 1.0, 05.02.2024*, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-005> (Zugriff am: TT.MM.JJ)

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diese Leitlinie führt den Befund einer Mikrohämaturie zur gezielten Abklärung. Bei Kindern und jungen Erwachsenen sind chronische Nierenerkrankungen selten und werden oft zu spät erkannt. Ein Früh-Warnzeichen für Nierenerkrankungen ist die (glomeruläre) Mikrohämaturie; deshalb wird z.B. der Urin bei Kindern bei der U8 gescreent. Für Ärzt*innen liegt die Herausforderung darin, die Kinder mit einer gefährlichen Nierenerkrankung ressourcenschonend und kosteneffektiv zu identifizieren, ohne Kind und Eltern durch eine inadäquate Diagnostik zu verunsichern und zu belasten. Damit eröffnet sich die Chance, das Nierenversagen durch Früh-Diagnose und Therapie herauszuzögern oder ganz zu verhindern. Nach Expertenkonsens ist eine Makrohämaturie ohne Harnwegsinfektion immer auffällig und soll zeitnah durch Spezialisten abgeklärt werden (1.1; starke Empfehlung, starker Konsens).

Eine – zusätzlich zur Mikrohämaturie bestehende - Proteinurie oder erhöhter Blutdruck und/oder eingeschränkte Nierenfunktion sind immer auffällig und sollen zeitnah (kinder-)nephrologisch abgeklärt werden (1.2; starke Empfehlung, starker Konsens);

Nach Expertenkonsens ist bei einer Mikrohämaturie die Persistenz entscheidend für die Einordnung der pathologischen Relevanz und der Notwendigkeit der weiteren nephrologischen Abklärung (2.4; starke Empfehlung, starker Konsens).

Wir empfehlen:

- eine Mikrohämaturie immer mehrfach im Verlauf von 3 bis 6 Monaten auf ihre Persistenz zu kontrollieren (2.1; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- alle Verwandten bezüglich Mikrohämaturie per Urin-Stix mehrfach zu testen und eine Familienanamnese bezüglich Nierenerkrankungen zu erheben (2.2; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);

Bei einer persistierenden Mikrohämaturie empfehlen wir:

- im Spontanurin eine ggf. vorhandene Proteinurie samt Albuminurie quantitativ im Verhältnis zur Kreatinin-Ausscheidung nachzuweisen oder auszuschließen (2.3; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- die Akanthozyten im Urin zu bestimmen (2.5; starke Empfehlung, starker Konsens, moderate Qualität der Evidenz);
- eine bildgebende Diagnostik mittels Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege (2.6; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- zur Abklärung einer Mikrohämaturie im Kindes- und jungen Erwachsenenalter keine Zystoskopie durchzuführen (2.7; Empfehlung, starker Konsens, moderate Qualität der Evidenz);
- zusätzlich im Spontan-Urin IgG und α 1-Mikroglobulin in mg/g Kreatinin zu bestimmen und im Blut Cystatin C, Kreatinin und Harnstoff sowie die eGFR zu ermitteln (2.8; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- bei Verdacht auf eine floride glomeruläre Erkrankung mit Hypertonie, Proteinurie und/oder eingeschränkter Nierenfunktion nach Bestimmung von Albumin im Serum, Komplement C3 und C4, ANA, dsDNA, ANCA, und zusätzlichen Symptomen (Proteinurie, Hypertonie, reduzierte eGFR) eine molekulargenetische Diagnostik und/ oder eine Nierenbiopsie zu erwägen (2.10; starke Empfehlung, starker Konsens, moderate Qualität der Evidenz);
- bei Kindern ohne Proteinurie, ohne Hypertonie und ohne reduzierte eGFR erst nach Durchführung einer molekulargenetischen Diagnostik eine Nierenbiopsie zu erwägen (2.10; starke Empfehlung, starker Konsens, moderate Qualität der Evidenz);
- bei einer persistierenden Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs eine hochqualitative molekulargenetische Untersuchung einzuleiten (2.12; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- bei einer nierenhistologisch gesicherten fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) eine molekulargenetische Untersuchung einzuleiten (2.13; starke Empfehlung, starker Konsens, hohe Qualität der Evidenz);
- dass durch die Behandelnden bei der Vermutung eines chronischen Verlaufs zur Krankheits- und Alltagsbewältigung auf regionale Selbsthilfegruppen bzw. Selbsthilfeorganisationen aktiv hingewiesen wird und nach Möglichkeit Kontakte angebahnt werden (2.14; starke Empfehlung, starker Konsens, moderate Qualität der Evidenz);

Diese S3-Leitlinie soll es Ärzt*innen ermöglichen, in einer rationalen und für das Gesundheitssystem ressourcenschonenden Weise bei vielen jungen betroffenen Patient*innen die Frühform einer möglichen Nierenerkrankung abzuklären und so das Nierenversagen durch Früh-Diagnose und Behandlung herauszuzögern.

HERAUSGEBENDE	1
WAS GIBT ES NEUES?	1
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	1
1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	5
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	5
1.2 VERSORGBEREICH	5
1.3 PATIENT*INNENZIELGRUPPE	5
1.4 ADRESSATEN.....	5
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	6
2. FRAGEN UND EMPFEHLUNGEN	7
2.1 ALLGEMEINE ERLÄUTERUNGEN, BEGRIFFSBESTIMMUNGEN UND DEFINITIONEN.....	7
a) Rationale und Vorgehensweise	
b) Begriffsbestimmung Mikro-Hämaturie	
c) Begriffsbestimmung Akanthozyt im Urin	
2.2 VORGESCHLAGENER WORKFLOW ZUR ABKLÄRUNG DER MIKRO-HÄMATURIE	9
2.3 WANN MUSS DER BEFUND „MIKRO-HÄMATURIE“ WEITER ABGEKLÄRT WERDEN?.....	11
2.4 WER KLÄRT WAS AB, WANN SOLLTE MIT WELCHEN INFOS AN SPEZIALISTEN ÜBERWIESEN WERDEN?.....	13
2.5 WELCHE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHEN SCHRITTE SIND VOM SPEZIALISTEN EINZULEITEN?	15
2.5.1 STELLENWERT DES AKANTHOZYTEN UND DER AUSPRÄGUNGS-STÄRKE DER HÄMATURIE	15
2.5.2 WELCHE BILDGEBUNG ZUSÄTZLICH ZUR SONOGRAPHIE IST ERFORDERLICH?	17
2.5.3 IN WELCHER SITUATION SOLLTE EINE ZYSTOSKOPIE ERFOLGEN?.....	18
2.5.4 WELCHE LABORUNTERSUCHUNGEN SIND ESSENTIELL?	19
2.5.5 WANN BESTEHT DIE INDIKATION FÜR EINEN SAMMELURIN?.....	19
2.5.6 WANN IST EINE NIERENBIOPSIE INDIZIERT?.....	19
2.5.7 WELCHEN STELLENWERT HABEN HNO- UND AUGENUNTERSUCHUNGEN?	22
2.5.8 WELCHE VORAUSSETZUNGEN SOLLTEN FÜR EINE GENETISCHE ABKLÄRUNG VORLIEGEN?	23
2.6 WELCHE INFORMATIONEN SOLLTEN DEN ELTERN WANN ZUR VERFÜGUNG GESTELLT WERDEN?	26
3. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN	29
4. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	30
4.1 LEITLINIENKOORDINATOR*IN/ANSPRECHPARTNER*IN.....	30
4.2. BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	30
4.3 PATIENT*INNEN/BÜGER*INNENBETEILIGUNG	32
4.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	32
5. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	32
5.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN	32
5.2 SYSTEMATISCHE RECHERCHE UND AUSWAHL DER EVIDENZ	32
5.3 KRITISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ	32
5.4 STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	32
5.5 EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG DER KONSENSSTÄRKE	33
6. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	33

6.1 FINANZIERUNG DER LEITLINIE	33
6.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	34
7. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	34
8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	34
9. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	34
10. LITERATURVERZEICHNIS	36

1. Geltungsbereich und Zweck

Nicht sichtbares Blut im Urin ist ein häufiger Befund bei Kindern und jungen Erwachsenen. Oft ist die Hämaturie nur von kurzer Dauer und damit harmlos. Bei Einzelnen besteht die Hämaturie allerdings langfristig (persistierende Mikrohämaturie). Immer noch bleiben die meisten damit gesund. Jedoch besteht ein Risiko, dass sich zusätzlich eine Proteinurie entwickelt. Damit ist dann ein hohes Risiko einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Solch schleichende chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen werden oft zu spät erkannt. Bei behandelbaren Krankheiten werden wertvolle Möglichkeiten einer frühzeitigen, therapeutischen Intervention zum Schutz der Nieren verpasst. Dies gilt insbesondere für die genetisch verursachte Mikrohämaturie. Jüngste Fortschritte in der evidenzbasierten Therapie weisen auf eine große Bedeutung der frühen, präventiven Diagnosestellung hin: Meist ist die Therapie am wirksamsten, wenn noch kein schwerer Nierenschaden entstanden ist. Oft kann so die Dialyse um Jahrzehnte verzögert oder manchmal sogar ganz verhindert werden. Diese Weiterentwicklungen und Chancen für die Patient*innen und betroffenen Familien auf eine frühe Diagnose und Therapie machen die Erarbeitung aktueller Leitlinien dringend notwendig.

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Kinder und junge Erwachsene mit chronischen Nierenerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko, dialysepflichtig zu werden, und haben eine reduzierte Lebenserwartung.

Ein Frühwarnzeichen für eine Nierenerkrankung ist die Mikrohämaturie (nicht sichtbares Blut im Urin). Persistiert die Mikrohämaturie in mehreren Spontan-Urinproben, so ist der Akanthozyt im Urin mit hoher Spezifität ein Frühmarker für glomeruläre Nierenerkrankungen. Der Akanthozyt ist ein Erythrozyt mit besonderen Ausbuchtungen, die entstehen, wenn der Erythrozyt als Mikro-Blutung durch kleinste Läsionen in der glomerulären Basalmembran gedrückt wird. In Deutschland werden Kinder bei der U8 erstmalig auf das Vorliegen einer Mikrohämaturie gescreent. Diese S3k-Leitlinie soll dazu dienen, Patient*innen mit einer beginnenden schweren Nierenschädigung oder anderen fachübergreifenden Erkrankungen ressourcenschonend und kosteneffektiv zu identifizieren, ohne Kind und Eltern oder den jungen Erwachsenen durch eine übertrieben intensive und ggf. unnötig invasive Diagnostik zu verunsichern. Hierfür wird ein - zusammen mit Patient*innen-Vertretungen erstellter - Workflow vorgeschlagen, begründet, und die dazu vorliegende Evidenz bewertet. Ungefähr ein Prozent der Gesamtbevölkerung ist Anlageträger von krankheitsverursachenden Varianten in Genen, die zu schwerwiegenden Nierenerkrankungen führen können, wie z.B. das Alport-Syndrom als häufigste monogene Nierenerkrankung [Kruegel 2013]. Daher könnten durch die S3-Leitlinie pro Jahr bis zu 1000 Kinder und junge Erwachsene früher diagnostiziert und bei Bedarf behandelt werden [Kruegel 2013].

1.2 Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre diagnostische Abklärung sowie weiterführende Versorgung.

1.3 Patient*innenzielgruppe

Kinder und junge Erwachsene mit (persistierender) Mikro-Hämaturie.

1.4 Adressaten

Die S3-Leitlinie richtet sich primär an Ärzt*innen der Fachbereiche der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, insbesondere an Kinder- und Jugendärzt*innen,

Internist*innen, Nephrolog*innen, Urolog*innen, Radiolog*innen, Patholog*innen, Humangenetiker*innen und an Patient*innen, Patientenvertreter und Selbsthilfegruppen. Die Leitlinie dient zur Information für chirurgische Fächer, Allgemeinmediziner*innen, Krankenkassen und Gesundheitsversorger.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Leitlinie wird auf den Webseiten der AWMF als Langfassung und einer laienverständlichen Patientenversion publiziert. Die Leitlinie wurde zudem durch Veröffentlichungen in der Fachzeitschrift „Deutsches Ärzteblatt“ in Deutsch und Englisch der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht (Latta K, Boeckhaus J, Weinreich I, Borisch A, Müller D, Gross O. Clinical Practice Guideline: Microhematuria in Children and Young Adults—Evaluation for the Early Detection of Kidney Disease. Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 461–466. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0070.).

2. Fragen und Empfehlungen

2.1 Allgemeine Erläuterungen, Begriffsbestimmungen und Definitionen

Diese Leitlinie befasst sich mit der Früherkennung von Nierenerkrankungen mittels der Abklärung einer Mikrohämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen. Daher sind die Abklärung von Zeichen einer akuten, möglicherweise schwerwiegenden Erkrankung des Urogenitaltrakts wie eine Makrohämaturie nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Ebenso sind Zeichen einer bereits fortgeschrittenen Nierenerkrankung wie eine außer der Mikrohämaturie vorhandenen zusätzlichen Proteinurie, eines erhöhten Blutdruckes oder einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Im Rahmen unserer Diskussionen hielten wir es dennoch für sinnvoll, unserer Leitlinie im Vorfeld zwei Expertenempfehlungen voranzustellen, in welchen Fällen immer eine zeitnahe fachärztliche Abklärung erfolgen sollte. Eine Makrohämaturie ist immer auffällig. Sie ist für den Patienten und die Patientin sichtbar (bzw. für die Eltern des Kindes) und erfüllt die Betroffenen mit Sorge, so dass es allein schon deshalb nicht – wie im Falle der nicht-sichtbaren Mikrohämaturie – zu einer Diagnoseverzögerung kommt. Eine häufige Ursache einer Makrohämaturie oder Mikrohämaturie ist eine Harnwegsinfektion. Für die Betroffenen schwieriger zu erkennen, aber abklärungsbedürftig sind (1) eine Mikrohämaturie mit Proteinurie oder (2) Mikrohämaturie mit erhöhtem Blutdruck oder (3) Mikrohämaturie mit eingeschränkter Nierenfunktion. Eine semiquantitativ gefundene Proteinurie muss vom diagnostizierenden Arzt/Ärztin im Spontanurin quantifiziert und eingeordnet werden (Protein/Kreatinin oder Albumin/Kreatinin und α_1 Mikroglobulin/Kreatinin). Alle drei Konstellationen können auf einen Nierenschaden hindeuten und sollen zeitnah (kinder-)nephrologisch abgeklärt werden.

Aufgrund der hohen Bedeutung der zeitnahen Abklärung einer Makrohämaturie bzw. einer mit einer Mikrohämaturie vergesellschafteten Proteinurie, Hypertonie oder eingeschränkten Nierenfunktion haben wir als Expertenkonsens im Vorfeld des eigentlichen Themas der Leitlinie zunächst (aufgrund des starken Konsens anhand der Fülle der Literatur/Lehrbücherkapiteln ohne Angaben von Evidenzstärken bei diesem „Allgemeinwissen der Medizin“) folgende Expertenempfehlungen ausgesprochen (siehe auch Tabelle 11 des Leitlinienreports mit nach Oxford Level of Evidence eingestufte Literatur [1-55]):

1.1	Starke Empfehlung	Neu
Expertenkonsens	Eine Makrohämaturie, der kein Harnwegsinfekt zugrunde liegt, ist immer auffällig und soll zeitnah durch Spezialisten abgeklärt werden.	
	Konsensstärke: starker Konsens	

1.2	Starke Empfehlung	Neu
Expertenkonsens	Eine – zusätzlich zur Mikrohämaturie bestehende - Proteinurie oder erhöhter Blutdruck und/oder eingeschränkte Nierenfunktion sind immer auffällig und sollen zeitnah kindernephrologisch (bzw. bei Erwachsenen nephrologisch) abgeklärt werden.	
	Konsensstärke: starker Konsens	

a) Rationale und Vorgehensweise

Der Plan zur Erstellung dieser Leitlinie wurde von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie bereits 2018 getroffen. Die Abklärung einer persistierenden Mikrohämaturie gehört seit langer Zeit mit zu den häufigsten ambulanten Tätigkeiten in der Kinderneurologie. Warum braucht es dann so eine Leitlinie?

- I. Die Rationale dieser Leitlinie fußt vor allem auf der Tatsache, dass Erkrankungen aus dem Formenkreis des Alport-Syndroms die häufigste Ursache einer persistierenden Mikrohämaturie im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen sind [28-55]. Diese sind inzwischen genetisch sehr gut und früh diagnostizierbar, aber vor allem auch behandelbar. Der Fortschritt in der Genetik bietet eine große Chance: Je früher die Diagnose gestellt und eine adäquate Therapie eingeleitet wird, desto besser lässt sich die Krankheitsprogression signifikant herauszögern. Neben dem Alport-Syndrom ist die IgA-Nephropathie im jungen Erwachsenenalter die häufigste Differentialdiagnose einer persistierenden Mikrohämaturie [1-5; 28-55].
- II. Eine Mikrohämaturie im Spontanurin haben zu viele Kinder (über 1%), als dass alle kinderneurologisch abgeklärt werden könnten und müssten [28-55]. Die Leitlinie soll daher helfen, ressourcenschonend und kosteneffektiv diejenigen Betroffenen mit einer Nierenerkrankung herauszufiltern, ohne die zahlenmäßig überwiegenden, letztlich doch nieren-gesunden Kinder mit einer Überdiagnostik zu traumatisieren.
- III. Auch wenn der Schwerpunkt der Leitlinie zur Diagnostik auf der Früherkennung einer gefährlichen Nierenschädigung liegt und gleichzeitig eine Überdiagnostik vermieden werden soll, sollen zuverlässig auch andere Erkrankungen wie Fehlbildungen, Steinleiden oder Tumore erkannt werden können, denn auch hier werden die jungen Betroffenen von der frühen Diagnose profitieren.
- IV. Als Ergänzung zu Punkt III sehen wir bei der abgewogenen, rationalen Abklärung der persistierenden Mikrohämaturie die Notwendigkeit einer zügigen fachärztlichen Abklärung, wenn z.B. zusätzlich zur Mikrohämaturie eine Proteinurie, Hypertonie, eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine Harntrakt- und/oder Nierenfehlbildung, eine Raumforderung oder Hinweise für eine systemische oder syndromale Erkrankung vorliegen.
- V. Diese Leitlinie unterscheidet das „Allgemeine Vorgehen“ im Vorfeld von der „weiteren differential-diagnostischen Abklärung“.

Der unter Punkt 2.2 nachfolgend vorgestellte Diagnosepfad „**Workflow zur Abklärung der Mikrohämaturie**“ (Abb. 2) wurde im Vorfeld ab 2018 von den beiden Leitern der Leitliniengruppe erstellt und mit den Mitgliedern der GPN auf den Jahrestagungen 2020 und 2021 und protokollierten Studiensitzungen diskutiert, anhand der klinischen Erfahrungen der GPN-Mitglieder verbessert und an die Praxistauglichkeit angepasst. Nachfolgend wurden unter Federführung der GPN und DGfN viele andere Fachgesellschaften mit eingebunden (siehe Kapitel 4.2) sowie Patient*innen als Vertreter der Selbsthilfegruppen. Wo immer möglich, werden die vorgeschlagenen Diagnosepfade wissenschaftlich begründet und die Evidenzstärke wiedergegeben. Die methodische Vorgehensweise ist im Leitlinienreport in Kapitel 5 dargestellt (Methodische Grundlagen, systematische Literaturrecherche, Auswahl der Evidenz, kritische Bewertung, Evidenzsynthese, Ausformulierung der Schlüsselfragen, strukturierte Konsensfindung, Empfehlungsgraduierung, Feststellung der Konsensstärke, Konsensusverfahren). Der Diagnosepfad wurde demnach seit 2018 auf den Jahreskongressen der GPN öffentlich diskutiert. Die Kommentare der Mitglieder der GPN, DGfN und GfH wurden

gesammelt und umgesetzt: Der Diagnosepfad, der durch die Empfehlungen der Leitlinie gestützt wird, spiegelt also den gemeinsam seit 2018 erarbeiteten größtmöglichen Konsens und die bestmögliche „Anwenderfreundlichkeit“ wider.

b) Begriffsbestimmung Mikrohämaturie

Auf eine genaue Definition der „Schwelle“ zur Mikrohämaturie wurde verzichtet. Die klassische labormedizinische Definition ist > 8 Erythrozyten pro μl [49]. Im Urinsediment spricht man ab einer Zahl von ≥ 3 Erythrozyten pro Gesichtsfeld (400-fache Vergrößerung) im Mikroskop von einer Mikrohämaturie [49-55]. Im klinischen Kontext hat sich die Definition von $> 5-10$ Erythrozyten pro μl Urin etabliert.

Im Sinne der Praxistauglichkeit reicht für die Diagnose „Mikrohämaturie“ der positive Urinstreifenbefund aus. Ab wann man von einer praxisrelevanten (abklärungsbedürftigen) persistierenden Mikrohämaturie spricht, wird in Punkt 2.3 erörtert.

c) Begriffsbestimmung Akanthozyt im Urin

Der „Akanthozyt im Urin“ soll definiert werden, da es durch Verwechslung mit Akanthozyten im Blut (Stechapfelform) zu Missverständnissen kommen kann:

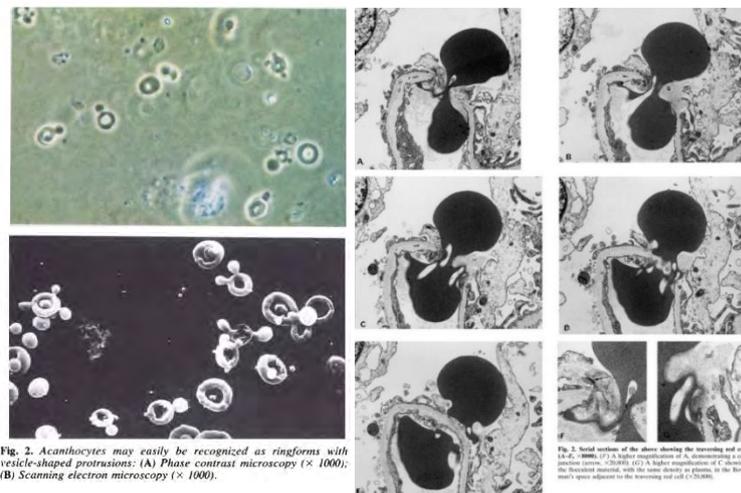


Fig. 2. Acanthocytes may easily be recognized as ringforms with vesicle-shaped protrusions: (A) Phase contrast microscopy ($\times 1000$); (B) Scanning electron microscopy ($\times 1000$).

Fig. 2. Serial sections of the discs showing the protruding and thin membrane. (A) Higher magnification of Acanthocytes of the disc and the protrusions. (B) Higher magnification of the protrusions and the membrane thinned, with the same clarity as shown in the Bismarck's paper adjacent to the protruding red cell ($\times 1000$).

Abbildung 1: Der Akanthozyt

Links: nach [49]; rechts: aus Collar JE, Ladva S, Cairns TD, Cattell V. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. Kidney Int 2001, 59(6):2069-72

Der Akanthozyt im Urin ist ein Erythrozyt mit klassischer Ringform mit ein oder mehreren blasenförmigen Ausbuchtungen (Abb. 1) [49]. Diese Deformierungen (Abb. 1 links) entstehen, wenn sich ein Erythrozyt aus der glomerulären Kapillarschlinge durch Einrisse der verletzten glomerulären Basalmembran quetscht wie durch eine Sanduhr (Abb. 1 rechts). Der Erythrozyt wird bei der Passage durch die Mikro-Risse der glomerulären Basalmembran durch die dabei zurückbleibenden blasenförmigen Ausbuchtungen zum Akanthozyt deformiert.

Achtung! Viele automatisierte Labore erkennen Akanthozyten im Urinsediment nicht, da die Visualisierungs-Programme nicht auf die charakteristische Form von Akanthozyten im Urin trainiert wurden. Dazu braucht es in den meisten Fällen die kritische Beurteilung des Menschen, also der technischen Assistent*in oder des Arztes oder Ärztin.

2.2 Vorgeschlagener Workflow zur Abklärung der Mikrohämaturie

Dieser Workflow wurde im Vorfeld mit den Mitgliedern der GPN auf den Jahrestagungen und protokollierten Studiensitzungen diskutiert, anhand der klinischen Erfahrungen der GPN-Mitglieder verbessert und an die Praxistauglichkeit angepasst.

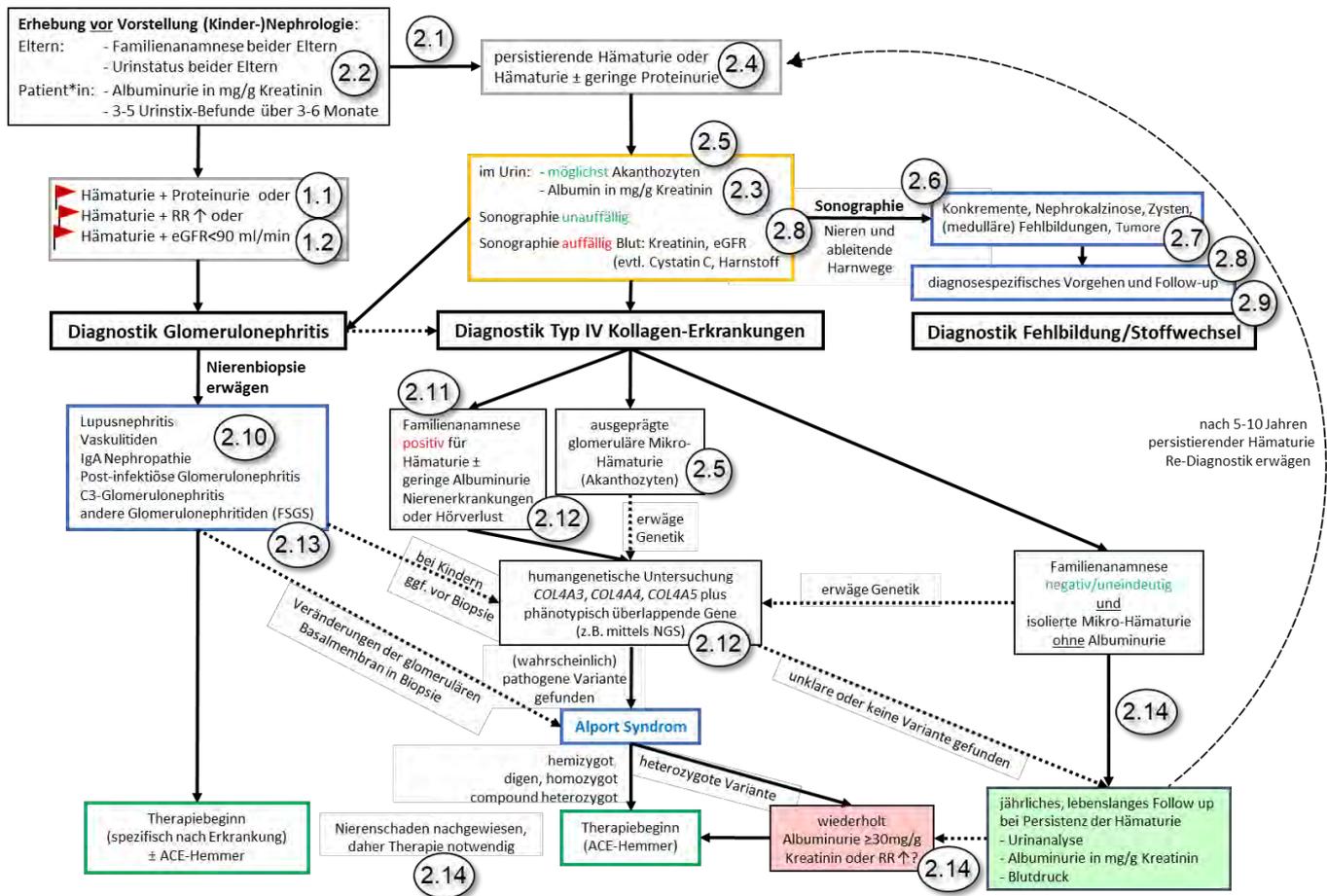


Abbildung 2: Workflow zur Abklärung der Mikrohämaturie

Vorgeschlagener Workflow als Struktur und wichtigste Komponente der Leitlinie mit den zugehörigen Empfehlungen 1.1 bis 1.2 und 2.1 bis 2.14.

Rote Flagge = fast track, sollte zeitnah (kinder-)nephrologisch abgeklärt werden.

Die Diagnosepfade werden nachfolgend – wo möglich - in PICO-Fragen aufgeschlüsselt, die Experten-Empfehlungen wissenschaftlich begründet und Evidenzstärken wiedergegeben.

Der weitere Teil der Leitlinie ist untergliedert in „Erhebung vor Vorstellung in der Kinderneurologie bzw. Nephrologie“ und „fachärztliche Abklärung“. Die Abklärung wird in drei Themenkomplexe unterteilt:

Themenkomplex 1

(1) Glomerulonephritis/Systemerkrankungen mit den Unterpunkten

- 1.1 Lupusnephritis,
- 1.2 Vaskulitiden,
- 1.3 Post-infektiöse Glomerulonephritis,
- 1.4 C3-Glomerulonephritis,
- 1.5 IgA-Nephropathie und
- 1.6 Andere Glomerulonephritiden;

Themenkomplex 2

(2) Alport-Formenkreis; und

Themenkomplex 3

(3) Fehlbildungen und Stoffwechselerkrankungen mit den Unterpunkten

- 3.1 Cystinurie,

- 3.2 Hyperoxalurie,
- 3.3 Hypercalciurie,
- 3.4 Nierenzysten und Zystennieren,
- 3.5 Nierensteine,
- 3.6 Tumore des Urogenitaltraktes,
- 3.7 renal tubuläre Azidose,
- 3.8. Hyperurikosurie,
- 3.9 Nussknacker-Syndrom,
- 3.10 Morbus Wilson,
- 3.11 Bluterkrankungen.

2.3 Wann soll der Befund „Mikrohämaturie“ im Kindesalter/ bei jungen Erwachsenen weiter abgeklärt werden?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Die Mikrohämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen ist häufig und leicht zu diagnostizieren. Sie kann singulär, intermittierend oder persistierend sein. Nachfolgend soll die Frage beantwortet werden, wann erstens eine Mikrohämaturie im klinisch relevanten Sinne als persistierend gilt und wie dies zu diagnostizieren ist und ob zweitens die persistierende Mikrohämaturie für die Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen geeignet ist.

Die **wissenschaftliche Rationale** für die persistierende Mikrohämaturie renalen Ursprungs als möglicher Frühmarker von Nierenerkrankungen ist bereits unter Punkt 2.1 *Allgemeine Erläuterungen, Begriffsbestimmungen und Definitionen*, insbesondere 2.1. a) *Begriffsbestimmung Mikrohämaturie* und 2.1 b) *Begriffsbestimmung Akanthozyt im Urin* aufgeführt. Im Literaturverzeichnis 10.1 sind hierzu unter [1-55] nach spezifischen Krankheitsbildern geordnet die Übersichtsarbeiten bis hin zu RCTs aufgeführt.

Welche Differentialdiagnosen sind zu berücksichtigen, die wichtig sind, aber nicht im primären Fokus unserer Leitlinie liegen?

Bei jeder Mikrohämaturie sind von der Ärztin oder dem Arzt auch andere Differentialdiagnosen wie Infektionen und Selbst- oder Fremdverletzungen im Urogenitaltrakt auszuschließen. Bei Kindern bis 7 Jahren ist aus dem kideronkologischen Bereich eine wichtige Differentialdiagnose das Nephroblastom, das allerdings klassischerweise nicht durch eine Mikrohämaturie auffällt, sondern durch eine Schwellung des Bauchraumes. Nur sehr selten zeigen sich Symptome wie Schmerzen oder eine Makrohämaturie. Für das Auftreten einer Mikrohämaturie in diesem Kontext liegen keine Daten vor [21]. Für die Diagnosestellung eines Nephroblastoms im Kleinkindesalter hat daher die Anamnese, die körperliche Untersuchung und insbesondere die Sonographie einen hohen Stellenwert. Die Bestimmung der Persistenz einer Mikrohämaturie ist bezüglich des Nephroblastoms, v.a. aufgrund dessen schnellen Wachstums, keine geeignete Screening-Methode [Zoubek 1999, 21]. Neubildungen des Urogenitaltraktes wie Nephroblastome, Rhabdomyosarkome, Blasentumore, Keimzelltumore oder Nierenzellkarzinome im Kindes- und Jugendalter sind mit ca. 130 Patienten/Jahr in Deutschland selten, werden aber häufig bei Vorsorgeuntersuchungen (11%) und als Zufallsbefund (21%) bei Vorstellung aufgrund anderer Symptome identifiziert (Furtwängler 2010). Die niederschwellige Anwendung und Wertigkeit der Sonographie in diesem Zusammenhang wird unter Punkt 3.2 dargestellt.

Wie oft und über welchen Zeitraum ist die Mikrohämaturie nachzuweisen, um von einer „Persistenz“ auszugehen?

In der Praxis hat es sich bewährt, 3 bis 5 Urin-Stix-Befunde über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten zu erheben. Hierbei sollten die Mehrzahl der Untersuchungen positiv bezüglich Hämaturie sein, um von einer Persistenz der Mikrohämaturie zu sprechen. Damit ist eine intermittierende Mikrohämaturie einer persistierenden Mikrohämaturie klinisch gleichzusetzen. Hier sind die **Empfehlungen 1.1 und 1.2 in Kapitel 2.1** zu beachten, also die zeitnahe (kinder-)nephrologische Abklärung, wenn z.B. ein oder mehrere Urinstixe positiv sind bezüglich einer Proteinurie oder gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine arterielle Hypertonie vorliegen.

Welche Bedeutung hat es, die „Persistenz“ einer Mikrohämaturie nachzuweisen? Wie wahrscheinlich ist es, dass man allein schon bei „Persistenz“ einer Mikrohämaturie eine Nierenerkrankung findet?

Schon der isolierte Befund „persistierende Mikrohämaturie“ reicht als Früherkennungszeichen aus, um bei rund einem Drittel der jungen Betroffenen eine Nierenerkrankung zu finden. Diese ist zu über 90% eine Typ IV Kollagen Erkrankung aus dem Alport-Formenkreis mit Varianten in den COL4A3/4/5 Genen [Alge 2023], was unseren Fokus auf diese Erkrankung in Abb. 2 erklärt. Das Potential einer frühen Intervention zum Schutz der Nierenfunktion wurde in der prospektiven Phase III Interventionsstudie ESCAPE generell für Kinder mit chronischen Nierenerkrankung gezeigt [Wühl 2009; van den Belt 2018]. Speziell für nierenkranke Kinder mit Alport Syndrom konnte in einer überwiegend retrospektiven Kohortenstudie an 287 Patienten im Europäischen Alport Therapieregister [Gross 2012], einer überwiegend prospektiven Kohortenstudie an über 100 Patienten [Boeckhaus 2022] und einer randomisierten, doppel-blinden Placebo-kontrollierten Interventionsstudie [Gross 2020] nicht nur gezeigt werden, dass eine frühe Intervention das Nierenversagen um Jahre hinauszögert, sondern auch die Lebenserwartung verbessert.

Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlung wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.1	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Wir empfehlen, bei Kindern und jungen Erwachsenen eine Mikrohämaturie immer mehrfach und in einem Abstand von mehreren Wochen bis Monaten auf ihre Persistenz zu kontrollieren. Begründung: Die persistierende Mikrohämaturie ist der Grundpfeiler für die Frühdiagnose von chronischen Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen. Bewährt hat sich z.B. die Kontrolle per Urin-Stix 3 bis 5 malig im Verlauf von 3 bis 6 Monaten.	
Qualität der Evidenz	Hoch	
Progression der Nierenerkrankung, Verzögerung Nierenversagen: stark ↑↑	Progressionsverzögerung bei chronischen Nierenerkrankungen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter [Wühl	

Lebenserwartung: moderat ↑	2009; Gross 2012; van den Belt 2018; Gross 2020; Boeckhaus 2022]
Diagnostische Sicherheit: moderat ↑	verbesserte Lebenserwartung [Gross 2012; Boeckhaus 2022] [49-55]
	Konsensstärke: starker Konsens

2.4 Was sollte in der Praxis für Kinder- und Jugendmedizin beachtet und weiter abgeklärt werden? Wie und mit welchen Methoden können diese Befunde in der Praxis für Kinder- und Jugendmedizin abgeklärt werden? Zu wem sollte die Kinderarztpraxis zur differentialdiagnostischen Abklärung überweisen und welche Hintergrundinformationen (wie z.B. Familienanamnese) sind notwendig?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob für die Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie die Familienanamnese bezüglich Nierenerkrankungen und die Umfeld-Untersuchung naher Verwandten per Urin-Stix auf das Vorliegen einer – bisher unerkannten - Mikrohämaturie (versus keine Umfeld-Untersuchung mittels Urin-Stix) eine wegweisende Bedeutung haben oder unnötig sind. Ebenso werden nach dem PICO-Schema die Fragen erörtert, ob eine Differenzierung der Proteinurie in Bezug auf Albumin, IgG und α 1-Mikroglobulinämie erfolgen sollte und ob eine Mikrohämaturie, die zusammen mit einer Proteinurie, arteriellen Hypertonie, oder eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR) auftritt, unmittelbar zur (kinder-) nephrologischen Abklärung führen sollte oder nicht.

Die **wissenschaftliche Rationale** für das umfassende **Screening aller Familienmitglieder auf eine Mikrohämaturie** ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass eine positive Familienanamnese bezüglich Mikrohämaturie eines von vier klinischen Diagnosekriterien für das Alport-Syndrom ist und aus der klinischen Erfahrung, dass das Vorliegen einer Mikrohämaturie wegen der „Nicht-Sichtbarkeit“ den wenigsten Familienmitgliedern bewusst ist [6,8]. Bei einer persistierenden Mikrohämaturie als isoliertes Diagnosekriterium liegt die Wahrscheinlichkeit, eine Typ IV Kollagen Erkrankung aus dem Alport-Formenkreis als Ursache zu finden, bei ca. 30% [Alge 2023]. Bei zwei Diagnosekriterien, also (1) persistierende Mikrohämaturie bei dem Kind PLUS (2) familiäre Form steigt die Wahrscheinlichkeit schon auf über 50%, eine Typ IV Kollagen Erkrankung als Ursache zu finden [Gross 2002].

Bei Schulkindern mit persistierender Mikrohämaturie konnte per Nierenbiopsie nicht nur in den meisten Fällen eine dünne glomeruläre Basalmembran (als Frühform des Alport-Syndroms) nachgewiesen werden, sondern auch in über 50% eine familiäre Form mit weiteren betroffenen Verwandten [Packham 2005].

Die hohe Wahrscheinlichkeit, bei einer familiären Hämaturie, also einer positiven Familienanamnese, auf eine genetische Veränderung aus dem Formenkreis des Alport-Syndroms als Ursache zu stoßen, zeigten mehrere breit angelegte genetische Studien bei Tausenden von Patient*innen mit CKD [Groopman 2019, Gagliano Taliun 2022]. Bei fast 10% aller chronischen Nierenerkrankungen findet sich eine monogene Ursache. Das Alport-Syndrom ist hier bei den glomerulären Genveränderungen die mit großem Abstand häufigste

Ursache, allerdings ist es in sehr vielen Fällen fehl- bzw. unterdiagnostiziert [Groopman 2019]. Dies bestätigt auch eine Studie mit 17.000 Patienten mit Hämaturie glomerulären Ursprungs (vs. 400.000 Kontrollen) in England: die Alport Gene *COL4A3* und *COL4A4* sind am stärksten mit einer Mikrohämaturie assoziiert [Gagliano Taliun 2022]. Bei einer positiven Familienanamnese bezüglich Mikrohämaturie ist bei über 50% der Kinder mit Mikrohämaturie eine monogene Ursache aus dem Alport-Formenkreis zu finden [Gross 2002].

Warum braucht es diese Unterscheidung „positive Familienanamnese“ schon im Vorfeld bei Kinder- und Jugendärzt*innen*in, Allgemeinmediziner*innen oder Hausärzt*innen? Könnte das nicht direkt der Kindernephrologe oder die Kindernephrologin machen?

Die Wertigkeit eines Familienscreenings auf Mikrohämaturie als *conditio sine qua non* für diese Leitlinie ist nach den obigen Ausführungen selbsterklärend. Vielen Familienmitgliedern ist nicht bewusst, dass sie selber eine - nicht sichtbare - Mikrohämaturie haben [Rheault 2020]. Die Wertigkeit eines Familienscreenings für die Frühdiagnose des Alport Syndroms wurde in einer Metaanalyse der Genvarianten für Europa aufgezeigt [Gross 2002] und konnte in einer amerikanischen Kohortenstudie bestätigt werden [Alge 2023].

Gut 2 bis 5% aller Kinder und jungen Erwachsenen werden in den ersten drei Lebensjahrzehnten beim Screening-Test einmal eine Mikrohämaturie haben, aber nur jede/r Dritte bis Fünfte davon eine persistierende, weiter abklärungsbedürftige Hämaturie [Kallash et Rheault 2020]. „Nur“ 1 bis 2% der Gesamtheit der Kinder und jungen Erwachsenen haben jedoch einen so schweren Befund, dass sie einer weiteren Abklärung bedürfen. Dies ergibt sich allein schon aus der Heterozygoten-Frequenz für autosomal vererbte Alport-Varianten in *COL4A3* und *COL4A4*, die 1:100 beträgt; ein Prozent, also jede/r Hundertste in der Gesamtbevölkerung, ist also Anlageträger für die familiäre Hämaturie [6,12].

Der vorgeschlagene Workflow vor dem Facharztbesuch (Abb. 2) dient also dazu, die wirklich nierenkranken jungen Menschen im Vorfeld beim Kinderarzt*in oder Allgemeinmediziner*in zu erkennen. Die im Vorfeld durch Facharzt/ärztin für Kinder- und Jugendmedizin oder Allgemeinmediziner*in erfolgte Diagnostik trägt dazu bei, die Zeit bis zur Diagnose zu verkürzen: Die Vorarbeiten vermeiden eine übertriebene apparative Diagnostik. Sie ermöglichen dem (kinder-)nephrologischen Facharzt/ärztin die Einschätzung der Dringlichkeit und reduzieren die Belastung für die betroffenen Familien. Die frühe Diagnose bei nierenkranken Kindern beinhaltet die Chance auf eine frühe, ggf. prä-emptive Therapieeinleitung [6,8,11].

Wie hilft die weitere Differenzierung der Proteinurie im Vorfeld, die Diagnose in die richtige Richtung zu führen?

Die Differenzierung der Proteinurie in die Molekülgröße der ausgeschiedenen Eiweiße ist im Vorfeld der (kinder-)nephrologischen Vorstellung sehr nützlich. Diese hilft, neben der Höhe der Eiweißausscheidung, die weitere Diagnostik schon anhand der Vorbefunde zu bahnen und besser über die Dringlichkeit der Vorstellung entscheiden zu können: Eine Albuminurie ist dabei hinweisend auf einen glomerulären Ursprung der Proteinurie. Große Eiweiße wie Immunglobulin G (IgG) gelangen erst bei einer ausgeprägten Schädigung des Glomerulus in den Urin. Kleine Eiweiße wie α 1-Mikroglobulin hingegen weisen auf eine tubuläre Schädigung hin (z.B. im Rahmen einer tubulo-interstitiellen Nephritis). Oft sind auch Mischformen zu beobachten. Bei der Diagnostik ist zu beachten, dass der Urinstix nur eine Albuminurie erkennt.

Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlungen wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.2	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	<p>Wir empfehlen, bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie alle nächsten Verwandten (Eltern, Geschwister, Kinder) bezüglich Mikrohämaturie per Urin-Stix mehrfach an verschiedenen Tagen zu testen und eine Familienanamnese bezüglich Nierenerkrankungen zu erheben.</p> <p>Begründung: Die Mikrohämaturie ist den Verwandten oft nicht bewusst. Das Vorliegen einer familiären Mikrohämaturie und/oder eine positive Familienanamnese bzgl. Nierenerkrankungen ist eines von 4 Diagnosekriterien bei Typ IV Kollagen-Erkrankungen und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Typ IV Kollagen Erkrankung – Alport-Syndrom“ von 30% auf über 50%.</p>	
Qualität der Evidenz	Hoch (sehr sicher)	
Sensitivität bzgl. korrekter Diagnose: moderat ↑	Diagnosekriterien und Sensitivität [6-12; Gross 2002; Alge 2023]	
	Konsensstärke: starker Konsens	

2.3	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	<p>Wir empfehlen, bei einer persistierenden Mikrohämaturie im Spontanurin eine ggf. vorhandene Proteinurie samt Albuminurie quantitativ im Verhältnis zur Kreatininausscheidung nachzuweisen oder auszuschließen.</p> <p>Begründung: Die Differenzierung ist richtungsweisend für die weitere Diagnostik und dient der Einstufung der Dringlichkeit weiterer Untersuchungen.</p>	
Qualität der Evidenz	Hoch	
Möglichkeit der Unterscheidung tubulärer vs. glomerulärer Nierenschaden: stark ↑↑	Proteinurie, selektive Proteinurie, unselektive glomeruläre Proteinurie, tubuläre und glomeruläre Proteinurie zur Differenzialdiagnose von Nierenerkrankungen [1-12].	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Der folgende Abschnitt 2.5 befasst sich insbesondere mit den Anforderungen und Besonderheiten der kinder-nephrologischen Abklärung mit einem speziellen Fokus auf weniger invasive Diagnoseverfahren und deren oftmals hohen Aussagekraft.

2.5 Welche differentialdiagnostischen Schritte sind durch die Kinder-Nephrologie oder -Urologie einzuleiten bzw. zu vermeiden?

2.5.1 Spielt das Ausmaß der Erythrozyturie eine Rolle? Stellenwert des Akanthozyten?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob die Höhe der Mikrohämaturie, also die hohe Zahl an Erythrozyten pro Gesichtsfeld oder pro μl (vs. eine geringe Zahl) für die Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie eine wegweisende Bedeutung hat. Ebenso wird nach dem PICO-Schema die Frage erörtert, ob im Urinsediment die Akanthozytenzahl („kein Akanthozyt im Urin“ vs. „5% oder mehr Akanthozyten“) als Hinweis auf eine glomeruläre Nierenerkrankung bestimmt werden sollte.

Die **wissenschaftliche Rationale** für eine mikroskopische Untersuchung des Urins liegt darin, dass der Akanthozyt auf eine glomeruläre Schädigung hinweist. Die Bedeutung der Mikrohämaturie für die Früherkennung von Nierenerkrankungen liegt jedoch nicht in der Zahl der Erythrozyten im Urin, sondern in deren Nachweis per se [49, Kallash et Rheault 2020].

Auch wenn in der Literatur keine klare Evidenz für die notwendige Anzahl der Erythrozyten findet und Empfehlung 2.4 daher als Expertenkonsens formuliert ist, scheint es sinnvoll, den Urin mehrfach auf Akanthozyten zu untersuchen: Eine Akanthozytenzahl von >5% im Urin-Sediment weist mit über 90% Spezifität (Sensitivität um 60%) auf eine glomeruläre Erkrankung hin [49-55]. Die hohe Spezifität wird aber nur erreicht, wenn die Urinprobe vom erfahrenen Untersucher oder erfahrenen Untersucherin selbst mikroskopiert wird. Mangels geeignet programmierter Erkennungs-Software identifizieren viele automatisierte Labore den Akanthozyten im Urinsediment nicht. Dazu braucht es meist die kritische Beurteilung des Menschen, also der technische Assistent*in oder des Arztes oder der Ärztin.

Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlungen wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.4	Feststellung	Neu
Expertenkonsens	Bei einer Mikrohämaturie ist die Persistenz entscheidend für die Einordnung der pathologischen Relevanz und der Notwendigkeit der weiteren nephrologischen Abklärung.	
	Konsensstärke: starker Konsens	

2.5	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A $\uparrow\uparrow$	Wir empfehlen bei einer persistierenden Mikrohämaturie, die Akanthozyten im Urin-Sediment zu bestimmen. Hierbei ist die Erkennungs-Software automatisierter Labore derzeit weniger geeignet als die kritische Beurteilung durch den technischen Assistent*in oder den Arzt oder Ärztin. Begründung: Der Nachweis von > 5% Akanthozyten im Urin-Sediment weist mit über 90% Spezifität (Sensitivität um 60%) auf eine glomeruläre Erkrankung hin. Mangels geeignet programmierter	

	Erkennungs-Software identifizieren viele automatisierte Labore Akanthozyten im Urinsediment nicht.
Qualität der Evidenz	Moderat
Erkennung einer glomerulären Nierenerkrankung: stark ↑↑	[49-55]
	Konsensstärke: starker Konsens

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass die selbst durchgeführte Urinmikroskopie und das Erkennen von Akanthozyten fester Bestandteil der kindernephrologischen und nephrologischen Weiterbildung ist.

2.5.2 Wann gibt es eine Indikation für eine weitergehende Bildgebung jenseits einer Sonographie?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob zur Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie die Sonographie als Methode der Wahl primär ausreicht oder durch weitere bildgebende Verfahren ergänzt werden sollte.

Die **wissenschaftliche Rationale** für die Sonographie des Abdomens einschließlich des Urogenitaltraktes als primäre richtungsweisende Untersuchung (Abb. 2) ergibt sich aus der Erkenntnis, dass die Sonographie die allermeisten Pathologien in den Nieren und ableitenden Harnwegen diagnostizieren kann [13-25]. Damit wird die Sonographie in der Regel als Bildgebung ausreichend bzw. für weitere Untersuchungen gegebenenfalls wegweisend. Eine weitergehende Diagnostik mittels MRT oder urologische Bildgebung ohne vorhergehenden hochqualifizierten Ultraschall ist inadäquat, die CT ist zur Abklärung einer reinen Mikrohämaturie obsolet [13-25]. Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlung wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.6	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	<p>Wir empfehlen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie eine bildgebende Diagnostik mittels Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege. Wir schlagen vor, erst dann eine erweiterte radiologische bildgebende Diagnostik durchzuführen, wenn alle alternativen Möglichkeiten der Diagnostik einschließlich hochqualifizierter Sonographie als nicht wegweisend ausgeschöpft sind.</p> <p>Begründung: Die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege ist die Bildgebung der Wahl, die ohne Strahlenbelastung und mit dem geringsten Aufwand (und geringer Belastung für Patient*in und Familien, ohne Sedierung bzw. Narkose) bei der Differentialdiagnose von</p>	

	Nierenerkrankungen den höchsten Informationsgewinn bietet.
Qualität der Evidenz	Hoch
Erkennung Fehlbildungen/Steinleiden/ CAKUT: stark ↑↑ Ausschluss Tumor: moderat ↑	[13-25]
	Konsensstärke: starker Konsens

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege von einem*einer erfahrenem*n Untersucher*in (z.B. DEGUM Stufe I Pädiatrie; DEGUM-Grund-Aufbaukurs; kindernephrologische bzw. nephrologische Weiterbildung) mit adäquater Untersuchungstechnik durchgeführt werden sollte.

2.5.3 In welcher Situation sollte eine Zystoskopie erwogen werden?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob zur Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie die Zystoskopie für die Diagnosestellung eine Bedeutung hat oder nicht bzw. nur in Ausnahmefällen angewendet werden sollte.

Die **wissenschaftliche Rationale** für die Blasenspiegelung liegt in der Erkennung von Blasenpathologien wie Tumoren. Allerdings sind Tumore der Blase bei Kindern und jungen Erwachsenen eine extreme Seltenheit – ganz im Gegensatz zu älteren und vor allem geriatrischen Patienten. Eine Bilharziose, die in Afrika weit verbreitete Infektion der Blasenwand mit *Schistosoma haematobium*, als Ursache einer Hämaturie und Proteinurie muss auch in Europa bei Kindern bedacht werden. Die Bilharziose wird aber mikroskopisch (Nachweis von Wurmeiern) und serologisch (Nachweis spezifischer Antikörper) diagnostiziert und nicht durch Blasenspiegelung [Kemper 1997] (siehe AWMF S1-Leitlinie 042-005 „Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose)). In der Literatur findet sich somit keine Rationale, dass sich die Zystoskopie primär für die Differentialdiagnose einer persistierenden Mikrohämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen eignet [13-25]. Da die Blase sehr gut zu sonographieren ist, sollte daher bei Kindern bei dem sonographisch begründeten Verdacht auf einen Blasentumor und bei Verdacht auf eine extraglomeruläre oder gar extrarenale Ursache der Hämaturie die Zystoskopie erst am Ende der Diagnostikreihe ergänzend eingesetzt werden [13-55]. Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlung wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.7	Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: B ↑	<p>Eine Zystoskopie bei Kindern und jungen Erwachsenen ist zur Abklärung einer isolierten Mikrohämaturie nicht indiziert.</p> <p>Wir schlagen vor, nur dann eine invasive urologische Diagnostik wie eine Zystoskopie durchzuführen, wenn die Sonographie diesbezügliche weiter abzuklärende</p>	

	<p>Auffälligkeiten der Blase zeigt und alle alternativen Möglichkeiten der Diagnostik als nicht wegweisend ausgeschöpft sind.</p> <p>Begründung: Die invasive urologische Diagnostik bedeutet für Kinder und junge Erwachsene mit persistierender Mikrohämaturie in vielen Fällen eine erhebliche, teils traumatisierende Belastung für die Betroffenen und Familien ohne entscheidenden Erkenntnisgewinn.</p>
Qualität der Evidenz	Moderat
Zystoskopie zur Erkennung einer Nierenerkrankung: sehr niedrig	[13-25]
	Konsensstärke: starker Konsens

2.5.4 Welche Laboruntersuchungen sind essenziell?

2.5.5 Wann besteht eine Indikation für einen Sammelurin?

2.5.6 Wann ist eine Nierenbiopsie indiziert?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, welche Laboruntersuchungen einschließlich Blutgasanalyse essenziell sind zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie, unter welchen Voraussetzungen ein Sammelurin angefordert werden sollte und wann eine Nierenbiopsie indiziert sein kann.

Die **wissenschaftliche Rationale** der Art und Weise der differentialdiagnostischen Abklärung von Nierenerkrankungen ergibt sich aus (kinder-)nephrologischem Spezialwissen aus Lehrbüchern und Weiterbildungen, das den Rahmen einer Leitlinie übersteigt. Als Orientierung dient hier erneut Abbildung 2 (Seite 8) mit dem vorgeschlagenen Workflow zur Abklärung, die hier deshalb nochmals gezeigt wird.

Die Bestimmung von Akanthozyten, Albumin in mg/g Kreatinin, α 1-Mikroglobulin, Immunglobulin G und Kreatinin im **Urin** dienen der Unterscheidung zwischen **glomerulärem und tubulärem Schaden** (Themenkomplex 1, 2 und 3, siehe Seiten 10 und 11). Pathologische Konzentrationen von Calcium, Cystin, Oxalat, Citrat und Magnesium im Urin und ggf. im Blut weisen den Weg zu Stoffwechsel- und Speichererkrankungen bzw. steinbildenden Erkrankungen (Themenkomplex 3). Zur Abklärung einer Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose sollte die **Sonographie** (Empfehlung 2.6) ergänzt werden durch Blutgasanalyse, Sammelurin, und Bestimmung von Vitamin D und Parathormon. Der **Sammelurin** ist hier zur Bestimmung der steinbildenden und steinhemmenden Substanzen wertvoll (Themenkomplex 3), während zur Abklärung der meisten anderen Nierenerkrankungen primär ein **Spontanurin** ausreicht (Themenkomplex 1 und 2). Im **Blut** sollten generell Cystatin C, Kreatinin, eGFR und Harnstoff bestimmt werden. Im Blut wird die Diagnostik Richtung Themenkomplex 1 ergänzt um Serumalbumin, Komplement C3 und C4, ANA, dsDNA, c- und p-ANCA, Antistreptolysin, anti-DNase B. Erhärtet sich die Verdachtsdiagnose im Bereich Themenkomplex 1 (Glomerulonephritis), wird zur Diagnosesicherung, Prognoseabschätzung und ggf. Therapieentscheidung in vielen Fällen eine **Nierenbiopsie** erforderlich sein.

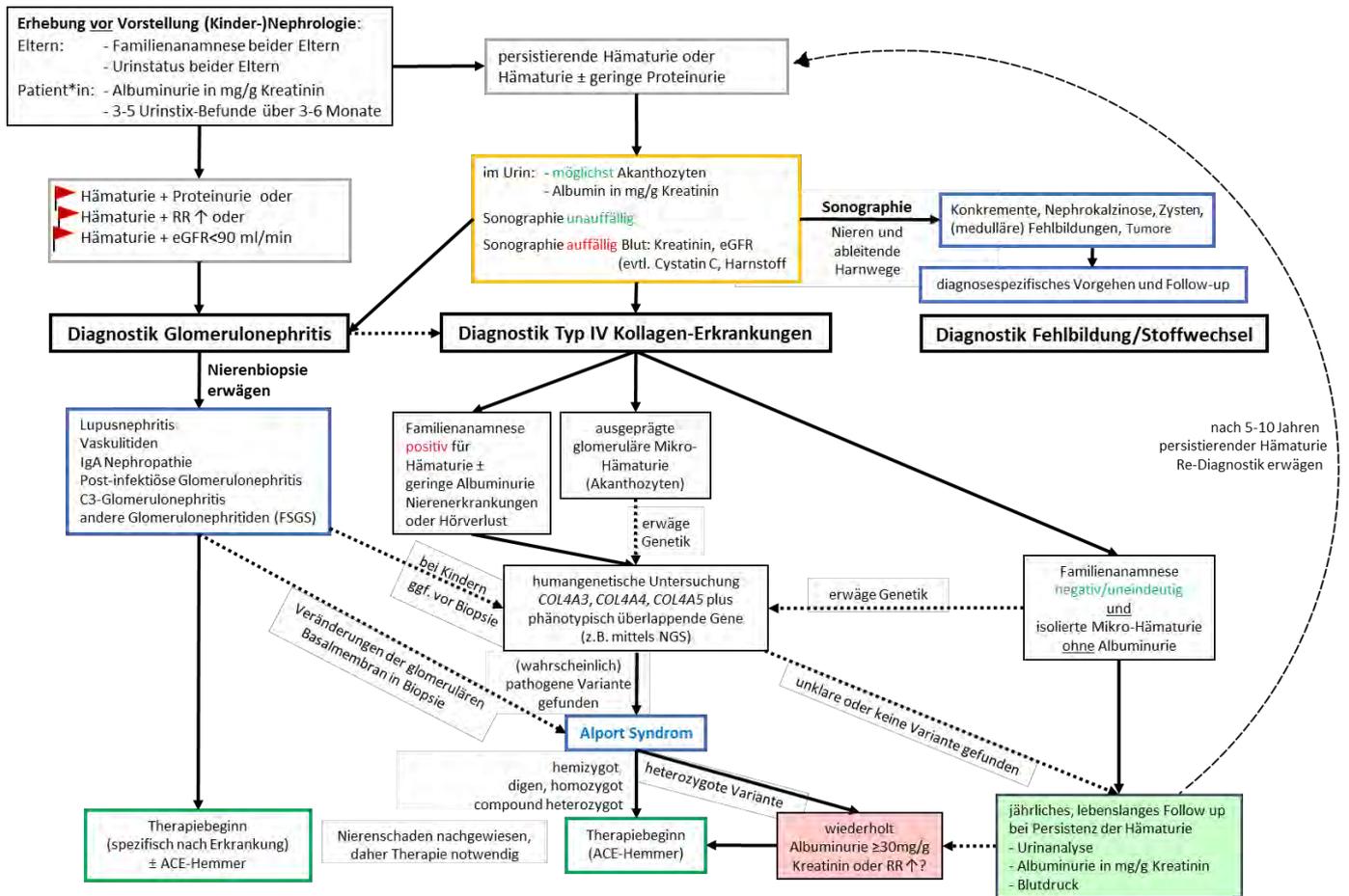


Abbildung 2: Workflow zur Abklärung

Beim Alport-Syndrom und differentialdiagnostisch zu diskutierenden Erkrankungen ersetzt mittlerweile die **molekulargenetische Diagnostik** (siehe 2.5.8) insbesondere im kindernephrologischen Bereich die Nierenbiopsie. Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlungen wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.8	Starke Empfehlung	Neu
Expertenkonsens	Wir empfehlen, zur Abklärung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie zu bestimmen: (1) im Spontan-Urin: Akanthozyten, Albumin in mg/g Kreatinin, Kreatinin. IgG und α 1-Mikroglobulin in mg/g Kreatinin. Bei Verdacht auf Nephrokalzinose oder Urolithiasis: Verweis auf <i>S2k Urolithiasis-Leitlinie</i> , AWMF 043-025. (2) im Blut: Cystatin C, Kreatinin und Harnstoff sowie die eGFR zu schätzen (bei Kindern: Blutabnahme erst bei Verdacht auf eine Nierenfunktionsstörung).	
Qualität der Evidenz	Hoch	

Einschätzung des Schweregrades der Nierenerkrankung: moderat ↑ Bessere Abschätzung des weiteren diagnostischen Vorgehens: moderat ↑	Schweregrad Nierenerkrankung [1-5] Urinanalyse bei Nierenerkrankungen [26-55] Abschätzung diagnostisches Vorgehen [13-25]
Konsensstärke: starker Konsens	

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass zur Differenzierung der Proteinurie in tubulären oder glomerulären Schaden nicht nur die Albuminausscheidung bestimmt werden sollte, sondern auch andere Eiweiße wie z.B. Immunglobulin G und α 1-Mikroglobulin. Bei Verdacht auf Nephrokalzinose oder Urolithiasis sollten zudem im Urin Calcium, Cystin, Oxalat und Citrat gemessen werden (Verweis auf S2k Urolithiasis-Leitlinie, AWMF 043-025).

2.9	Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen vor, zur Abklärung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie bei sonographischem Verdacht auf Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose eine metabolische Abklärung durchzuführen (Verweis auf S2k Urolithiasis-Leitlinie, AWMF 043-025).	
Qualität der Evidenz	Hoch	
Erhärtung der Verdachtsdiagnose Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose: moderat ↑ bis stark ↑↑	[13-25]	
Konsensstärke: starker Konsens		

2.10	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Wir empfehlen, zur Abklärung von Nierenerkrankungen mit persistierender Mikrohämaturie bei Verdacht auf eine floride glomeruläre Erkrankung mit Hypertonie, Proteinurie und/oder evtl. eingeschränkter Nierenfunktion nach Bestimmung von Albumin im Serum, Komplement C3 und C4, ANA, dsDNA, ANCA, <u>und</u> zusätzlichen Symptomen (Proteinurie, Hypertonie, reduzierte eGFR) eine molekulargenetische Diagnostik (siehe Empfehlung 2.12) und/ oder eine Nierenbiopsie zu erwägen. Wir empfehlen, insbesondere <u>bei Kindern</u> ohne Proteinurie, ohne Hypertonie und ohne reduzierte eGFR erst <u>nach</u> Durchführung einer	

	<p>molekulargenetischen Diagnostik (2.12) eine Nierenbiopsie zu erwägen.</p> <p>Begründung: Die Nierenbiopsie dient der Diagnosesicherung, Prognoseabschätzung und ggf. Therapieentscheidung einer Lupusnephritis, von Vaskulitiden, C3-Glomerulonephritis, IgA-Nephropathie oder anderen Glomerulonephritiden.</p>
Qualität der Evidenz	Moderat
Diagnosesicherung durch Nierenbiopsie: moderat ↑ bis stark ↑↑	[1, 4, 6, 12, 53]
	Konsensstärke: starker Konsens

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass bei der unter Empfehlung 2.10 beschriebenen Konstellation (Erwägung einer Nierenbiopsie) international zunehmend „genetics first approaches“ genutzt werden, also vorrangig die genetische Abklärung durchgeführt wird vor der Erwägung einer Nierenbiopsie.

2.5.7 Welchen Stellenwert haben HNO- und Augenuntersuchung? Gibt es eine Indikation für weitere konsiliarische Untersuchungen?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie eine ergänzende HNO-ärztliche (Innenohrschwerhörigkeit) und augenärztliche (Lenticonus anterior/posterior, Maculaflecken, Netzhautverdünnung) Untersuchungen notwendig sind oder nicht bzw. ob ggf. weitere konsiliarische Untersuchungen erforderlich sind.

Die **wissenschaftliche Rationale** für den Stellenwert einer HNO-ärztlichen Untersuchung auf **Innenohrschwerhörigkeit** liegt in der Pathogenese der Typ IV Kollagen Erkrankungen und weiterer genetischer Entitäten [Kruegel 2013]. Bis zu 80% der „klassischen“ Patient*innen mit Alport-Syndrom entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Innenohrschwerhörigkeit und dies zumeist innerhalb der ersten zwei Lebensjahrzehnte. Das Audiogramm zeigt eine charakteristische Senke im Sprachverständnis-Bereich um ca. 1 bis 4 kHz [Boeckhaus 2020]. Die Innenohrschwerhörigkeit ist nicht nur ein Diagnose-, sondern ein Prognosekriterium, da eine frühe Schwerhörigkeit mit einem schweren Verlauf der Nierenerkrankung einhergeht. Die Schwerhörigkeit kann ab dem Kindergartenalter beginnen und entwickelt sich schleichend, so dass z.B. alle 3 Jahre eine ohrenärztliche Untersuchung erfolgen sollte. Die Schwerhörigkeit stellt eine deutliche Beeinträchtigung für die Kinder und jungen Erwachsenen dar. Sie sollte daher frühzeitig diagnostiziert und ggf. mit Hörhilfen therapiert werden [Rheault 2020].

Auch die **wissenschaftliche Rationale** für den Stellenwert einer augenärztlichen Untersuchung auf **Augenveränderungen** liegt in der Pathogenese der Typ IV Kollagen Erkrankungen und weiterer genetischer Entitäten [Kruegel 2013]. Bis zu 40% der „klassischen“ Patient*innen mit Alport-Syndrom entwickeln im Laufe ihres Lebens charakteristische Augenveränderungen und dies zumeist innerhalb der ersten zwei Lebensjahrzehnte. Die Augenveränderungen sind charakteristisch und sind daher gesondert vom Augenarzt und Augenärztin anzufordern: (1) Der Lenticonus anterior oder posterior erfordert eine Spaltlampenuntersuchung; (2)

Maculaflecken in Funduskopie; und (3) Verdünnungen der Netzhaut eine optische Kohärenztomographie (OCT). Die Augenveränderungen sind ein wichtiges Diagnosekriterium für das Alport-Syndrom. Sie können ab dem Grundschulalter beginnen und entwickeln sich schleichend, so dass z.B. alle 3 Jahre eine augenärztliche Untersuchung erfolgen sollte [Rheault 2020].

Die häufigste Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie ist das Alport-Syndrom. Sowohl die Innenohrschwerhörigkeit als auch die Augenveränderungen gehören zu den klinischen Diagnosekriterien, auch wenn sie sich nicht bei allen Patient*innen entwickeln und wenn dann meist erst schleichend in den ersten zwei Lebensjahrzehnten. Jedes der Symptome erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Typ IV Kollagen Erkrankung – Alport-Syndrom“ von 50% auf über 80%, beide Symptome zusammen auf über 90% [Gross 2002].

Weitere konsiliarische Untersuchungen aus anderen Fachgebieten werden in den wenigsten Fällen zur Frühdiagnose von anderen Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie angefordert. Die konsiliarischen Untersuchungen sind sehr speziell von den verschiedenen Grunderkrankungen wie z.B. Cystinablagerungen in der Augenlinse bei Cystinose abhängig und daher nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlung wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.11	Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: B ↑	<p>Wir schlagen vor, zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie mit Verdacht auf eine Typ IV Kollagen Erkrankung – Alport-Syndrom ergänzende HNO-ärztliche und augenärztliche Untersuchungen durchzuführen. Hierbei sind anzufordern: HNO-ärztlich Frage nach Innenohrschwerhörigkeit und augenärztlich Frage nach Lenticonus anterior/posterior (Spaltlampe), Maculaflecken und Netzhautverdünnung.</p> <p>Begründung: Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen gehören zu den klinischen Diagnosekriterien bei Typ IV Kollagen Erkrankungen, die sich oft in den ersten zwei Lebensdekaden entwickeln. Jedes der Symptome erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Typ IV Kollagen Erkrankung – Alport-Syndrom“ von 50% auf über 80%, beide Symptome zusammen auf über 90%. Ggf. ist eine frühzeitige Hörgeräte- oder Brillenversorgung erforderlich.</p>	
Qualität der Evidenz	Hoch	
Diagnosesicherung: moderat ↑	[6-12]; [Gross 2002; Gross 2012; Rheault 2020]	
	Konsensstärke: starker Konsens	

2.5.8 Welche Voraussetzungen sollten für eine genetische Abklärung vorliegen? Welche genetische Untersuchung ist dann empfohlen?

Wissenschaftlicher Hintergrund: Nachfolgend soll nach dem PICO-Schema die Frage beantwortet werden, ob zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie eine genetische Abklärung erfolgen sollte und – wenn ja – welche.

Die **wissenschaftliche Rationale** für den Stellenwert der genetischen Untersuchung bei persistierender Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs wurde bereits in Kapitel 2.1 dargestellt: Die häufigste Ursache einer persistierenden Mikrohämaturie im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen sind Erkrankungen aus dem Formenkreis des Alport-Syndroms. Selbst bei – ansonsten nierengesunden - älteren Erwachsenen (im Schnitt 60 Jahre) mit einer isolierten Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs werden am häufigsten krankheitsursächliche Varianten in den Typ IV Kollagen Genen *COL4A3/4/5* nachgewiesen [Gagliano Taliun 2022]. Bei älteren Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Proteinurie sind pathogene Varianten in den Typ IV Kollagen Genen *COL4A3/4/5* ebenfalls die mit Abstand häufigste monogene Ursache [Groopman 2019]. Aber bei diesen Erwachsenen war die Minderheit korrekt als Alport-Syndrom diagnostiziert, die große Mehrheit hatte Fehldiagnosen wie eine fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) mit einer daraus folgenden völlig anderen Therapie und Prognose [Groopman 2019]. Diese auch als reverse Phänotypisierung bezeichnete Diagnosestellung mittels molekulargenetischer Untersuchung verdeutlicht einmal mehr den großen Mehr- und Stellenwert zeitgemäßer genetischer Diagnostik. Daher ist es wichtig, neben den o. g. Hauptgenen (*COL4A3/4/5*) noch weitere differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehende Gene mit ausreichend hoher Qualität und Sequenziertiefe zu untersuchen. Essenziell ist neben der Expertise im Nasslaborbereich hierbei vor allem die Qualität und Erfahrung in der Auswertung und Interpretation der gewonnenen Daten.

Viele der Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit FSGS weisen eine monogene Ursache auf, darunter auch krankheitsursächliche Varianten in den Genen *COL4A3/4/5* [Yao 2020; Demir 2020; Zhang 2022]. Die wenigsten Erwachsenen mit durch Nierenbiopsie diagnostizierten scheinbaren FSGS-Fällen werden jedoch – mangels molekulargenetischer Diagnostik - als monogene Ursache erkannt und behandelt [Groopman 2019; Zhang 2022]. Dies hat Auswirkungen nicht nur auf die Therapie, sondern auch auf die Prognose nach Nierentransplantation samt der Möglichkeit der Lebendnierenspende. Die idiopathische FSGS rekurriert in bis zu 80% im Nierentransplantat (eine Lebendspende ist daher meist nicht ratsam), die genetisch bedingte FSGS beim Alport-Syndrom rekurriert im Nierentransplantat ebenso wie die meisten anderen genetischen Entitäten nicht, eine Lebendspende ist möglich [Rheault 2020]. So zeigt sich auch im Bereich der Nierentransplantation der Mehr- und Stellenwert einer zeitgemäßen genetischen Diagnostik.

Bei einer persistierenden Mikrohämaturie im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen liegt die Wahrscheinlichkeit bei rund 30%, krankheitsursächliche Varianten in den Alport-Genen *COL4A3/4/5* zu finden. Bei Nachweis von Akanthozyten (siehe 2.1 und Abb. 1), positiver Familienanamnese, zusätzlichen Symptomen an Ohr und/oder Auge steigt die Wahrscheinlichkeit von über 40% auf bis zu über 90%. Die Kenntnis der genauen molekulargenetischen Veränderung erspart zusätzliche Diagnostik bzw. leitet die weitere Diagnostik zumindest in zielgerichtete Bahnen. Der genaue Nachweis der Genveränderung ermöglicht gemäß einer Metaanalyse nicht nur eine Abschätzung der Prognose (Genotyp-Phänotyp Korrelation) [Gross 2002]), sondern auch in mehreren retrospektiven und

prospektiven Kohorten-Studien eine Abschätzung des Therapieansprechens mit einer Verzögerung der Krankheitsprogression [Yamamura 2020; Yhang 2022; Boeckhaus 2022]. Die Literatur [1-55] der nachfolgenden Empfehlungen wurde nach Oxford Level of Evidence eingestuft (siehe Tabelle 11 des Leitlinienreports):

2.12	Starke Empfehlung	Neu
<p>Empfehlungsgrad: A ↑↑</p>	<p>Wir empfehlen, zur Abklärung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs die Durchführung einer hochqualitativen molekulargenetischen Untersuchung (siehe Hinweis unten).</p> <p>Begründung: Die häufigste Ursache einer persistierenden Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs sind Typ IV Kollagen Erkrankungen (<i>COL4A3</i>, <i>COL4A4</i>, <i>COL4A5</i> Gene). Hier ist die molekulargenetische Diagnostik nicht nur Goldstandard, sondern dient der Abschätzung der Prognose und des Therapieansprechens. Weitere Familienmitglieder können sicher diagnostiziert werden, Fehldiagnosen und Fehltherapien werden so vermieden ebenso wie invasive Fehldiagnostik.</p>	
Qualität der Evidenz	Hoch	
<p>Diagnosesicherung genetische Erkrankungen: stark ↑↑</p> <p>Prognoseabschätzung: moderat ↑</p> <p>Abschätzung des Therapieansprechens: moderat ↑</p>	<p>Diagnosesicherung [6-12];</p> <p>Prognoseabschätzung [Gross 2002; Boeckhaus 2021; Zhang 2021; Boeckhaus 2022]</p> <p>Abschätzung des Therapieansprechens [Yamamura 2020; Zhang 2021]</p>	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass sich die Möglichkeiten der genetischen Diagnostik rasch weiterentwickeln und die Kosten weiter sinken. Daher ist bei der Abklärung einer persistierenden Mikrohämaturie im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen eine wie oben ausgeführt zeitgemäße molekulargenetische Diagnostik angezeigt. Neben den oben genannten Hauptgenen *COL4A3/4/5* sollten in jedem Fall weitere phänotypisch überlappende Gene mittels neuer Sequenzier-techniken (NGS) mit ausreichend hoher Qualität und Sequenzier-tiefe untersucht werden. Essenziell ist neben der Expertise im Nasslaborbereich hierbei vor allem die Qualität und Erfahrung in der Auswertung und Interpretation der gewonnenen Daten. Die Auswahl der Gene bedarf entsprechend umfangreiches Expertenwissen im Bereich der Nephrogenetik und würde den Focus dieser Leitlinie sprengen. Die Leitliniengruppe ist sich der Tragweite und der unterschiedlichen Aspekte dieser richtungsweisenden und zukunftsorientierten Empfehlung zur frühzeitigen

molekulargenetischen Abklärung bewusst. Die Empfehlung wurde daher ausführlich mit weiteren Vertreter*innen der GPN abwägend diskutiert. Wir verweisen gesondert auf die Forschungsfragen auf den Seiten 29 und 30.

2.13	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	<p>Wir empfehlen, bei einer histologisch und elektronenmikroskopisch gesicherten fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) bei Kindern und jungen Erwachsenen die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung mittels Next-Generation-Sequencing Methode (NGS).</p> <p>Begründung: Genetische Ursachen sind von hoher Relevanz insbesondere bei jungen Menschen mit FSGS. Dies wird mangels molekulargenetischer Untersuchung jedoch oft nicht erkannt. Die Therapie, Prognose und Prognose nach Transplantation der nicht-genetisch bedingten FSGS unterscheidet sich jedoch grundlegend von genetischen Formen. Weitere Familienmitglieder können sicher diagnostiziert werden, Fehldiagnosen und -therapien werden so vermieden ebenso wie invasive Fehldiagnostik.</p>	
Qualität der Evidenz	Hoch	
Diagnosesicherung genetischer Ursachen der FSGS: stark ↑↑	[4-12]; Gross 2020; Boeckhaus 2022]	
	Konsensstärke: starker Konsens	

2.6 Welche Informationen sollten den Eltern wann zur Verfügung gestellt werden?

2.14	Starke Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad: A ↑↑	<p>Wir empfehlen, dass durch die Behandelnden insbesondere bei der Vermutung eines chronischen Verlaufs zur Krankheits- und Alltagsbewältigung auf regionale Selbsthilfegruppen bzw. Selbsthilfeorganisationen aktiv hingewiesen wird und nach Möglichkeit Kontakte angebahnt werden.</p> <p>Wir empfehlen, den Patient*innen bzw. ihren Angehörigen zur Bewältigung von Diagnose und Krankheit eine psychologische/ psychosoziale Betreuung anzubieten bzw. Kontaktmöglichkeiten aufzuweisen.</p> <p>Begründung: Aufgrund der beschriebenen Unsicherheit und Angst der Patient*innen bzw. ihrer Angehörigen besteht ein</p>	

	großer Leidensdruck. Die supportive Therapie und Selbsthilfegruppen bzw. Selbsthilfe-Organisationen helfen bei vielen Problemen im Alltag und verbessern so die Behandlungsqualität und Compliance bei der oft lebenslangen multi-modalen Therapie der chronischen Nierenerkrankung.
Qualität der Evidenz	Moderat
Progression der Nierenerkrankung, Lebenserwartung: moderat ↑	Progressionsverzögerung bei chronischen Nierenerkrankungen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter und Lebenserwartung [Wühl 2009; Gross 2011; van den Belt 2018; Gross 2020; Boeckhaus 2022]
Lebensqualität: moderat ↑	Beeinträchtigte Lebensqualität und depressive Erkrankungen [Daga 2022]
	Konsensstärke: starker Konsens

Hinweis: Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle gesondert darauf hinweisen, dass insbesondere bei Kindern und deren Familien, aber auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen Nierenerkrankungen eine deutliche Unterversorgung besteht hinsichtlich der Patient*innenbegleitung, supportiven Therapie, Informationsmöglichkeiten, multi-disziplinären, multimodalen Therapie und psychologische/ psychosozialer Betreuung (siehe auch <http://www.fda.gov/media/132537/download>). Dies ist aus mehrfacher Sicht problematisch: (I) viele Patient*innen fühlen sich mit der Angst und den Sorgen um den weiteren Krankheitsverlauf und die Zukunft alleine gelassen; (II) die psychosoziale Entwicklung der Heranwachsenden und jungen Erwachsenen ist gestört bis hin zu einer erhöhten Rate an depressiven Erkrankungen und Suiziden; (III) die chronische, lebensbedrohliche Erkrankung führt zu vielschichtigen, teils existentiell bedrohlichen Themen in der Schulausbildung, Berufsausbildung, im Studium, bei Versicherungen bis hin zur Familienplanung; (IV) das Therapieansprechen und die Langzeitprognose verschlechtern sich infolge der oben aufgeführten Punkte. Die schlechtere Compliance und das schlechtere Outcome sind daher auch ein nicht zu unterschätzendes medizinisches Problem bei der Langzeit-Betreuung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einer chronischen Nierenerkrankung. Daher wird eine Studie mit einer definierter Patientengruppe (z.B. Patient*innen mit Alport-Syndrom, ohne Dialyse, CKD-Stadium 2-3) mit psychosozialer Intervention und ohne Intervention mit Dokumentation des Ergebnisses vorgeschlagen.

Ein Kommentar für die Praxis:

Wird eine isolierte Mikrohämaturie einmalig/erstmalig erhoben, so ist der Verweis wichtig, dass dies bei 1/4 bis 1/3 aller Urinuntersuchungen im Kindesalter auch beim klinisch unauffälligen Kind der Fall ist. Wenn es keinen anderen klinischen Bedarf gibt, so folgen wenigstens zwei Kontrollen: Sind diese unauffällig, hat sich die Situation als harmlos erwiesen und weitere Untersuchungen finden nicht statt.

Besteht die Mikrohämaturie ohne weitere Krankheitssymptome über Monate fort, so ist dann eine weitere ursächliche Abklärung sinnvoll. Der Urin der Eltern sollte auf eine Hämaturie hin geprüft und eine Familienanamnese bezüglich Nierenerkrankungen erhoben werden.

Desweiteren sollte die (kinder)-nephrologische Abklärung geplant werden. Diese kann nach sorgfältiger Einschätzung der Situation und des möglicherweise langfristig erhöhten Risikos für eine Nierenfunktionseinschränkung eine molekulargenetische Untersuchung umfassen.

Wenn eine genetische Untersuchung bei/beim (Kinder-)Nephrolog*in durchgeführt wird, gibt es prinzipiell drei Ergebnismöglichkeiten:

Die grundsätzlich möglichen Ergebnisse sind:

1) Die molekulargenetische Untersuchung zeigt keine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante oder eine Variante unklarer Signifikanz: In diesem Falle ist die Wahrscheinlichkeit einer genetisch bedingten und schwerwiegenden Nierenerkrankung deutlich reduziert. Die tatsächliche Ursache der Mikrohämaturie bleibt aber unklar. Eine spätere Re-Evaluation sollte im Auge behalten werden.

2) Es wird in einem der Alport-Gene eine X-chromosomale Variante bei einem Mädchen oder eine autosomale Variante gefunden. Es liegt also eine Heterozygotie vor. Die Kombination dieser Heterozygotie bei der isolierten Mikrohämaturie bedeutet, dass man Träger einer krankheitsursächlichen Gen-Variante ist. Die Mehrzahl der Betroffenen wird gar nicht oder zumindest nicht schwer krank werden. Ein größerer Anteil der Betroffenen wird aber im Laufe des Lebens eine Proteinurie entwickeln und hat dann das erhöhte Risiko, auch niereninsuffizient zu werden. Die Genetik trennt diese Gruppen nicht sicher. Das weitere Vorgehen wird (kinder)-nephrologisch festgelegt. Es besteht keine Nierenerkrankung, die zu irgendwelchen Einschränkungen für die Betroffenen führt.

3) Es wird eine klassische Alport Variante gefunden. Entweder hat man bei einem Knaben eine X-chromosomale Variante oder man findet eine autosomal rezessive Vererbung (homozygot oder compound heterozygot oder digen) vor. In diesem Falle ist die Diagnose des Alport-Syndroms gesichert und die Therapieindikation gestellt. Weitere organspezifische Untersuchungen folgen (s.o., Augenarzt und HNO Arzt). Kontrollintervalle hängen dann an der weiteren Krankheitsentwicklung und Therapieüberwachung ab.

Gelingt eine diagnostische Zuordnung nicht, sollte jährlich eine Kontrolle der Situation erfolgen. Dabei werden der Urin auf Persistenz der Mikrohämaturie sowie das mögliche Auftreten einer Albuminurie (quantitativ bestimmt Albumin/Kreatinin im Spontanurin >30 mg/g) im infektfreien Intervall überprüft und der Blutdruck gemessen. Im Falle einer Albuminurie und/oder arteriellen Hypertonie ist eine (kinder)-nephrologische Nachuntersuchung indiziert.

Im Falle des Nachweises einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagen Typ IV Erkrankungen kann die frühzeitig begonnene Therapie (ACE-Hemmer) auf den weiteren Verlauf erheblichen Einfluss nehmen. Je nach genetischer Konstellation ist die frühzeitige Feststellung einer Änderung des klinischen Verlaufs (z.B. Auftreten einer Albuminurie) wichtig für weitere Therapieentscheidungen. Da es sich um eine schleichende Entwicklung handelt, sind jährliche Urinkontrollen ausreichend, aber auch notwendig.

Eine chronische Nierenkrankheit geht mit einer starken Verunsicherung, reduziertem Selbstbewusstsein der Betroffenen und somit generell eingeschränkter Lebensqualität einher. Daher ist es in der Situation der heterozygoten Variante von großer Bedeutung, ausführlich zu erläutern, dass man gesund (im Sinne von klinisch gesund) ist, außer einem gesunden Lebensstil im Alltag nichts zu beachten hat und keine Einschränkungen hat. Die Wahrscheinlichkeit oder das Risiko von Dutzenden Urinkontrollen ohne Konsequenz ist höher als das Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Man ist eben „nur“ Träger/Trägerin einer krankheitsursächlichen Gen-Variante.

Aus ärztlicher Sicht sollten während der Abklärung die einzelnen Diagnostik-Schritte erläutert werden, um Unsicherheit und Sorgen der Patient*innen zu adressieren. Diese Sorgen bleiben oft auch nach einer Remission der Krankheit bestehen und machen deutlich, wie schwierig es ist, sowohl die körperlichen als auch die psychosozialen Aspekte des Lebens mit einer chronischen Nierenerkrankung zu bewältigen. Bisher wurde der Effekt von psychischen und sozialen Interventionen bei Mikrohämaturie bzw. deren zugrundeliegenden Erkrankungen (z.B. Alport, IgA-Nephritis) in Studien nicht untersucht. Dennoch besteht aufgrund der beschriebenen Unsicherheit und Angst der Patienten ein großer Leidensdruck. Hier schlägt der Bundesverband Niere e.V. eine Studie mit einer definierten Patientengruppe (z.B. Patient*innen mit Alport-Syndrom, ohne Dialyse, CKD-Stadium 2-3) mit psychosozialer Intervention versus ohne Intervention hinsichtlich der psychischen Belastungsempfindung bzw. Lebensqualität vor.

3. Wichtige Forschungsfragen

Wie entstehen dysmorphe Erythrozyten/ Akanthozyten – Prozeß in den Nieren erfassen?

Gibt es auch medikamentöse Ursachen, die zu einer Akanthozyturie führen?

Aussagen zur Häufigkeit einer günstigen vs. ungünstigen Hämaturie: Wie oft sind die Befunde im Langzeitverlauf günstiger, wie häufig ungünstiger (im Sinne der Entwicklung einer CKD)?

Ist es sinnvoll, bei heterozygoten Variantenträgern zusätzlich zu den Kindervorsorgeuntersuchungen HNO- und Augenuntersuchungen durchzuführen (Alter < 10 Jahre)?

Ist es sinnvoll, bei dieser heterozygoten Varianten-Situation bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dies zu tun?

Wie hoch ist die Rate an Albuminurie je nach Lebensalter bei heterozygoten Variantenträgern?

Bei wie vielen Patient*innen mit persistierender Hämaturie lässt sich durch molekulargenetische Untersuchung ein wegweisender Befund feststellen?

Bei wie vielen Patient*innen mit persistierender Hämaturie ändern sich durch molekulargenetische Untersuchung die Diagnose, Prognose oder und Therapie?

Ist die molekulargenetische Untersuchung in Gesamtschau der Befunde kosteneffizient? Spart sie im Endeffekt Kosten durch frühe Diagnose und Therapie?

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1 Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in

Leitlinienkoordinator*in:

Angela Borisch, Dipl. Biol.

Leitliniensekretariat:

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen Georg-August-Universität Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen Tel: +49 (0)551-39-62236 Fax: +49 (0)551-39-62237 E-Mail: angela.borisch@med.uni-goettingen.de

4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Sascha Kaufmann (Stellvert. PD Dr. med. Philipp Kazmierczak)	DRG	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel	GPR	03.06.2022 bis 05.02.2024
PD Dr. med. Kay Latta	DGKJ (und GPN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. med. Franziska Vauth	DGU	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. Heike Göbel	BDP und DGP	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. R. Furtwängler	GPOH	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr.med. Markus Meier	DEGUM	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann (Stellver. Prof. Dr. Julia Höfele)	GfH	03.06.2022 bis 05.02.2024

Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke (Stellver. Prof. Dr. Reinhardt Fünfstück)	DGIM (und DGfN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. Dominik Müller	GPN	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. Oliver Gross	DGfN (und GPN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Isabelle Jordans	Bundesverband Niere e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Christian Wagner	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Anja Büscher	Externe Beraterin Uniklinikum Essen	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. Jan Böckhaus	Externer Berater UMG	03.06.2022 bis 05.02.2024
Alexander Nowak	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Sabrina Höhmann	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. med. Annette Rother	Kliniken Dritter Orden gGmbH	03.06.2022 bis 05.02.2024

An der Leitlinienerstellung haben die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) nicht teilgenommen. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, haben aber u.a. mangels personeller Ressourcen eine Teilnahme und somit Entsendung von Mandatsträger zur Leitlinienerstellung nicht möglich machen können. Der Bundesverband Niere e.V., der Bundesverband der Pathologen und die Gesellschaft für Humangenetik e.V. wurden nachträglich während der Erstellung in die Leitliniengruppe aufgenommen.

4.3 Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patient*innen(vertreter*innen) erstellt. Frau Isabelle Jordans und Herr Christian Wagner waren stimmberechtigt und zusammen mit (den nicht stimmberechtigten Patient*innen(vertreter*innen) Frau Höhmann und Herrn Nowak vom 03.06.2022 bis zu deren Veröffentlichung an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

4.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Frau Monika Nothacker und Frau Simone Witzel, AWMF Leitlinien-Beraterinnen, methodisch begleitet. Die formale Konsensusfindung erfolgte nach dem NIH Typ.

5. Informationen zu dieser Leitlinie

5.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020): <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> .

5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Als Datenquellen für die systematische Literaturrecherche zu den Themen der vorliegenden Leitlinie wurden u.a. Pubmed (PubMed (nih.gov) und Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) genutzt. Hinzugezogen wurde der Kontextoperator NEXT. Eine ausführliche Beschreibung der systematischen Recherche und Auswahl der Evidenz finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie, insbesondere unter Tabellen 8 bis 11.

5.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Zur kritischen Bewertung der Evidenz nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence System wurden die Fragen mehrheitlich als PICO-Fragen formuliert und so die Endpunkte priorisiert ["The Oxford 2011 Levels of Evidence", Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>]. Bewertet wurde von den Mitgliedern dieser Leitliniengruppe demnach das Vertrauen je Endpunkt, der in den einzelnen Leitlinien-Empfehlungen angegeben ist. Zur einfacheren Lesbarkeit wurde das Oxford Level 1 und 1-2 als „hoch“ und das Oxford Level 2 und 2-3 und 3 als „moderat“ bezeichnet. Das Oxford Level 3-4 und 4 wurde als „sehr niedrig“ bezeichnet. In die Bewertung eingegangen sind Mängel in der Studienmethodik (risk of bias), die Heterogenität der Studien und der Ergebnisse, die indirekte Evidenz, fehlende Präzision der Ergebnisse, Bedeutsamkeit der Ergebnisse, Publikationsbias, die Effektstärke, Nutzen-Risiko, Konsistenz der Ergebnisse, Akzeptanz und Machbarkeit (siehe auch: Schunemann, H. J., et al. (2017). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADEADOLPMENT." J Clin Epidemiol 81: 101-110, 2017).

5.4 Strukturierte Konsensusfindung

Die Konsensusfindung erfolgte zuerst durch mehrmalige prozesshafte Vorlage ausgearbeiteter und jeweils nach Rückmeldung korrigierter oder/und ergänzter Textentwürfe an alle Ko-Autoren aus den beteiligten Gesellschaften per E-Mail bzw. postalischen Versand. Die strukturierte Konsensusfindung erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz

unter unabhängiger Moderation. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

5.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufgearbeiteten Evidenz und deren kritischen Bewertung (siehe Punkt 5.3 und Leitlinienreport unter 5.1 Methodische Grundlagen und systematische Literatursuche und 5.2 Auswahl der Evidenz, Tabellen 8, 9, 11 im Leitlinienreport) wurden zur Graduierung der Empfehlungen die klinische Erfahrung und die Patientensituation bzw. die Situation der Eltern berücksichtigt. Wie bereits oben beschreiben, lag ein besonderes Augenmerk auf der Konsistenz bzw. Heterogenität der Studien und deren Ergebnisse, auf der Relevanz der Ergebnisse (z.B. eine schwere Nierenerkrankung kann frühzeitig erkannt und behandelt werden), die Effektstärke, Nutzen-Risiko, Akzeptanz (z.B. einer genetischen Untersuchung oder Blasenspiegelung) und Machbarkeit. Wesentlich für die Graduierung der Empfehlungen waren auch ethische und rechtliche Aspekte (insbesondere bei Minderjährigen), ökonomische Aspekte, Machbarkeit, Umsetzbarkeit (z.B. eines Sammelurins versus Spontanurins) und ärztliche Ressourcen.

In Tabelle 1 ist das verwendete Schema zur Graduierung der Empfehlungen nach GRADE dargestellt:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
1	Starke Empfehlung	Wir empfehlen/ empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
2	Empfehlung	Wir schlagen vor/ schlagen nicht vor	↑ / ↓

Tabelle 1: Zweistufiges Schema zur Graduierung der Empfehlungen nach GRADE

Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Die Gebühren für die Moderation wurden an die AWMF abgeführt.

Die Finanzierung der Reisekosten, Hotelkosten und Kosten für die Moderation erfolgte aus Drittmitteln, die O. Gross als Förderung durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss "Leitlinie Hämaturie Kind – Abklärung der Mikro-Hämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen zur Früherkennung von Nierenerkrankungen" (MEDLL1_2021-013) erhalten hat.

Themen und Inhalte der Leitlinie wurden durch Dritte (z.B. durch die Pharmaindustrie) in keiner Weise beeinflusst.

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Als geringer Interessenkonflikt wurde [Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit; Bezahlte Autor*innen/ oder Coautor*innenschaft], als moderater Interessenkonflikt [Tätigkeit als Berater*in und /oder Gutachter*in; Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory Board; Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien)], als hoher Interessenkonflikt [Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)] kategorisiert. Die Bewertung der Interessen auf thematischen Bezug zur Leitlinie und auf Vorliegen von geringen, moderaten und hohen Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. D. Müller, Leitlinienbeauftragter der GPN. Zu Beginn der Konsenskonferenz wurden Bewertung und Management besprochen. Interessen des Leitlinienkoordinators wurden ebenfalls im Rahmen dieser Bewertung diskutiert. Die Interessenskonflikte und die Bewertung sind im Leitlinienreport einzusehen (Anlage).

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Diese Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften begutachtet.

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 4.10.2023 bis 5.4.2024 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist für 5 Jahre ab dem 05.02.2024 bis 04.02.2029 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung (voraussichtlich bis 05.02.2027) gültig. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an folgende Adresse gesendet werden:

Prof. Dr. Oliver Gross, Universitätsmedizin Göttingen,
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Tel: +49 (0)551-39-60400
E-Mail: gross.oliver@med.uni-goettingen.de

9. Verwendete Abkürzungen

Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ANA	Antinukleären Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ARPKD	autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V.
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
COL4A3	Kollagen-Typ IV α 3-Kette
CT	Computertomographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 35
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
dsDNA	Anti-doppelsträngige DNA-Antikörper
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EtD	GRADE Evidence to Decision
FSGS	fokal segmentale Glomerulosklerose
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GN	Glomerulonephritis
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPR	Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next generation sequencing
OCT	Optische Kohärenztomographie
PICO	Population, Intervention, Comparison, and Outcome
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

10. Literaturverzeichnis

10.1 Literatur nach Kategorien

	Kategorie 1					
	1.1 Lupusnephritis					
	1.2 Vaskulitiden					
1.	Algoet C, Proesmans W	Renal biopsy 2-9 years after Henoch Schönlein purpura	Pediatr Nephrol	2003	10.1007/s00467-003-1132-2	prospektive Studie
	1.3 Post-infektiöse Glomerulonephritis	Post-infektiöse GN				
	1.4 C3-Glomerulonephritis					
	1.5 IgA-Nephropathie					
2.	Hogg R	An evaluation of the roles of hematuria and uric acid in defining the prognosis of patients with IgA nephropathy	Pediatr Nephrol	2021	10.1007/s00467-021-05092-x	Review
3.	Suh JS, Jang KM, Hyun H, Cho MH, Lee JH, Park YS, Oh JH, Kim JH, Yoo KH, Chung WY, Kim SH, Kim K, Lee DY, Lee JW, Cho MH, Park H, Koo JW, Han KH, Yang EM, Lee KH, Shin JI, Cho H, Kim KS, Ha IS, Park YH, Kang HG	Remission of Proteinuria May Protect against Progression to Chronic Kidney Disease in Pediatric-Onset IgA Nephropathy	J Clin Med	2020	10.3390/jcm9072058	retrospektive Studie
	1.6 Andere Glomerulonephritiden	Andere Glomerulonephritiden				
4.	Alshami A, Roshan A, Catapang M, Jöbbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Sibley M, Mammen C, Matsell DG	Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome	Pediatr Nephrol	2017	10.1007/s00467-017-3687-3	Fall-Kontroll-Studie
5.	Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, Oliver T, Chandran A, Zeng X, Dakshinesh P, Pillai U	C1q Nephropathy: The Unique Underrecognized Pathological Entity	Anal Cell Pathol (Amst)	2015	10.1155/2015/490413	Review
	Kategorie 2					
	2 Alport Formenkreis (Alport Syndrom, Typ IV Kollagen Erkrankungen, Syndrom der dünnen Basalmembran, Thin basement membran nephropathy)					
6.	Kashtan CE + editors	Alport Syndrome	GeneReviews	2001, updated 2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/	Review
7.	Kovács G, Kalmár T, Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Rikker C, Haszon I, Túri S, Sinkó M, Bereczki C, Maróti Z	Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders	PLoS One	2016	10.1371/journal.pone.0149241	Prospektive Studie
8.	Kashtan CE, Gross O	Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020	Pediatr Nephrol	2021	10.1007/s00467-020-04819-6	Review
9.	Goka S, Copelovitch L, Levy Erez D	Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center	Pediatr Nephrol	2021	10.1007/s00467-020-04748-4	retrospektive Studie
10.	Zhang L, Sun BC, Zhao BG, Ma QS	An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China	BMC Nephrol	2020	10.1186/s12882-020-01962-y	retrospektive Studie
11.	Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Zappel H, Hoyer P, Staude H, König S, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Hoecker B, Ehren R, Lerch C, Kashtan CE, Harden M, Boeckhaus J, Friede T	A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome	Kidney Int	2020	10.1016/j.kint.2019.12.015	multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelverblindete Studie
12.	Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Weil TW, Wolters J, Zeppenfeldt E	Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria	N Engl J Med	1989	10.1056/NEJM198901053200103	prospektive Studie

	Kategorie 3					
	3.1 Cystinurie					
	3.2 Hyperoxalurie					
	3.3 Hypercalciurie					
13.	Stapleton FB	Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach	Pediatr Nephrol	1994	10.1007/BF00869114	Review
14.	Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R	Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children	Pediatr Nephrol	2000	10.1007/s004670000433	retrospektive Studie
15.	Choi IS, Jung ES, Choi YE, Cho YK, Yang EM, Kim CJ	Random urinary calcium/creatinine ratio for screening hypercalciuria in children with hematuria	Ann Lab Med	2013	10.3343/alm.2013.33.6.401	prospektive Studie
	3.4 Nierenzysten und Zystennieren					
16.	Dell KM	The spectrum of polycystic kidney disease in children	Adv Chronic Kidney Dis	2011	10.1053/j.ackd.2011.05.001	Review
17.	Grantham JJ	Rationale for early treatment of polycystic kidney disease	Pediatr Nephrol	2015	10.1007/s00467-014-2882-8	Review
	3.5 Nierensteine					
18.	Kit LC, Filler G, Pike J, Leonard MP	Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital	Can Urol Assoc J	2008	10.5489/cuaj.804	retrospektive Studie
19.	Hoppe B, Kemper MJ	Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis	Pediatr Nephrol	2010	10.1007/s00467-008-1073-x	Review
20.	Dogan HS, Tekgul S	Management of pediatric stone disease	Curr Urol Rep	2007	10.1007/s11934-007-0067-8	Review
	3.6 Tumore des Urogenitaltraktes					
21.	Polat H, Utangac MM, Gulpinar MT, Cift A, Erdogdu IH, Turkcu G	Urothelial neoplasm of the bladder in childhood and adolescence: a rare disease	Int Braz J Urol	2016	10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0200	retrospektive multizentrische Studie
	3.7 renal tubuläre Azidose					
	3.8. Hyperurikosurie					
22.	La Manna A, Polito C, Marte A, Iovene A, Di Toro R	Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history	Pediatrics	2001	10.1542/peds.107.1.86	Retrospektive Studie
	3.9 Nussknacker-Syndrom					
23.	Alaygut D, Bayram M, Soyulu A, Cakmakci H, Turkmen M, Kavukcu S	Clinical course of children with nutcracker syndrome	Urology	2013	10.1016/j.urology.2013.03.048	retrospektive Studie
24.	Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ	Doppler ultrasonographic indices in diagnosing nutcracker syndrome in children	Pediatr Nephrol	2007	10.1007/s00467-006-0319-8	retrospektive Studie
25.	Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ	Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria	Eur J Pediatr	2007	10.1007/s00431-006-0252-7	prospektive Studie
	3.10 Morbus Wilson					
	3.11 Bluterkrankungen					
	Urinanalyse allgemein					
26.	Utsch B, Klaus G.	Urinalysis in children and adolescents	Dtsch Arztebl Int.	2014	10.3238/arztebl.2014.0617	Review
27.	Chandar J, Gómez-Marín O, del Pozo R, Sanders L, Montane B, Abitbol C, Strauss J, Zilleruelo G	Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients	Clin Pediatr (Phila)	2005	10.1177/000992280504400105	retrospektive Studie
		(idiopathisches) nephrotisches Syndrom				
	Alle Kategorien betreffend					
28.	Viteri B, Reid-Adam J	Hematuria and Proteinuria in Children	Pediatr Rev.	2018	10.1542/pir.2017-0300.	Review
29.	Bignall II ONR, Dixon BP	Management of Hematuria in Children	Curr Treat Options Pediatr	2018	10.1007/s40746-018-0134-z	Review
30.	Gale DP	How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis	Pediatr Nephrol	2013	10.1007/s00467-012-2399-y	Review
31.	Clark M, Aronoff S, Del Vecchio M	Etiologies of asymptomatic microscopic hematuria in children - systematic review of 1092 subjects	Diagnosis (Berl)	2015	10.1515/dx-2015-0020	Review
32.	Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S	A review on hematuria in children	ScientificWorldJournal	2006	10.1100/tsw.2006.59	Review
33.	Gattineni J	Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria	Int J Pediatr	2012	10.1155/2012/768142	Review
34.	Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R	Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease	JAMA	2011	10.1001/jama.2011.1141	retrospektive Kohortenstudie

35.	Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG	Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria	Pediatr Nephrol	2016	10.1007/s00467-015-3282-4	retrospektive Studie
36.	Deltas C, Pierides A, Voskarides K	The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s)	Pediatr Nephrol	2012	10.1007/s00467-011-1935-5	Review
37.	Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X, Shen HJ, Qian GL, Liu AM, Mao JH	Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis	World J Pediatr	2013	10.1007/s12519-013-0415-3	Research Support
38.	Diven SC, Travis LB	A practical primary care approach to hematuria in children	Pediatr Nephrol	2000	10.1007/s004670050017	Review
39.	Bergstein J, Leiser J, Andreoli S	The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children	Arch Pediatr Adolesc Med	2005	10.1001/archpedi.159.4.353	prospektive Studie
40.	Roth KS, Amaker BH, Chan JC	Pediatric hematuria and thin basement membrane nephropathy: what is it and what does it mean?	Clin Pediatr (Phila)	2011	10.1177/000992280104001105	Case Reports und Review
41.	Northway JD	Hematuria in children	J Pediatr	1971	10.1016/s0022-3476(71)80217-2	Review
42.	Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N	Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation	J Pediatr	1979	10.1016/s0022-3476(79)80710-6	prospektive Studie
43.	Rana K, Wang YY, Powell H, Jones C, McCredie D, Buzza M, Udawela M, Savage J	Persistent familial hematuria in children and the locus for thin basement membrane nephropathy	Pediatr Nephrol	2005	10.1007/s00467-005-2034-2	Vergleichsstudie
44.	Youn T, Trachtman H, Gauthier B	Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients	Clin Pediatr (Phila)	2006	10.1177/000992280604500204	retrospektive Studie
45.	Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB	Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics	Pediatrics	1998	10.1542/peds.102.4.e42	retrospektive Studie
46.	Carasi C, Van't Hoff WG, Rees L, Risdon RA, Trompeter RS, Dillon MJ	Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up	Pediatr Nephrol	2005	10.1007/s00467-005-1879-8	retrospektive Studie
47.	Leung AK, Wong AH, Barg SS	Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis	Am Fam Physician	2017		Review
48.	Mazaheri M, Assadi F	Simplified Algorithm for Evaluation of Proteinuria in Clinical Practice: How should A Clinician Approach?	Int J Prev Med	2019	10.4103/ijpvm.IJPVM_557_18	Review
49.	Köhler H, Wandel E, Brunck B	Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding	Kidney Int	1991	10.1038/ki.1991.188	retrospektive Studie
50.	Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P	Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy	Pediatr Nephrol	2008	10.1007/s00467-008-0777-2	Vergleichsstudie
51.	Fünfstück R, Stein G	Erythrocytes in the urine: glomerulonephritis or other source of bleeding. Answer with the microscope	MMW Fortschr Med	2000	PMID: 10795478	Review
52.	Kallash M, Rheault MN	Approach to Persistent Microscopic Hematuria in Children	Kidney360	2020	10.34067/KID.003222020	Review
53.	Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K	Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial	Ultrastruct Pathol	2012	10.3109/01913123.2011.620731	Review
54.	Meyers KEC	Evaluation of hematuria in children	Urol Clin North Am	2004	10.1016/j.ucl.2004.04.015	Review
55.	Brown DD, Reidy KJ	Approach to the Child with Hematuria	Pediatr Clin North Am	2019	10.1016/j.pcl.2018.08.003	Review

10.2 Literatur nach Alphabet (Autoren) (in **fett** gedruckt die expertenbeigesteuerte Literatur, die nicht in 10.1 aufgeführt ist)

Alayut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakçı H, Türkmen M, Kavukcu S. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013; 10.1016/j.urology.2013.03.048

Alge JL, Bekheirnia N, Willcockson AR, Qin X, Scherer SE, Braun MC, Bekheirnia MR. Variants in genes coding for collagen type IV α -chains are frequent causes of persistent, isolated hematuria during childhood. *Pediatr Nephrol* 2023; 10.1007/s00467-022-05627-w.

Algoet C, Proesmans W. Renal biopsy 2-9 years after Henoch Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2003; 10.1007/s00467-003-1132-2

- Alshami A, Roshan A, Catapang M, Jöbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Sibley M, Mammen C, Matsell DG. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 10.1007/s00467-017-3687-3
- Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 10.1001/archpedi.159.4.353
- Bignall II ONR, Dixon BP. Management of Hematuria in Children. *Curr Treat Options Pediatr* 2018; 10.1007/s40746-018-0134-z
- Boeckhaus J, Hoefele J, Riedhammer KM, Tönshoff B, Ehren R, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Kettwig M, Hoyer P, Staude H, Konrad M, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Gessner M, Pohl M, Bergmann C, Friede T, Gross O; GPN Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. Precise variant interpretation, phenotype ascertainment, and genotype-phenotype correlation of children in the EARLY PRO-TECT Alport trial. *Clin Genet* 2021; 10.1111/cge.13861**
- Boeckhaus J, Hoefele J, Riedhammer KM, Nagel M, Beck BB, Choi M, Gollasch M, Bergmann C, Sonntag JE, Troesch V, Stock J, Gross O. Lifelong effect of therapy in young patients with the COL4A5 Alport missense variant p.(Gly624Asp): a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 10.1093/ndt/gfac006.**
- Boeckhaus J, Strenzke N, Storz C, Gross O, On Behalf Of The Gpn Study Group, Early Pro-Tect Alport Investigators. Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome. *Life (Basel)* 2020; 10.3390/life10120360.**
- Brown DD, Reidy KJ. Approach to the Child with Hematuria. *Pediatr Clin North Am* 2019; 10.1016/j.pcl.2018.08.003
- Carasi C, Van't Hoff WG, Rees L, Risdon RA, Trompeter RS, Dillon MJ. Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 10.1007/s00467-005-1879-8
- Chandar J, Gómez-Marín O, del Pozo R, Sanders L, Montane B, Abitbol C, Strauss J, Zilleruelo G. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 10.1177/000992280504400105
- Choi IS, Jung ES, Choi YE, Cho YK, Yang EM, Kim CJ. Random urinary calcium/creatinine ratio for screening hypercalciuria in children with hematuria. *Ann Lab Med* 2013; 10.3343/alm.2013.33.6.401
- Clark M, Aronoff S, Del Vecchio M. Etiologies of asymptomatic microscopic hematuria in children - systematic review of 1092 subjects. *Diagnosis (Berl)* 2015; 10.1515/dx-2015-0020
- Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 10.1053/j.ackd.2011.05.001
- Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 10.1007/s00467-011-1935-5
- Demir E, Caliskan Y. Variations of type IV collagen-encoding genes in patients with histological diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2020; 10.1007/s00467-019-04282-y**
- Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, Oliver T, Chandran A, Zeng X, Dakshinesh P, Pillai U. C1q Nephropathy: The Unique Underrecognized Pathological Entity. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015; 10.1155/2015/490413
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 10.1007/s004670050017
- Dogan HS, Tekgul S. Management of pediatric stone disease. *Curr Urol Rep* 2007; 10.1007/s11934-007-0067-8
- Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 10.1542/peds.102.4.e42
- Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X, Shen HJ, Qian GL, Liu AM, Mao JH. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr* 2013; 10.1007/s12519-013-0415-3

- Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 10.1007/s00467-008-0777-2
- Fünfstück R, Stein G. Erythrocytes in the urine: glomerulonephritis or other source of bleeding. Answer with the microscope. *MMW Fortschr Med* 2000; PMID: 10795478
- Furtwängler, R., et al. (2010). "Kidney tumors in adolescents." *Tumor Diagnostik und Therapie* 31(4): 206-208**
- Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 10.1007/s00467-012-2399-y
- Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr* 2012; 10.1155/2012/768142
- Goka S, Copelovitch L, Levy Erez D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center. *Pediatr Nephrol* 2021; 10.1007/s00467-020-04748-4
- Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 10.1007/s00467-014-2882-8
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, Li Y, Zhang J, Nestor J, Krithivasan P, Lam WY, Mitrotti A, Piva S, Kil BH, Chatterjee D, Reingold R, Bradbury D, DiVecchia M, Snyder H, Mu X, Mehl K, Balderes O, Fasel DA, Weng C, Radhakrishnan J, Canetta P, Appel GB, Bombach AS, Ahn W, Uy NS, Alam S, Cohen DJ, Crew RJ, Dube GK, Rao MK, Kamalakaran S, Copeland B, Ren Z, Bridgers J, Malone CD, Mebane CM, Dagaonkar N, Fellström BC, Haefliger C, Mohan S, Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Fleckner J, March R, Platt A, Goldstein DB, Gharavi AG. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019; 10.1056/NEJMoa1806891**
- Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002; doi: 10.1093/ndt/17.7.1218**
- Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, Höcker B, Wygoda S, Ehrich JH, Pape L, Konrad M, Rascher W, Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Hoyer P; Study Group Members of the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie; Knebelmann B, Pirson Y, Grunfeld JP, Niaudet P, Cochat P, Heidet L, Lebbah S, Torra R, Friede T, Lange K, Müller GA, Weber M. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012; doi: 10.1038/ki.2011.407.**
- Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Zappel H, Hoyer P, Staude H, König S, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Hoecker B, Ehren R, Lerch C, Kashtan CE, Harden M, Boeckhaus J, Friede T. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int* 2020; 10.1016/j.kint.2019.12.015
- Gagliano Taliun SA, Sulem P, Sveinbjornsson G, Gudbjartsson DF, Stefansson K, Paterson AD, Barua M. GWAS of Hematuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; doi: 10.2215/CJN.13711021**
- Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S. A review on hematuria in children. *ScientificWorldJournal* 2006; 10.1100/tsw.2006.59
- Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial. *Ultrastruct Pathol* 2012; 10.3109/01913123.2011.620731
- Hogg R. An evaluation of the roles of hematuria and uric acid in defining the prognosis of patients with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2021; 10.1007/s00467-021-05092-x
- Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 10.1007/s00467-008-1073-x
- Kallash M, Rheault MN. Approach to Persistent Microscopic Hematuria in Children. *Kidney360* 2020; 10.34067/KID.0003222020
- Kashtan CE + editors. Alport Syndrome. *GeneReviews* 2001, updated 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>

- Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 10.1007/s00467-020-04819-6
- Kemper MJ, Altrogge H, Amon O, Müller-Wiefel DE. Bilharziosis as cause of hematuria and proteinuria in childhood. *Klin Padiatr* 1997; 10.1055/s-2008-1043978**
- Kit LC, Filler G, Pike J, Leonard MP. Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *Can Urol Assoc J* 2008; 10.5489/cuaj.804
- Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 10.1038/ki.1991.188
- Kovács G, Kalmár T, Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Rikker C, Haszon I, Túri S, Sinkó M, Bereczki C, Maróti Z. Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders. *PLoS One* 2016; 10.1371/journal.pone.0149241
- Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2013; 10.1038/nrneph.2012.259**
- La Manna A, Polito C, Marte A, Iovene A, Di Toro R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics* 2001; 10.1542/peds.107.1.86
- Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2017
- Mazaheri M, Assadi F. Simplified Algorithm for Evaluation of Proteinuria in Clinical Practice: How should A Clinician Approach? *Int J Prev Med* 2019; 10.4103/ijpvm.IJPVM_557_18
- Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004; 10.1016/j.ucl.2004.04.015
- Northway JD. Hematuria in children. *J Pediatr* 1971; 10.1016/s0022-3476(71)80217-2
- Packham DK, Perkovic V, Savige J, Broome MR. Hematuria in thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 25: 146 –148, 2005**
- Polat H, Utangac MM, Gulpinar MT, Cift A, Erdogan IH, Turkcu G. Urothelial neoplasm of the bladder in childhood and adolescence: a rare disease. *Int Braz J Urol* 2016; 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0200
- Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 10.1007/s004670000433
- Rana K, Wang YY, Powell H, Jones C, McCredie D, Buzza M, Udawela M, Savige J. Persistent familial hematuria in children and the locus for thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2005; 10.1007/s00467-005-2034-2
- Rheault MN, Savige J, Randles MJ, Weinstock A, Stepney M, Turner AN, Parziale G, Gross O, Flinter FA, Miner JH, Lagas S, Gear S, Lennon R. The importance of clinician, patient and researcher collaborations in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 10.1007/s00467-019-04241-7**
- Roth KS, Amaker BH, Chan JC. Pediatric hematuria and thin basement membrane nephropathy: what is it and what does it mean? *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 10.1177/000992280104001105
- Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Doppler ultrasonographic indices in diagnosing nutcracker syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 10.1007/s00467-006-0319-8
- Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr* 2007; 10.1007/s00431-006-0252-7
- Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG. Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria. *Pediatr Nephrol* 2016; 10.1007/s00467-015-3282-4
- Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994; 10.1007/BF00869114
- Suh JS, Jang KM, Hyun H, Cho MH, Lee JH, Park YS, Oh JH, Kim JH, Yoo KH, Chung WY, Kim SH, Kim K, Lee DY, Lee JW, Cho MH, Park H, Koo JW, Han KH, Yang EM, Lee KH, Shin JI, Cho H, Kim KS, Ha IS, Park YH, Kang HG. Remission of Proteinuria May Protect against Progression to Chronic Kidney Disease in Pediatric-Onset IgA Nephropathy. *J Clin Med* 2020; 10.3390/jcm9072058
- Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Weil TW, Wolters J, Zeppenfeldt E. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 10.1056/NEJM198901053200103

- Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 10.3238/arztebl.2014.0617
- van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018; doi: 10.1681/ASN.2018010036.**
- Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilksa J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 10.1016/s0022-3476(79)80710-6
- Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and Proteinuria in Children. *Pediatr Rev* 2018; 10.1542/pir.2017-0300
- Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011; 10.1001/jama.2011.1141
- Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 10.1056/NEJMoa0902066**
- Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Omori T, Sakakibara N, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 2020; 10.1016/j.kint.2020.06.038
- Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghghi A, Xu L, Hack S, Reich HN, Hladunewich MA, Cattran DC, Paterson AD, Pei Y, Barua M. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 10.2215/CJN.08750718
- Youn T, Trachtman H, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 10.1177/000992280604500204
- Zhang L, Sun BC, Zhao BG, Ma QS. An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China. *BMC Nephrol* 2020; 10.1186/s12882-020-01962-y
- Zhang Y, Böckhaus J, Wang F, Wang S, Rubel D, Gross O, Ding J. Genotype-phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021; 10.1007/s00467-021-05040-9**
- Zoubek A, Slavc I, Mann G, Trittenwein G, Gadner H. Natural course of a Wilms' tumour. *Lancet* 1999; 10.1016/S0140-6736(05)75257-0

Version 1.0

Erstveröffentlichung:

2024/02/05

Überarbeitung von:

entfällt da neu

Nächste Überprüfung geplant:

2027/02/05

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