

Fachinformation 0101

Aktuelle Diagnostik renaler Störungen





Inhalte

Aktuelle Diagnostik renaler Störungen	4
Laborparameter zur Überprüfung der Nierenfunktion	5
Harnstoff	5
Kreatinin	5
Cystatin C	6
Die Glomeruläre Filtrationsrate	7
FGF23 und α -Klotho	8
Diagnostik zur frühzeitigen Erkennung einer Niereninsuffizienz nach den Empfehlungen der KDIGO- und DEGAM-Leitlinien von 2012	11
GFR-Berechnung	11
Proteine im Urin	12
Pathophysiologie der Proteinurie	14
Weiterführende Diagnostik	16
Autoimmunerkrankungen der Niere	16
Infektionsbedingte Nephropathien	17
Medikamentös bedingte Nephropathien	19
Besonders beachtenswert: Die diabetische Nephropathie	20
Die Adipositas-assoziierte Proteinurie	20
Komplikation mit weitreichenden Folgen: Die renale Azidose	21
Fazit	22
Übersicht Labordiagnostik	23
Wichtige Laborparameter für die weiterführende Diagnostik	24
Literatur	25

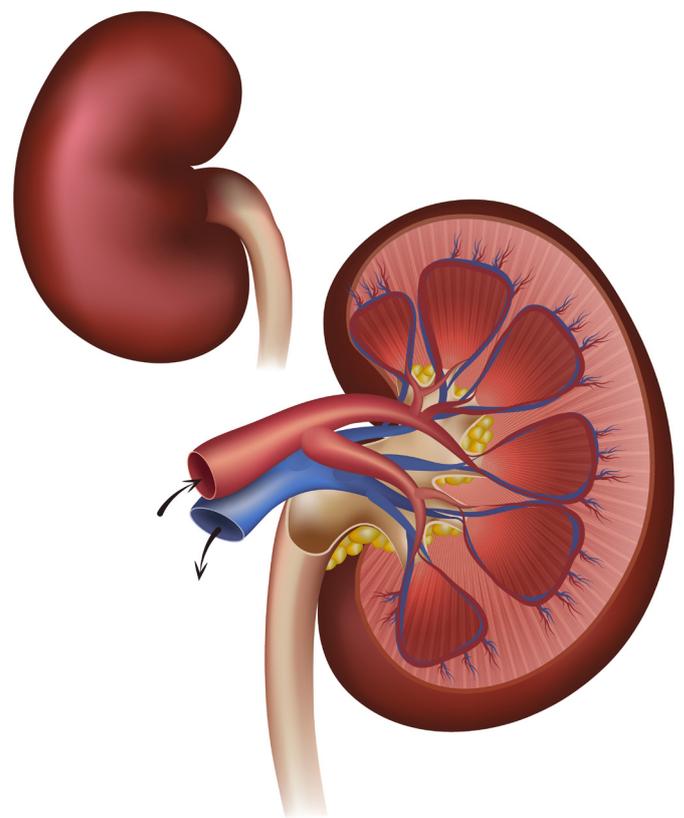
Aktuelle Diagnostik

renaler Störungen

In Deutschland werden ca. 50.000 Patienten jährlich aufgrund eines endgültigen Nierenversagens dialysepflichtig. Bei 7.500 bis 10.000 der Betroffenen könnte mit Hilfe einer rechtzeitigen Diagnose und konsequenter Therapie dieses Schicksal abgewendet werden. Bei weiteren 15.000 bis 20.000 könnte die Dialysepflicht um Jahre bis Jahrzehnte aufgeschoben werden. Problematisch ist die Tatsache, dass eine beginnende Nierenstörung über lange Zeit weitgehend stumm verlaufen kann. Allerdings kommt hier erschwerend hinzu, dass unspezifische Warnzeichen ungewöhnlich häufig vernachlässigt bzw. falsch interpretiert werden. Nierensymptome wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Bauchschmerzen, Erschöpfung oder Infektanfälligkeit werden anderen Ursachen zugeordnet oder als Befindlichkeitsstörungen bagatellisiert. Selbst grenzwertige oder tatsächlich auffällige Laborparameter wie leicht erhöhte Kreatininwerte im Serum oder Eiweiß im Urin werden nicht selten jahrelang ignoriert.

Die Lebensumstände in den zivilisierten Ländern haben zu einer explosionsartigen Zunahme schwerwiegender Erkrankungen geführt, zu denen auch das Nierenversagen gehört: Statistiken zeigen einen jährlichen Anstieg dialysepflichtiger Patienten in Höhe von ca. 7%. Bei Patienten mit chronisch-

progredienter Niereninsuffizienz sollte unbedingt frühzeitig eine Therapie der metabolischen Azidose (Diät, Basentherapie) erfolgen. Hierdurch lässt sich nicht nur ein Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung verlangsamen, sondern auch Komplikationen, wie sie im Rahmen der Azidose zu erwarten sind, abwenden.



"Untersuchungen der Universitätsklinik Freiburg zeigten, dass bei Patienten mit einem erhöhten Cholesterinspiegel vermehrt Nierenschäden nachweisbar sind. Es wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen Cholesterinwerten und Nierenfunktion gefunden. Bei Männern mit einem HDL-Cholesterin < 40 mg/dl sowie einem erhöhten Gesamt-Cholesterin-HDL-Quotienten war die Niereninsuffizienz-Rate etwa verdoppelt."¹





Laborparameter

zur Überprüfung der Nierenfunktion

Die Beurteilung der Nierenleistung basiert auf der Untersuchung der Nierenfunktion sowie Struktur des Nierengewebes. Im Vordergrund stehen hierbei die Bestimmung von Kreatinin oder Cystatin C sowie die Berechnung der GFR als Indikator der glomerulären Filtrationsrate. Die Analyse von Proteinen, insbesondere von Albumin im Urin, spiegelt die Integrität des Nierengewebes wider.

Harnstoff

Lange Zeit stellte die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff in der Laborroutine fest verankerte Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion dar. Jedoch sind beide Untersuchungen für die Diagnostik der Nierenfunktion nur eingeschränkt aussagekräftig.

Harnstoff ist das Stoffwechselprodukt des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels. Der Harnstoffmetabolismus erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration. 40-60% des filtrierte Harnstoffs diffundieren im proximalen Tubulus zurück. Neben der Nierenfunktion beeinflusst die tägliche Eiweißzufuhr die Harnstoffkonzentration. So treten bei einer täglichen Aufnahme von 2,5 g Eiweiß pro Kilogramm erhöhte Werte auf. Der Harnstoffwert ist darüber hinaus von der Menge der zugeführten und ausgeschiedenen Wassermenge sowie der Größe des Glomerulumfiltrats abhängig. Erst bei einer Abnahme der glomerulären Filtration von 75% wird der obere Normwert überschritten. Dies begründet die relative Unzuverlässigkeit dieses Markers für die Diagnostik der Niereninsuffizienz. Die Harnstoff-Bestimmung ist lediglich zur Verlaufskontrolle bei stark eingeschränkter GFR indiziert.²

Kreatinin

Die Schwere einer Niereninsuffizienz wird im Wesentlichen durch die Analyse von Kreatinin und der hieraus berechneten glomerulären Filtrationsrate charakterisiert.

Kreatinin wird aus Kreatin und Kreatinphosphat im Muskel sowie Leber, Pankreas und Niere gebildet. Kreatinin wird in der Niere filtriert, zusätzlich zu einem kleineren Teil auch direkt vom Blut in die ableitenden Harnwege abgegeben, aber nicht rückresorbiert.

Ein wesentliches Problem im Einsatz von Kreatinin zur Beurteilung der Nierenleistung ist der sogenannte „Kreatinin-blinde Bereich“: Trotz bereits vorliegender Einschränkung der Nierenfunktion ist kein Kreatininanstieg nachweisbar. Erst bei einer Abnahme der Nierenleistung um ca. 50% zeigt sich eine Erhöhung der Kreatinin-Konzentration. Der Kreatinin-blinde Bereich entspricht etwa einer GFR-Range von 50 bis 90 ml/min/1,73 m². Aus diesem Grund erweist sich Kreatinin als isolierter Marker für die Früherkennung einer Nierenerkrankung als ungeeignet.^{3,4}

Darüber hinaus ist die Höhe des Kreatinin-Konzentrationsbereichs von vielen weiteren Faktoren abhängig, z. B. vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht. So weisen z. B. ältere Patienten einen geringeren Muskelanteil am Gesamtkörpergewicht auf, wodurch die Kreatininspiegel trotz einer möglicherweise bereits vorliegenden Niereninsuffizienz unauffällig bleiben. Im Gegensatz dazu können bei starker körperlicher Belastung, Hämolyse oder schlecht eingestelltem Diabetes falsch hohe Konzentrationen gemessen werden. Auch Medikamente wie z. B. Cephalosporine, Cyclosporin A und ASS können Einfluss auf die Kreatinin-Spiegel nehmen.^{2,4,5}

Cystatin C

In der Nierendiagnostik hat sich der Parameter Cystatin C als sensitivster Marker etabliert, da Cystatin C auch im sogenannten kreatininblinden Bereich die Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ermöglicht. Cystatin C besitzt somit eine zuverlässigere Aussagekraft als Kreatinin bzw. die Kreatinin-Clearance.

Cystatin C gehört mit den weiteren Cystatinen A, B, S, SD und SU zur sog. „Cystatin-Superfamily“, einer Gruppe von Protease-Inhibitoren. Cystatin C wird in allen kernhaltigen Zellen gebildet, wird in den Extrazellularraum abgegeben und gelangt so in den Blutkreislauf, wo letztlich konstante Serumspiegel vorliegen. Eine Funktion des Cystatin C besteht darin, Zellen vor der proteolytischen Wirkung extrazellulär wirkender Cystein-Proteinasen, die z.B. aus zerstörten Körperzellen oder Tumorzellen freigesetzt werden, zu schützen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Cystatin C noch weitere bedeutende Funktionen wahrnimmt. So werden neben dem Tumorwachstum und der Metastasierung durch Antagonisierung tumorstimulierender Faktoren (Transforming-Growth-Factor- β) auch die Virus-Replikation gehemmt sowie die Spermien vor Proteolyse geschützt.²

Cystatin C gilt als sensitiver endogener Marker der GFR, der auch im Gegensatz zu Kreatinin bereits leichte Einschränkungen der Nierenfunktion erfasst. Die geringe Molekularmasse von Cystatin C und seine positive Ladung machen eine einfache Diffusion durch die Glomeruli möglich. Anschließend wird es von den proximalen Tubuluszellen katabolisiert, wodurch es nicht mehr in intakter Form rückresorbiert wird bzw. in den Kreislauf gelangt. Bei Veränderungen der Niere ist die Filtration entsprechend der glomerulären Schädigung eingeschränkt, so dass der Cystatin-C-Serumspiegel ansteigt. Die Serumkonzentration hängt deshalb ausschließlich von der glomerulären Filtrationsleistung (GFR) ab.^{2,4}

Cystatin C bietet die höchste diagnostische Aussagekraft, eine reduzierte GFR anzuzeigen – auch im so genannten kreatininblinden Bereich. Aufgrund der problemlosen Präanalytik (nur eine Serumprobe, keine langen Urin-Sammelperioden mit den damit verbundenen Fehlerquellen), der einfacheren Interpretation sowie der ausgeprägten Unempfindlichkeit gegenüber Störeinflüssen ist der Parameter den üblichen Kreatinin-Clearance-Verfahren sowie der Kreatinin-Bestimmung überlegen.



Bei Tubulus-Dysfunktionen ist die Absorption bzw. der Abbau von Cystatin C beeinträchtigt, so dass es mit dem Urin ausgeschieden wird. So gilt die Cystatin-C-Bestimmung im Urin als ein Maß für die Tubulusdysfunktion. Der proximale Tubulus ist der Hauptort der aktiven Rückresorptionsvorgänge in der Niere; schon hier wird unter physiologischen Bedingungen die gesamte Glukose sowie zwischen 10 und 30g Eiweiß täglich aus dem Ultrafiltrat zurückgewonnen.

Die Cystatin-C-Konzentration ist unbeeinflusst von:

- Geschlecht
- Muskelmasse
- Alter (Kinder > 1 Jahr haben Erwachsenen-Werte)
- Protein-Aufnahme
- Metaboliten, die die Kreatinin-Bestimmung stören, z.B. Bilirubin, Ketone, erhöhte Glukose-Werte
- akute-Phase-Reaktionen
- Medikamente, die mit der Kreatinin-Bestimmung interferieren (z.B. Cyclosporin A, Cephalosporine, ASS)



Veränderungen des Cystatin-C-Spiegels werden nur durch wenige extrarenale Faktoren verursacht: So findet man bei hoch dosierter Glucocorticoidgabe, bei manifester Hyperthyreose sowie bei Autoimmunerkrankungen erhöhte Cystatin-C-Werte. Bei unbehandelter hypothyreoter Stoffwechsellage kann hingegen Cystatin C erniedrigt sein.²

Cystatin C als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse

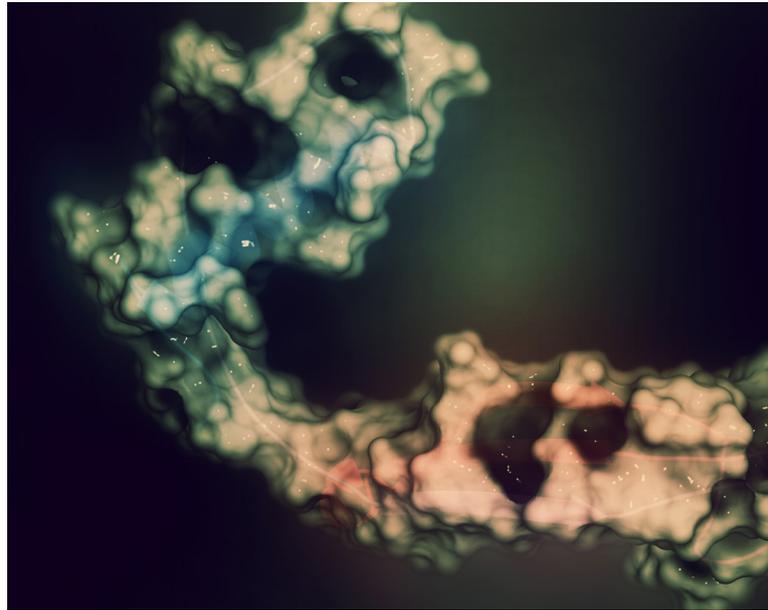
In einer prospektiven Beobachtungsstudie im New England Journal of Medicine zeigten sich erhöhte Werte von Cystatin C als zuverlässige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und das Sterberisiko älterer Menschen. Die Arbeit zeigt eine unerwartete Assoziation zwischen dem Abfall der glomerulären Filtrationsrate und dem kardiovaskulären Erkrankungs- und allgemeinen Sterberisiko. Ebenso ist das Schlaganfallrisiko erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko bei hohen Cystatin-C-Spiegeln verdoppelt.⁴

Die Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate definiert das Volumen des Glomerulusfiltrats pro Zeiteinheit. Sie ist abhängig vom effektiven Filtrationsdruck sowie vom Filtrationswiderstand der Glomerulumembran (deren Dicke, Fläche, Porengröße). Beim Menschen beträgt sie ca. 125 ml/min. bzw. 180 l/Tag (das entspricht dem 60-fachen Plasmavolumen).

Die Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zur Einschätzung der Nierenfunktion ist von übergeordneter Bedeutung in der Nierendiagnostik. Sie beträgt beim Gesunden ca. 90-120 ml/min und verringert sich ab dem 40. Lebensjahr um ca. 1 ml/min.

Da viele Nierenerkrankungen zu einer Verminderung funktionsfähiger Glomeruli führen, werden im Rahmen der Kompensation die noch intakten Funktionseinheiten verstärkt in Anspruch genommen, was letztlich den Fortschritt der Erkrankung beschleunigt. Zwar lässt sich die Restkapazität bzw. die noch funktionierende Gesamtoberfläche des kompensierenden Parenchyms messen, allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die kompensatorische Erhöhung des effektiven intraglomerulären Drucks - d.h. die Hyperfiltration der Restnephronen - für geraume Zeit die Verschlechterung des so genannten Filtrationskoeffizienten maskieren kann. Aus diesem Grund ist es ratsam, mehrere Nierenparameter gleichzeitig zu bestimmen.



Die Bestimmung der GFR erfolgte früher indirekt anhand der Clearance von Substanzen, die ausschließlich und frei, d.h. uneingeschränkt filtrierte, jedoch nicht rückresorbiert oder sezerniert und auch nicht in der Niere verstoffwechselt werden (z.B. Inulin, Polyfructosan S). Das Verfahren ist umständlich und wird zu selten eingesetzt. Die moderne Labormedizin bietet inzwischen einfach zu handhabende Serum- und Urinparameter, die der bisherigen Erfassung der GFR sogar überlegen sind.

Heute haben sich zur Abschätzung der GFR unter Berücksichtigung der Kreatinin- bzw. Cystatin C-Konzentration verschiedene Näherungsformeln etabliert, die kontinuierlich weiterentwickelt werden. Die aktuellen nationalen Leitlinien empfehlen hierbei, die eGFR* routinemäßig zusammen mit dem Kreatininwert für Erwachsene unter Verwendung der CKD-EPI-Formel auf Kreatininbasis anzugeben (eGFR-creat).^{2,3,6}

Die eingeschränkte Aussagekraft der Kreatinin-Konzentration, insbesondere die starke Abhängigkeit von der Muskelmasse, hat zur Entwicklung einer weiteren, auf Cystatin C-basierten eGFR-Formel (CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) geführt (eGFRcys). Mit der CAPA-Formel kann die eGFR anhand von nur 2 Werten (Cystatin C und Alter) zuverlässig berechnet werden. Gleichzeitig besitzt sie eine gute statistische Datengrundlage.^{3,6}

* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)

FGF23 und α -Klotho

Bereits im frühen Krankheitsstadium einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD, engl. chronic kidney disease) kommt es abhängig von der Krankheitsprogression zu einer Abnahme der renalen Filtrationsleistung. Dabei wird die Eliminierung von Mineralstoffen wie Phosphat über die Niere beeinträchtigt. Phosphat akkumuliert dadurch zunehmend im Serum, was besonders im weiteren Krankheitsverlauf einer CKD zu einer Störung der Mineralstoffhomöostase führen kann und langfristig mit gesundheitlichen Folgen assoziiert ist. So kann die Bildung von Nierensteinen und eine Absenkung der Calciumspiegel aufgrund der Komplexbildung und Akkumulation von Phosphat mit Calcium zu Calciumphosphat eine Folge sein. Überdies werden durch erhöhte Phosphatspiegel weitere Mechanismen aktiviert, wie die Erhöhung des Wachstumsfaktors FGF23 – ein wichtiges Schlüsselement in der Entwicklung einer CKD sowie von kardiovaskulären Erkrankungen.

In frühen Krankheitsstadien einer CKD ist diagnostisch zu meist aufgrund von feinen Regulationssystemen noch keine Zunahme der Phosphatspiegel messbar. Dies ist auf die Wirkung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF23 zurückzuführen. Dessen Sekretion wird durch die Akkumulation von Phosphat im Serum induziert. FGF23 aktiviert verschiedene Mechanismen, die eine Reduktion der Phosphatspiegel herbeiführen. Dabei wirkt er sowohl direkt auf bestimmte Mineralstofftransporter im Darm und in der Niere als auch indirekt auf die Synthese von Hormonen, die in der Mineralstoffhomöostase involviert sind (Parathormon und Vitamin D). So hat FGF23 letztendlich eine reduzierte Phosphataufnahme über den Darm sowie seine gesteigerte Eliminierung über die Niere zur Folge.^{7,8}

FGF23 als früher Marker einer CKD

Der Anstieg von FGF23 stellt somit eine frühe physiologische Maßnahme zur Senkung der Phosphatspiegel dar und ist meist bereits ab Stadium 2 einer CKD auffällig (siehe Abb. 1).⁹ Dieses Krankheitsstadium ist aufgrund des unauffälligen Phosphat- und PTH-Spiegels meist noch nicht von klinischen Symptomen geprägt. Gelegentlich kann es jedoch durch eine Mikroalbuminurie oder leicht verringerte eGFR gekennzeichnet sein.

Therapeutisch ist in diesem CKD-Stadium besonders die Verzögerung der Krankheitsprogression entscheidend, die u. a. durch eine Reduktion der Phosphataufnahme erfolgen kann. Diese bewirkt eine Senkung der FGF23-Produktion (siehe Therapieoptionen). Diese ist neben der Aufrechterhaltung

der Mineralstoffhomöostase auch deshalb entscheidend, da FGF23 selbst zusätzlich als entzündungsfördernder Faktor gilt, der das Fortschreiten einer CKD aktiv beschleunigen kann.¹⁰

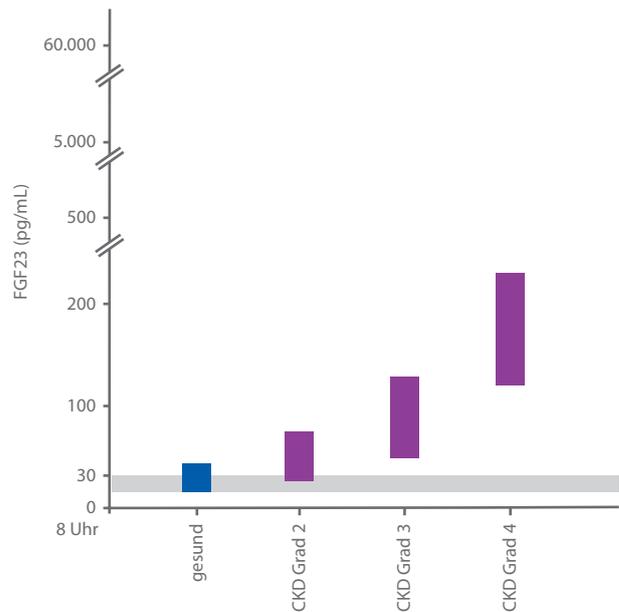


Abb. 1: FGF23-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit des CKD-Status (modifiziert nach Ref. ¹¹)

FGF23 – nicht wirksam ohne Klotho

Die volle endokrine Wirkung von FGF23 ist jedoch ausschließlich durch Anwesenheit seines Korezeptors α -Klotho (Klotho) gegeben. Dieser ist als Transmembranprotein am FGF23-Rezeptor lokalisiert und erhöht die Affinität von FGF23 an seinen Rezeptor um das 20-fache.¹² Somit verstärkt Klotho die Wirkung des FGF23 erheblich, wodurch geringere Konzentrationen für den gleichen physiologischen Effekt benötigt werden.

Lösliches Klotho im Serum messbar

Neben FGF23 lässt sich auch die Konzentration von Klotho labor diagnostisch bestimmen und dient u. a. als Zusatzmarker für den fortschreitenden Verlauf einer CKD. Das Transmembranprotein wird hauptsächlich in der Niere exprimiert, wo der extrazelluläre Teil an der Zelloberfläche enzymatisch abgespalten wird. Dieses Fragment wird anschließend als sog. „lösliches Klotho“ (sKlotho; engl. soluble Klotho) in das Blut freigesetzt, wodurch es als Serummarker die quantitative Bestimmung des nierenspezifischen Klothos ermöglicht.¹³



Physiologische Wirkung

Ist die Synthese von Klotho (z.B. durch bestimmte Entzündungsmediatoren, siehe folgendes Kapitel) herabgesetzt, steigt die Produktion von FGF23 kompensatorisch an, um eine Hyperphosphatämie zu vermeiden.

Ein hoher sKlotho-Serumspiegel ist nicht zuletzt aufgrund seiner präventiven Wirkung in der **Phosphathomöostase** ein Ausdruck eines geringen CKD-Risikos. Somit ist der sKlotho-Serumspiegel positiv mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) korreliert und kann durch eine Absenkung eine Aussage über den Krankheitsverlauf bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liefern.¹⁴ Dieser liegt oftmals einer weiteren primären Erkrankung zugrunde, weshalb Klotho als zusätzlicher Marker für das Auftreten einer **chronischen Niereninsuffizienz**, z.B. bei **Diabetes Typ 2**, dient.¹⁵

Darüber hinaus hemmt neben FGF23 auch Klotho selbst die Expression des Phosphattransporters NaPi2a in den proximalen Tubuli und hat daher auch unabhängig von FGF23 einen **phosphateliminerenden Effekt**.¹⁶⁻¹⁸

Entzündungsfaktoren senken Klotho und induzieren die FGF23-Synthese

Die Synthese von Klotho ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So scheinen insbesondere in der frühen Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung vorwiegend Entzündungsmediatoren an einer Herabsetzung der Klotho-Synthese beteiligt zu sein.¹⁹⁻²¹ Außerdem wird vermutet, dass als Konsequenz auf die reduzierte Klotho-Synthese verstärkt FGF23 gebildet wird, um die erforderliche Phosphatelimination aufrecht zu erhalten.

Durch die **entzündungsfördernde Wirkung des FGF23** scheint nachfolgend eine inflammatorische positive Feedbackschleife in Gang gesetzt zu werden, die den Krankheitsverlauf einer CKD zusätzlich beschleunigen kann.¹⁰ So weisen einige klinische Studien auch darauf hin, dass bei Diabetes Typ 1 und 2 u.a. die hohen Entzündungslevel für einen Anstieg der FGF23-Level verantwortlich sind.²¹

Therapieoptionen

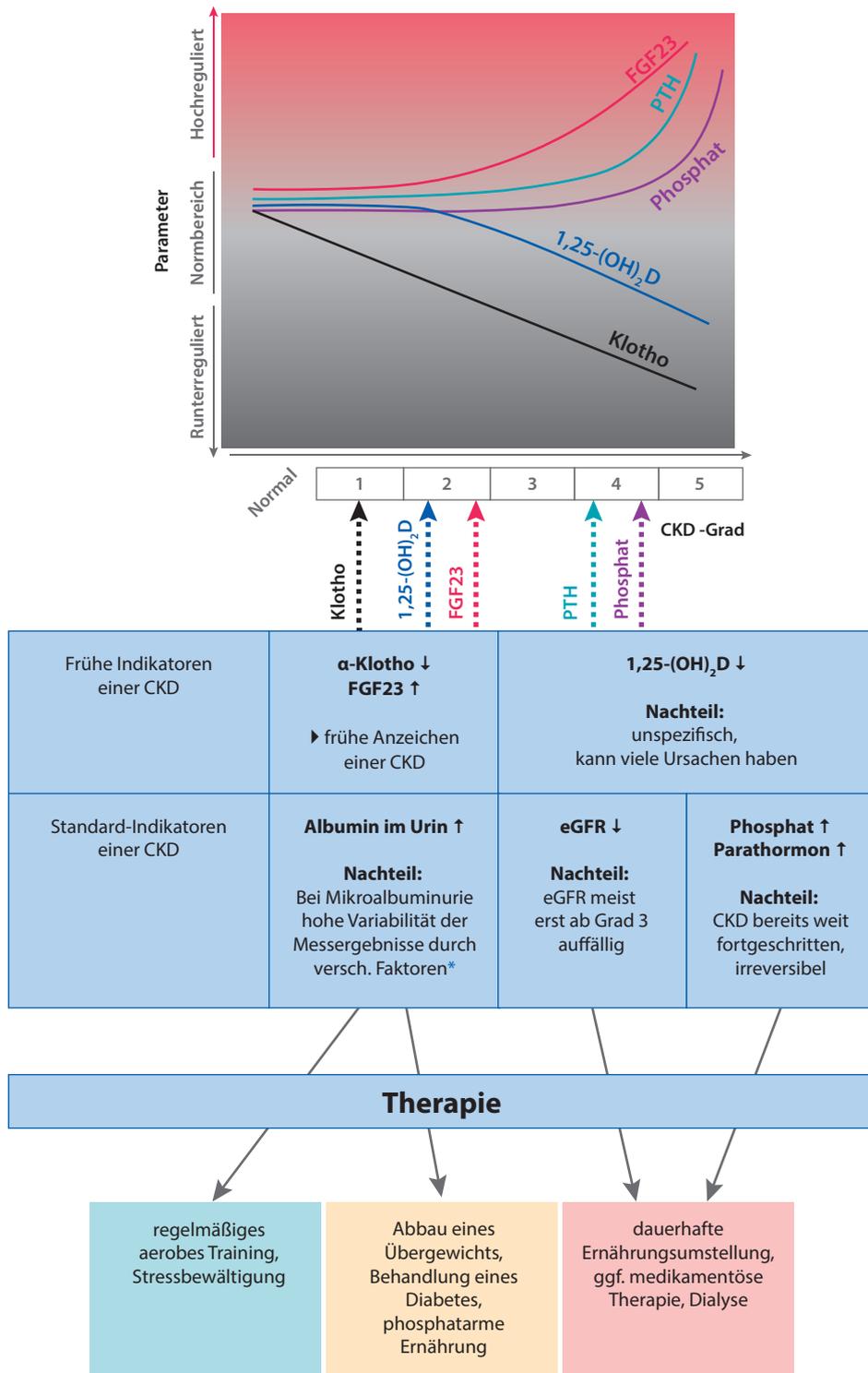
Insbesondere in frühen Stadien einer CKD sind therapeutische Maßnahmen angeraten, die eine Reduktion der Phosphatserumspiegel zur Folge haben. Zu diesen zählen u.a. eine Umstellung auf eine **phosphatarme, ggf. mediterrane Ernährung** sowie auf einen **ausgeglichene(n) und gesunde(n) Lebensstil mit regelmäßigem Ausdauertraining** (siehe Abb. 2 auf S. 10).^{22,23} Die Therapieerfolge sind letztlich durch eine Senkung des FGF23-Spiegels bzw. durch eine Steigerung der sKlotho-Konzentration im Plasma messbar.

FGF23 und α -Klotho dienen als frühe Marker einer chronischen Niereninsuffizienz, die bereits vor einem Phosphat- und reaktiven Parathormonanstieg detektiert werden können. Dabei korrelieren sKlotho negativ und FGF23 positiv mit einem fortschreitenden Verlauf einer CKD.^{17,24}



Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation "Regulation der Calcium- und Phosphathomöostase"** (FIN0160) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.





* z. B. Lebererkrankungen, Entzündungen, schwere körperliche Anstrengung, Schwangerschaft

Abb. 2: Diagnostische Optionen einer fortschreitenden CKD mit Therapieempfehlung (modifiziert nach Ref.²⁵)

Diagnostik

zur frühzeitigen Erkennung einer Niereninsuffizienz nach den Empfehlungen der KDIGO- und DEGAM-Leitlinien von 2012

GFR-Berechnung

Chronische Nierenerkrankungen sind gekennzeichnet durch eine abnehmende GFR sowie zunehmenden Proteinurie. Zur Risikoeermittlung einer progredienten Niereninsuffizienz schreiben die KDIGO- und DEGAM-Leitlinien daher eine Kombination aus GFR-Berechnung und Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) im Urin einen hohen Stellenwert zu.²⁶⁻²⁹

Die KDIGO-Leitlinien empfehlen zum Ausschluss einer chronischen Nierensuffizienz die Bestimmung von Cystatin C bei Erwachsenen mit einer eGFR_{creat} von 45-59 ml/min/1,73 m², wenn keine weiteren Marker einer Nierenschädigung auffällig sind, jedoch – insbesondere bei Risikopatienten – eine Bestätigung der GFR indiziert ist. Bei einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² sollte eine weitere Bestimmung nach 3 Monaten durchgeführt werden. Ist die eGFR_{cys} oder eGFR_{creat-cys} ≥ 60 ml/min/1,73 m², so ist die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz nicht bestätigt.^{6,28,29}

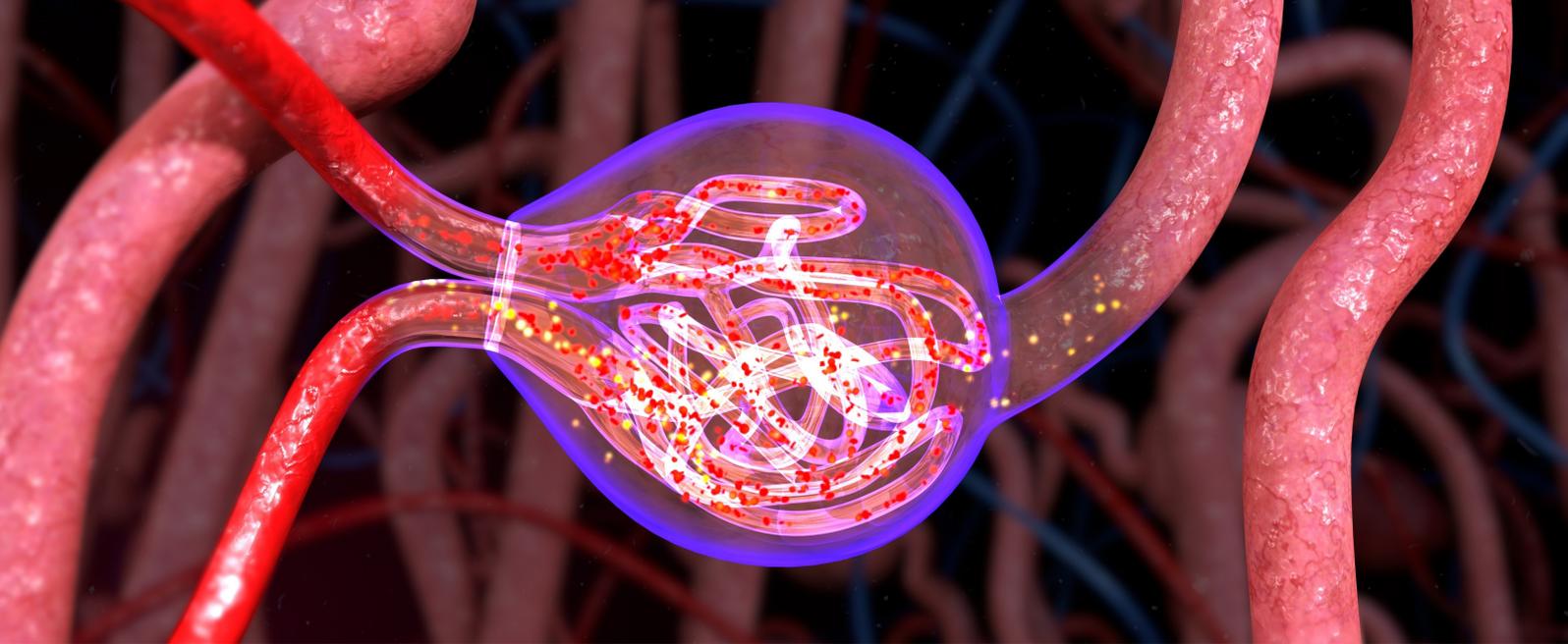
Weitere Indikationen für die Bestimmung von Cystatin C und eGFR_{cys} bestehen:

- bei Patienten mit vermuteter mäßiger Einschränkung der GFR, z. B. bei Hypertonie, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, Hyperurikämie, kardiovaskulärer Erkrankung, Lebererkrankung, obstruktiver Uropathie.
- bei Kindern und alten Menschen (über 70 J.).
- bei Verdacht auf akute Niereninsuffizienz.
- zum Monitoring der Nierenfunktion in der Phase nach einer Transplantation.
- zur Kontrolle der Nierenfunktion unter Therapie mit Zytostatika, z. B. mit Cisplatin, Carboplatin.

GFR-Kategorie	GFR ml/min/1,73 m ²	Bedeutet...
G1	≥ 90	normal oder hoch
G2	60-89	leicht verringert (relativ im Vergleich zu jungen Erwachsenen)
G3a	45-59	leicht bis moderat verringert
G3b	30-44	moderat bis stark verringert
G4	15-29	stark verringert
G5	< 15	Nierenversagen

In Abwesenheit von Anhaltspunkten für Nierenschäden entsprechen die GFR-Stadien G1 und G2 nicht der Definition für das Vorliegen einer Nierenerkrankung.²⁸⁻³⁰





Proteine im Urin

Die Messergebnisse von Kreatinin, Cystatin C sowie die Berechnung der GFR lassen keine Rückschlüsse auf die Ursache, insbesondere den Ort des Nierenschadens zu. Neben bildgebenden Verfahren (Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) und Biopsie des Gewebes ist die Bestimmung einzelner Proteine im 2. Morgenurin von herausragender Bedeutung für die **Lokalisation einer Nierengewebeläsion**.

Die Proteinurie ist neben der Hämaturie der häufigste Befund bei Erkrankungen der Nieren. Der Nachweis einer Proteinurie erfolgt zunächst üblicherweise qualitativ mit Hilfe des Teststreifens. Bei positivem Ergebnis muss eine quantitative Gesamteiweißbestimmung angeschlossen werden.

Beide Methoden weisen Mängel hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit auf, d.h. geringe, aber dennoch alarmierende Proteinurieerhöhungen werden mit diesen Methoden nicht angezeigt. Somit mussten Techniken entwickelt werden, mit Hilfe derer Einzelproteine auch bei entsprechend niedrigen Konzentrationen erfasst und differenziert werden können. Die klassische, im Jahre 1972 erstmals eingeführte elektrophoretische Trennung mittels SDS-Page (SDS-Urin-Eiweißelektrophorese) erlaubt aber keine quantitative Auswertung und ist aufgrund der fehlenden Automatisierbarkeit für das Labor relativ aufwändig.

Inzwischen existieren Methoden zur immunchemischen Bestimmung von einzelnen Leitproteinen im Harn. Bei dieser Methode werden einzelne Proteine mit Hilfe von monospezifischen Antikörpern erfasst und quantitativ bestimmt.

Die unterschiedlichen Proteine, die auf diese Weise nachweisbar sind, können entsprechend ihrer Molekulargröße den unterschiedlichen Nierenkompartimenten zugeordnet

werden: Somit öffnet sich ein weiteres diagnostisches Fenster in der Nierendiagnostik. Die anteilmäßige Differenzierung der Proteine in klein-, mittel- und hochmolekular ermöglicht also eine Aussage über die Art bzw. den Ort der Erkrankung, womit sich an Hand des spezifischen Ausscheidungsmusters prärenale, renale und postrenale Proteinurien präzise unterscheiden lassen. Hinsichtlich der renalen Störungen können sogar glomeruläre, tubuläre und Mischformen differenziert werden.^{2,31,32}

Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass im Wesentlichen folgende **Leitproteine** zur Nierendiagnostik herangezogen werden sollten:

Albumin

Albumin gehört zu den Vertretern der mittelgroßen Proteine. Es zeigt relativ früh Störungen der glomerulären Anionenfilterfunktion an. Albumin hat sich als ein besonders sensibler Parameter der frühen Diabetes- oder Hypertonie-bedingten Nephropathieentwicklung sowie ihrer Progression erwiesen.^{31–33}

Das Risiko für eine progrediente Nierenschädigung kann anhand der kombinierten Bestimmung von eGFR und ACR abgeschätzt werden.^{28–30}

Ein besonders hohes Risiko für eine progrediente Nierenschädigung liegt vor, wenn eine GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sowie gleichzeitig eine Albuminurie $> 300 \text{ mg/l}$ festgestellt wurden. Patienten mit einer GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und normaler Albuminausscheidung weisen hingegen ein geringeres Risiko auf.

Risikopatienten wird die Durchführung der Laboruntersuchungen einmal jährlich empfohlen. Bei erhöhtem Risiko sowie fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung sollte sie mehrfach im Jahr erfolgen.

Die zusätzliche Bestimmung von Albumin im Urin und deren Bezug auf die Kreatinin-Konzentration (ACR) gilt als zuverlässiger Indikator einer Nierengewebeläsion, insbesondere bei

Diabetes-Patienten. Sie ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrades sowie eine Prognose einer chronischen Nephropathie.^{28,29}

Tab. 1: Albuminurie-Kategorien entsprechend der KDIGO-Leitlinie

Stadium der Nierenschädigung	Albumin/Kreatinin-Ratio (ACR)	Beurteilung
A1	< 30 mg/g	normal bis leicht erhöht
A2	30 – 300 mg/g	mäßig erhöht
A3	>300 mg/g	deutlich erhöht

Aufgrund der Variabilität der Albuminausscheidung sollte das Messergebnis jeweils durch eine nochmalige Untersuchung im ersten morgendlichen Spontanurin bestätigt werden.

Eine dritte Kontrollmessung ist erforderlich, wenn die Messung der Albuminausscheidung in beiden Urinproben konträre Ergebnisse aufweist.

Zeigen zwei Urinproben erhöhte Albumin-Konzentrationen, gilt eine Albuminurie als bewiesen. Entsprechend ist eine Albuminurie bei zwei negativen Befunden ausgeschlossen.

Personen ohne Albuminurie oder morphologische Abweichungen mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben im Regelfall keine CKD (chronische Niereninsuffizienz; engl.: *chronic kidney disease*).

				Albumin-Ausscheidung im Urin		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	stark erhöht
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR: ml/min/ 1,72 m ²)	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leicht verringert	60-89			
	G3a	leicht bis moderat verringert	45-59			
	G3b	moderat bis stark verringert	30-44			
	G4	stark verringert	15-29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

Grün: niedriges Risiko (wenn keine anderen Marker für eine Nierenerkrankung vorliegen)

Gelb: moderat erhöhtes Risiko **Orange:** erhöhtes Risiko **Rot:** sehr stark erhöhtes Risiko

Abb. 3: Prognose und Risikoeinschätzung der chronischen Niereninsuffizienz anhand von GFR- und Albuminurie-Kategorien der KDIGO-Leitlinie

α-1-Mikroglobulin

α-1-Mikroglobulin ist ein niedermolekulares Protein, das bei Tubulopathien bzw. interstitiellen Nephropathien vermehrt ausgeschieden wird. Mögliche Ursachen sind Medikamente (Analgetika, Aminoglycoside, Cephalosporine u.a.), Intoxikation durch Schwermetalle (Blei, Cadmium, Quecksilber), Pyelonephritis, akutes Nierenversagen, Posttransplantationsphase (Cyclosporin A), hereditäre Tubulopathien (z.B. Fanconi-Syndrom).^{2,31,32}

Immunglobulin G

Das hochmolekulare IgG zeigt erhebliche Störungen der glomerulären Molekularsiebfunktion an. Die Ausscheidung hochmolekularer Proteine ist ein Indikator für das Vorliegen einer nichtselektiven glomerulären Proteinurie im Spätstadium einer diabetischen bzw. hypertensiven Nephropathie. Weitere Ursachen sind proliferative und rapid-progressive Glomerulonephritiden, membranöse Glomerulonephritiden im Spätstadium, konnatale und familiäre Nephrosen, Amyloidose, Lupus erythematodes (SLE) sowie die schwangerschaftsbedingte Nephropathie.^{2,31,32}

α-2-Makroglobulin

α-2-Makroglobulin ist ebenfalls ein hochmolekulares Protein und Marker der postrenalen Proteinurie. Es wird dem Harn in der Blase bzw. dem Harnleiter zugeführt, da es physiologisch außerstande ist, die glomeruläre Basalmembran zu passieren. Schlussfolgerungen bezüglich des Ursprungs der Hämaturie können aus dem Verhältnis α-2-Mikroglobulin, IgG und α-1-Mikroglobulin zu der Menge des ausgeschiedenen Albumins gezogen werden.

Häufige Ursachen stellen die postrenale Blutung oder Entzündung in Folge von Steinleiden, Infektionen oder malignen Tumoren dar.^{2,31,32}

Pathophysiologie der Proteinurie

Als pathologische Proteinurie wird eine Eiweißausscheidung über 150mg/Tag definiert. Ab einer Ausscheidung von >3,5g/Tag entwickelt sich ein Nephrotisches Syndrom mit übermäßigem Eiweißverlust, Ödembildung und Hyperlipidämie.

Die Durchlässigkeit der glomerulären Basalmembran für Proteine hängt von der Größe, Form und Ladung der Moleküle ab. Unter physiologischen Umständen werden Proteine >67.000 Da (Albumin, Transferrin, IgG) durch die glomeruläre Basalmembran dank besonderer struktureller Merkmale (Porengröße) zurückgehalten und nur zu einem geringen

Anteil glomerulär filtriert. Ferner verhindern elektrostatische Eigenschaften der Basalmembran (negative Ladung, auch als „Anionen-Filter“ bezeichnet) den Durchtritt der bei Vorliegen eines physiologischen Blut-pH ebenfalls negativ geladenen Proteine.

Proteine mit einem Molekulargewicht < 40.000 D können die Basalmembran nahezu ungehindert passieren.^{2,31,32}

Folgende Formen der Proteinurie werden unterschieden:

■ **Prärenale Proteinurie**

Die erhöhte Ausscheidung von Proteinen ist durch eine Zunahme kleinmolekularer Proteine im Blut bedingt (Bence-Jones-Proteinurie bei Plasmozytom, Myoglobinurie, z.B. nach Infarkt, Crush-Syndrom, nach schwerer körperlicher Arbeit). Aufgrund ihrer geringen Größe werden sie glomerulär filtriert und belasten zunehmend die tubuläre Rückresorptions-Kapazität („Überlaufproteinurie“).

■ **Glomeruläre Proteinurie**

Eine Verminderung der anionischen Ladung des Filtersystems oder strukturelle Veränderungen der Basalmembran (Porengröße) führen zu einem vermehrten Durchtritt von Proteinen > 67.000 Da (Albumin, Transferrin und IgG). Beim Überschreiten der Proteinrückresorptionskapazität kommt es zu einer glomerulären Proteinurie.

Der nicht selektiven glomerulären Proteinurie liegen Veränderungen der Ladung und molekularen Struktur der Basalmembran zugrunde. Das hierdurch veränderte „Siebverhalten“ kann zu einer vermehrten Elimination von Albumin und IgG führen.

Bei einer selektiven Störung ist die glomeruläre Basalmembran hingegen noch teilweise intakt und für das großmolekulare IgG nicht oder nur in geringer Menge passierbar. Der Verlust der Ladungsselektivität begünstigt die Ausscheidung negativ geladener Proteine wie Albumin.

Diese Form der Proteinurie findet sich z.B. im Frühstadium der diabetischen Nephropathie, Immunkomplexnephritis und Minimal-Change-Glomerulopathie und wird als prognostisch günstig eingestuft.

■ **Tubuläre Proteinurie**

Sie entsteht durch Störungen der tubulären Rückresorptionsmechanismen von Proteinen mit einem Molekulargewicht unter 50 kDa (kleinmolekulare Proteine wie α-1-Mikroglobulin) Transportkapazität. Daher können

bereits geringfügige Einflüsse (z. B. Fieber) zu tubulären Dysfunktionen führen, die gekennzeichnet sind durch die erhöhte Ausscheidung des Markerproteins α -1-Mikroglobulin. Tubuläre Funktionsstörungen sind darüber hinaus insbesondere auf Schwermetall-Belastungen, nephrotoxische Medikamente, Infektionen und ein Multiples Myelom zurückzuführen.

■ **Gemischte glomeruläre und tubuläre Proteinurie**

Bei progredienten Nephropathien (z. B. in Folge von Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes) liegen kombinierte Störungen der glomerulären Filterfunktion sowie des interstitiellen Kompartiments vor. Glomeruläre Primärdefekte können den tubulären Rückresorptionsmechanismen

beeinträchtigen sowie umgekehrt. Tubuläre Störungen werden wegen ihres meist eher symptomlosen Verlaufs vielfach unterschätzt und sind daher mit einer ungünstigen Prognose der Erkrankung assoziiert. Gemischt glomerulotubuläre Proteinurien finden sich vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufgrund einer Glomerulonephritis, einer Glomerulosklerose hypertensiver, diabetischer oder pyelonephritischer Genese sowie bei akuter Nierentransplantatabstoßung.

■ **Postrenale Proteinurie**

Hier werden großmolekulare Proteine (> 250.000 Da) vermehrt mit dem Urin ausgeschieden, vor allem α -2-Makroglobulin. Diese Form der Proteinurie wird oftmals in Kombination mit Hämaturie bei Entzündungen der ableitenden Harnwege oder Prostata gefunden.

Tab. 2: Übersicht der Proteinurien

Proteinurie	Leitprotein	Assoziierte Erkrankungen
prärenal	Leichtketten (Bence-Jones-Proteinurie), Myoglobulin	Multiples Myelom Infarkt, Chrush-Syndrom, nach schwerer körperlicher Arbeit
selektiv-glomerulär	Albumin	Frühstadium der diabetischen Nephropathie, Immunkomplexnephritis und Minimal-Change Glomerulopathie
unselektiv-glomerulär	Albumin, IgG	Akute Glomerulonephritis, Autoimmunerkrankungen (systemische Vaskulitiden, Lupus erythematodes, EPH-Gestose, Stress)
gemischte Proteinurie	Albumin, IgG, α -1-Mikroglobulin	Spätstadium einer diabetischen oder hypertensiven Nephropathie, Myelomniere, Amyloidose, chronische Pyelonephritis
tubulär	α -1-Mikroglobulin	Pyelonephritis, interstitielle Nephritis, nephrotoxische Medikamente, Schwermetall-Belastungen, Infekte
postrenal	α -2-Makroglobulin	Blutungen und Entzündungen im Bereich der ableitenden Harnwege

Einfaches Procedere:

zweiten Morgenurin statt 24-Stunden-Urin sammeln

Zur Untersuchung der Leitproteine eignet sich in besonderem Maße der „zweite Morgenurin“, was die Akzeptanz der Methode erheblich verbessert. Der zweite Morgenurin wird gewöhnlich vom nüchternen Patienten als die zweite Urin-Tagesportion im Laufe des Vormittags gewonnen. Ernährungslage (nüchtern) und Sammeldauer (vom Aufstehen bis

zur Probennahme) sind unter diesen Bedingungen bei mitteleuropäischen Lebensgewohnheiten relativ standardisiert. Stress, körperliche Belastung sowie Fieber können eine Proteinurie verursachen. Als größter Störfaktor gilt der Frühsport, der einerseits zu einer relativen Exsikkose führt, andererseits eine belastungsinduzierte Proteinurie hervorrufen kann. Sport sollte somit am Tag der Probengewinnung vermieden werden.

Weiterführende Diagnostik

Autoimmunerkrankungen der Niere

Autoimmunerkrankungen der Niere werden durch Antikörper gegen renale Strukturproteine ausgelöst oder treten sekundär im Rahmen anderer autoimmunbedingter systemischer Erkrankungen (z.B. Vaskulitis, Lupus erythematodes) auf. Bei Verdacht auf eine autoimmunogene Nierenerkrankung ist der Nachweis von spezifischen Autoantikörpern sowie Zielantigenen aus dem Blut daher für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von herausragender Bedeutung.

Organspezifische Autoantikörper

■ Anti-PLA2R (Phospholipase-A2-Rezeptor)-Antikörper

Die primäre membranöse Nephropatie (pMN) stellt die weltweit häufigste Nierenerkrankung mit nephrotischem Syndrom bei Erwachsenen dar. Sie ist gekennzeichnet durch eine chronische entzündliche Erkrankung der Nierenkörperchen, die mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung einhergeht. Der zugrunde liegende Autoimmunmechanismus beruht auf der Reaktion von **Autoantikörpern (AAK), die gegen die Glykoproteine Phospholipase- A2-Rezeptor (PLA2R) und/oder Thrombospondin Type-1 Domain-containing Protein 7A (THSD7A)** gerichtet sind. In der Histologie finden sich hierbei Ablagerungen von Immunkomplexen auf der Außenseite der glomerulären Basalmembran.

Der Nachweis dieser Autoantikörper dient darüber hinaus der Abgrenzung von der sekundären Form der pMN, die infolge von Infektionen, Pharmaka, Drogen, Toxinen, bei Kollagenosen und anderen Autoimmunerkrankungen sowie bei Tumoren verursacht werden kann und durch einen milderen Verlauf gekennzeichnet ist. Der Autoantikörper-Titer korreliert mit der Krankheitsaktivität und hat einen hohen prognostischen Wert im Hinblick auf eine klinische Remission oder eine rezidivierende pMN nach einer Nierentransplantation.

Antikörper gegen THSD7A finden sich bei ca. 2-5 % der pMN-Patienten ohne Nachweis von PLA2R-Antikörpern. Zusätzlich können neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar sein.³⁴⁻⁴⁰

■ Anti-GBM-Antikörper

Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran dienen der Diagnostik des **Goodpasture-Syndroms**, ein seltener Zusammenschluss von rezidivierenden Lungenblutungen und einer schnell fortschreitenden Entzündung der Filtrationseinheiten der Niere (Glomerulonephritis).^{35,37,38,41}

Systemische Autoimmunerkrankungen mit Nierenbeteiligung

Zu den Systemerkrankungen im engeren Sinn gehören Kollagenosen, Vaskulitiden und die Granulomerkrankungen. Sie beeinträchtigen das Organsystem, wobei insbesondere die Nieren betroffen sind. Die wichtigsten Autoantikörper stellen die antinukleären Antikörper (ANA) dar, die gegen verschiedene Kernstrukturen und Proteine gerichtet sind und unterschiedliche Kollagenerkrankungen charakterisieren. Ein positiver ANA-Befund muss durch den Antikörpernachweis gegen relevante Zielantigene spezifiziert werden.

■ Antikörper bei Lupus-Nephritis

Die Lupus-Nephritis entsteht im Rahmen einer SLE-Erkrankung (Systemischer Lupus erythematodes). Antikörper gegen DNA und Nukleosomen begünstigen die Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere und führen über Komplementaktivierung und Entzündungsreaktionen zu einer Zerstörung der Nierenstruktur.^{6,28,30}

■ ANCA-assoziierte Vaskulitis

ANCA (Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) führen zu Entzündungen der kleinen und mittleren Gefäße mit häufigem Befall der Nieren. Zu den häufigsten Krankheitsbildern mit Nierenbeteiligung zählen die Granulomatose mit Polyangiitis sowie die mikroskopische Polyarteriitis. Aufgrund der in der Anfangsphase meist noch unspezifischen Symptomatik der Vaskulitiden ist eine frühzeitige Detektion der ANCA und ihrer Zielantigene (PR3, MPO) besonders wichtig für die weitere Identifizierung und Differenzierung der Erkrankung.^{35,37,38}

Tab. 3: Übersicht über häufige Autoantikörper bei renalen Erkrankungen

Erkrankung	Autoantikörper	Zielantigen
Primäre membranöse Nephropatie (pMN)	PLA2R; THSD7A	Phospholipase- A2-Rezeptor Thrombospondin Type-1 Domain-containing Protein 7A
Goodpasture-Syndrom	Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran; ANCA	nicht-kollagene 1 (NC1) der Kollagen Typ IV Alpha-3-Kette
Vaskulitis: Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyarteriitis	Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (cANCA, pANCA)	PR3, MPO
Lupus-Nephritis	Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-dsDNS, AK gegen Nukleosomen	ds-DNA, Nukleosomen

Weitere immunologische Nierenerkrankungen sind in der Mehrzahl der Fälle durch die Bildung von Immunkomplexen in der Niere charakterisiert, die eine Kaskade inflammatorischer Reaktionen in Gang setzen.

In diesem Zusammenhang soll die **IgA-Nephritis** erwähnt werden, obwohl für diese Erkrankung bisher noch kein spezifischer Marker zur Verfügung steht.

Bei der **IgA-Nephritis** handelt es sich um eine häufige Glomerulonephritis unklarer Genese, die nicht selten als Zufallsbefund z.B. bei Abklärung einer arteriellen Hypertonie diagnostiziert wird. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Autoantikörper gegen unterglykolisiertes IgA (Gd-IgA1) in Folge einer gestörten Expression und Aktivität von Glykosyltransferasen. Es kommt zur Bildung von Immunkomplexen aus Autoantikörper und Gd-IgA1, die sich hauptsächlich in den Glomeruli ablagern und zu einer überschießenden Komplementaktivierung mit Zerstörung der Nierenarchitektur führen.^{2,35,38}

Die IgA-Nephritis entsteht oftmals nach einer Atemwegsinfektion. Die klinischen Verläufe reichen von einer milden Symptomatik mit passagerer Makrohämaturie und milden Proteinurie bis zur Entwicklung einer rapid-progressiven Glomerulonephritis mit Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz.

Infektionsbedingte Nephropathien

Nephropathien treten oftmals als Komplikation einer Infektionserkrankung auf (z.B. die Glomerulonephritis nach Streptokokken-Infektion) oder in Folge von aufsteigenden Entzündungen der ableitenden Harnwege durch Keime der Darm- und Hautflora. Prädisponierende Faktoren stellen hierbei Abflussstörungen der Harnwege, ein herabgesetzter Immunschutz (z.B. bei Diabetes mellitus oder im Alter) oder Tumorerkrankungen dar.

Die Diagnostik umfasst zunächst die mikroskopische und laborchemische Basisanalyse im Urin (Leukozyten, Nitrit, Zellen), der sich bei pathologischem Ergebnis eine mikrobiologische Untersuchung zur Identifikation und Therapie pathogener Keime anschließt. Bei Vorliegen einer Infektionserkrankung ist die Detektion von Antikörpern im Blut gegen den jeweiligen Erreger indiziert.²

Tab. 4: Häufige Infektionserreger, die mit einer Nephropathie assoziiert sind

Erreger-Klassifikation	Erreger	Laboruntersuchung/Probenmaterial
Bakterien	β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, seltener <i>Streptococcus viridans</i> und <i>S. pneumonia</i>	kulturelle Anzucht mit Antibiogramm/Aromatogramm ▶ Urin, Sputum, Stuhl Streptolysin-A ▶ Serum
	<i>E. coli</i> , Enterokokken, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA, EHEC, <i>Salmonella typhi</i> , Staphylokokken, Pneumokokken	kulturelle Anzucht mit Antibiogramm/Aromatogramm ▶ Urin, Sputum, Stuhl
	Gonokokken, <i>Chlamydia trachomatis</i> , Mykoplasmen, Trichomonaden	Direktnachweis, PCR ▶ Abstrich oder Urin
	<i>Treponema pallidum</i>	TPHA ▶ Serum
Viren	Hantavirus Hepatitis B Hepatitis C HIV	IgG, IgM ▶ Serum HBs-Ag, HBc-AK, HBs-AK ▶ Serum HCV-AK ▶ Serum HIV1/2-AK ▶ Serum
	Cytomegalie, Coxsackie, ECHO-Viren, Masern, Mumps	IgG, IgM ▶ Serum
	HSV-Typ 2	HSV 2 IgG, IgM ▶ Serum HSV-PCR-Direktnachweis ▶ Abstrich
	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2-PCR-Direktnachweis ▶ Abstrich SARS-CoV-2-IgG und SARS-CoV-2-Nukleokapsid-AK ▶ Serum
	BK-Viren (Polyoma-Viren)	Direktnachweis-PCR ▶ EDTA-Blut, Urin
	Parasiten	Malaria
Schistosomen		mikroskopische Stuhluntersuchung
<i>Schistosoma mansoni</i> Filarien, Toxoplasma		Antikörper ▶ Serum
Pilze	<i>Candida</i>	Mykologische Kultur und Antimykogramm ▶ Urin

Alle Parameter finden Sie auf unserem **Anforderungs-bogen F "Mikrobiologie, Infektiologie"** im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Medikamentös bedingte Nephropathien

Neben der Leber ist bekanntlich die Niere für die Metabolisierung und Elimination von Medikamenten verantwortlich. Aufgrund ihrer Konzentrierungsfähigkeit treten toxische Substanzen in einzelnen Segmenten des Nephrons in höheren Konzentrationen auf als im Blut.

Eine medikamenteninduzierte Nephropathie ist im frühen Stadium noch reversibel. Sie verläuft zunächst meist asymptomatisch und manifestiert sich klinisch erst bei einem deutlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate. In diesem Stadium können jedoch bereits fortgeschrittene Parenchymschäden vorliegen. Daher ist die Kenntnis der Medikamente mit nephrotoxischen Nebenwirkungen für präventive Vorkehrungen von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus kommt dem regelmäßigen Monitoring der Nierenfunktion mit Hilfe laborchemischer Parameter ein hoher Stellenwert zu.

Häufige Pathomechanismen der medikamenten-assoziierten Nephropathie sind Funktionsstörungen des tubulären Systems mit starker Beeinträchtigung der Membranpermeabilität, glomeruläre Schädigungen mit Destruktion der Endothelzellen sowie Mikroangiopathien und die interstitielle Nephritis hervorgerufen durch Infiltration inflammatorischer Zellen.^{5,41-43}

Häufige Substanzen mit nephrotoxischem Potenzial	
Antibiotika	Sulfonamide, Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Cotrimoxazol, Chinolone, Rifampicin, Amphotericin B
Virustatika	Aciclovir, Ganciclovir, Indinavir, Cidofovir, Pentamidin, Foscarnet, Interferon
Cytostatika	Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Mitomycin, Methotrexat
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Tacrolimus
Analgetika/ Antiphlogistika/ Antirheumatika	Mischanalgetika, NSAR, 5-Aminosalicylsäure
Lipidsenker	Fibrate, Statine
Protonenpumpenhemmer	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol
verschiedene	ACE-Hemmer, AT-Blocker, Lithium, Röntgenkontrastmittel

Umweltbedingte Nephropathien

Neben organischen Verbindungen sind vor allem die Schwermetalle **Blei, Cadmium, Quecksilber, Arsen, Chrom und Thallium** wegen ihres hohen nephrotoxischen Potenzials von medizinischer Bedeutung.⁴⁴

Neben einer Blockade essenzieller Stoffwechselprozesse akkumulieren Schwermetalle in vielen Organen wie auch in den Nieren und können irreversible Schäden der Zellstrukturen hervorrufen. Die Folgen sind beschleunigte Alterungsprozesse, Veränderungen der Zellfunktionen bis hin zu Mutationen in den Zellen. Die Strukturveränderungen begünstigen darüber hinaus die Entstehung von Autoimmunprozessen (insbesondere bei Belastung mit Quecksilber oder Gold).

Eine Nephropathie wird meist aufgrund einer längeren Exposition am Arbeitsplatz oder durch eine Umweltkontamination (Trinkwasser, Nahrungsmittel) ausgelöst. Die klinischen Manifestationen einer durch Schwermetalle verursachten Nephropathie sind komplex: Sie reichen von tubulären Dysfunktionen, akuter tubulärer Nekrose, Glomerulonephritis, nephrotischem Syndrom bis zum akuten Nierenversagen.

Die Labordiagnostik umfasst die Schwermetallanalytik aus Urin (DMPS-Test) oder EDTA-Blut (bei Vorliegen einer akuten Intoxikation), die Bestimmung von Cystatin C, der glomerulären Filtrationsrate sowie den Nachweis von Proteinen im Urin.

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation "Schwermetallbelastungen"** (FIN0095) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Besonders beachtenswert

Die diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie stellt inzwischen die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz dar. Dies ist besonders beachtenswert, da aufgrund der massiven Veränderungen der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bereits im Kindesalter signifikant ansteigt. Inzwischen weist der Typ-2-Diabetes die höchste Zuwachsrate in Deutschland auf.

Die Niere gehört in besonderem Maße zu den durch Diabetes mellitus geschädigten Organsystemen, da es als Folge der Hyperglykämie zu einer generalisierten Verdickung der kapillären Basalmembran im Bereich der Nierengefäße kommt. Es entwickelt sich die für den Diabetes mellitus typische Form der Glomerulosklerose, die oftmals in eine klinisch-manifeste diabetische Nephropathie mündet. Diese ist zunächst gekennzeichnet durch eine Mikroalbuminurie, gefolgt von Blutdruckanstieg und fortschreitender Niereninsuffizienz. Beachtenswert: Die diabetische Glukosurie kann trotz hoher Blutzuckerkonzentrationen abnehmen, wenn die Glukoseausscheidungsfähigkeit der Nephrone durch die progrediente Nierenschädigung zunehmend reduziert ist.^{26, 45-48}

Patienten mit diabetischer Nierenschädigung tolerieren eine Niereninsuffizienz erheblich schlechter als Nichtdiabetiker. Urämische Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sowie anämische Veränderungen zeigen sich bei Diabetikern erheblich früher.⁴⁹

Häufigkeit der Diabeteserkrankungen in Deutschland

1950	0,2 Millionen
1994	4,0 Millionen
2010	8,0 Millionen
2019	9,5 Millionen

Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF)

Von weit höheren Zahlen geht der Ende 2019 veröffentlichte **Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF)** aus. Demnach haben 15,3% der Erwachsenen in Deutschland Diabetes - ein Anstieg um 25% gegenüber 2017. Die Zahl der an Diabetes erkrankten Erwachsenen wird hierzulande auf 9,5 Millionen geschätzt, davon 90% mit Typ-2-Diabetes. In diese Zahl bereits eingerechnet ist die hohe Dunkelziffer derjenigen, die an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, aber davon noch nichts wissen.

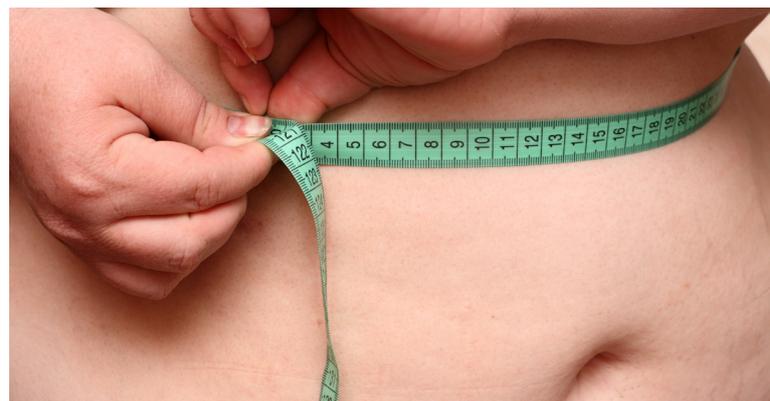


Tipp:

Benfotiamin („bioaktives Vit. B1“) kann eine Hyperfiltration, wie sie im Stadium I des Diabetes zu beobachten ist, völlig verhindern bzw. geringhalten!⁵⁰

Die Adipositas-assoziierte Proteinurie

Adipöse Patienten zeigen häufig Veränderungen im Bereich der Glomeruli (fokale Glomerulosklerose) mit daraus resultierender Proteinurie. Die dahinterstehende Pathophysiologie ist unklar. Es könnten Hyperfiltration, erhöhter renal-venöser Druck, glomeruläre Hypertrophie, Hyperlipidämie und/oder eine erhöhte Synthese vasoaktiver und fibrinogener Substanzen (Angiotensin II, Insulin, Leptin etc.) beteiligt sein. Die frühzeitige, intensive Gewichtsreduktion stellt hier den wichtigsten Therapieansatz dar.^{1,50}



Komplikation

mit weitreichenden Folgen: Die renale Azidose

Nierenerkrankungen führen häufig zu Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts, die ihrerseits wiederum die erkrankte Niere schädigen. Bei ausbleibender Behandlung entsteht somit ein Teufelskreis, der in eine metabolische Azidose mit erheblichen Konsequenzen für die verschiedenen Organsysteme mündet.^{51,52}

Umweltbedingte Veränderungen, die vorwiegend in den Industrieländern vorherrschende Ernährungs- und Lebensweise sowie die weiter zunehmenden Zivilisationskrankheiten Diabetes mellitus und Herz-Kreislaufkrankungen unterstützen zusätzlich diesen Pathomechanismus.

Die verschiedenen Störungen der Nierenfunktion können zu einer verminderten H^+ - und Ammonium(NH_4^+)-Ausscheidung führen. Die damit verbundene urämische Azidose kann unterschiedliche Entstehungsorte haben:

- Nierenversagen infolge Mangel durchblutung bei Herz-Kreislauf-Versagen (prärenale Form)
- Erkrankungen der Glomeruli und/oder Tubuli (akute Glomerulonephritis, akute tubuläre Nekrose, Vaskulitis (intrinsisch renale Form)
- oder eine akute Verlegung der Harnabflusswege (postrenale Form)

Mit dem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion durch Schädigung der renalen Funktionseinheiten (Nephronen) nimmt zunächst die Ammoniak-Ausscheidung kontinuierlich ab. Die Ausscheidung der im Wesentlichen an Phosphat gebundenen Wasserstoffionen kann zunächst unauffällig bleiben. Im weiteren Verlauf – d. h. mit sinkender Filtrationsrate – steht in den Tubuli nicht mehr ausreichend Phosphat zur Pufferung zur Verfügung, es werden zunehmend weniger H^+ - und NH_4^+ -Ionen ausgeschieden. Der Verbrauch von HCO_3^- steigt nun im Rahmen der Kompensationsversuche an. Es entwickelt sich eine renale metabolische Azidose.

Chronisch renale Azidosen führen zur Mobilisation von Calcium, Magnesium und Phosphat aus dem Knochen, was letztlich zur renalen Osteodystrophie führt. Die aus dem Knochen freigesetzten Salze dienen der Pufferung nicht ausgeschiedener Wasserstoffionen. Darüber hinaus ist im Rahmen der renalen Störung auch die Citrat-Ausscheidung vermindert. Citrat verhindert in der Niere durch Komplexbildung mit Calciumionen die Steinbildung. Somit kommt es gehäuft zur Ausbildung von Nierensteinen.

Die Nieren reagieren auf eine chronische Azidose mit einer Nierenvergrößerung infolge Tubulushypertrophie. Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung der Ammoniak-Entgiftung werden im Rahmen der Komplementaktivierung Entzündungsprozesse initiiert, die eine tubulointerstitielle Infiltration und spätere Fibrose nach sich ziehen. Es entwickeln sich vermehrt zystische Veränderungen und letztlich eine Progression der Nierenschädigung.

Es gilt zu berücksichtigen, dass bereits im Rahmen einer milden, chronischen, kompensierten Azidose äußerst komplexe Störungen zu erwarten sind, die in der medizinischen Routine in aller Regel nicht rechtzeitig wahrgenommen werden:

Aminosäuren und Proteinstoffwechsel

- Proteinkatabolismus
- Aktivierung der muskulären Proteolyse
- Erhöhung der Aminosäureoxidation
- Hemmung der hepato-genen Albuminsynthese

Knochenstoffwechsel

- Steigerung der Knochenresorption
- Demineralisation des Skeletts
- Hemmung der Osteoblasten

Zelluläre Mikroumgebung

- Abnahme von Enzymaktivitäten
- Verformung von Zellen und Geweben
- osmotische Quellung der Zelle
- Diffusionsstörungen
- Verschlechterung der O_2 -Utilisation
- Initiierung degenerativer Prozesse

Immunfunktionen

- Reduzierung der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen
- Zytotoxische T-Zellen töten bei einem pH-Wert $< 7,0$ keine Tumorzellen mehr ab.
- unter azidotischen Bedingungen starke Reduktion der ATP-vermittelten Lyse von Tumorzellen
- Hemmung der Interleukin-2 abhängigen Lymphozytenproliferation

Endokrine Effekte

- Verminderung der Wirkung von Erythropoetin
- Behinderung der Vitamin D-Aktivierung
- Hemmung der Wachstumshormon-Sekretion
- Steigerung der Glucocorticoid-Sekretion



Eine effektive Maßnahme zur Behandlung der metabolischen Azidose stellt die Substitution mit physiologischen Pufferstoffen wie z.B. Bicarbonat dar. Studien aus Großbritannien und den USA belegen, dass mit dieser Therapie das Fortschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz verlangsamt werden kann: Ein Patientenkollektiv mit chronischer Nierenerkrankung und metabolischer Azidose nahm zusätzlich zur Standardtherapie oral Bicarbonat ein. Der Vergleich mit Probanden mit dem gleichen Krankheitsbild, jedoch kon-

ventioneller Behandlung zeigte, dass durch die zusätzliche Bicarbonat-Gabe eine Korrektur der metabolischen Azidose bewirkt und die Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz mit Folgeschäden aufgehalten werden konnte.³³

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation "Säure-Basen-Regulation"** (FIN0013) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Fazit

Der präventiven Beurteilung der Nierenleistung kommt bereits heute ein besonders hoher Stellenwert zu. In Zukunft werden hier zunehmend auch jüngere Menschen zu berücksichtigen sein. Prinzipiell sollte bei Patienten mit Grunderkrankungen wie Hypertonie, Adipositas, Diabetes oder Zystennieren die Nierenleistung sorgfältig überwacht werden. Aber auch Patienten unter Pharmakotherapie pro-

fitieren von einem rechtzeitigen und gewissenhaften Nierenscreening. Im Rahmen der Präventivmedizin leistet die frühe Beurteilung der Nierenfunktion wertvolle Dienste, da bei älteren Menschen die zu erwartende Niereninsuffizienz für viele unspezifische Beschwerden bzw. Sekundärstörungen verantwortlich ist.

Übersicht Labordiagnostik

Cystatin C im Serum (6019)

inkl. GFR

Präanalytik	
Probenmaterial	Serum
Probenversand	keine Besonderheiten
Bogen	E, Seite 2

Abrechnung und Preise	
GOÄ-Ziffer:	3742
Preis Selbstzahler:	14,57 Euro
Preis Privatpatient:	16,76 Euro

Urin-Protein-Profil (6004)

Albumin, α -1-Mikroglobulin, Gesamteiweiß, IgG, Kreatinin

Präanalytik	
Probenmaterial	2. Morgenurin
Probenversand	keine Besonderheiten
Bogen	E, Seite 2

Abrechnung und Preise	
GOÄ-Ziffer:	3754, 3571, 3735, 3760, 3585
Preis Selbstzahler:	35,55 Euro
Preis Privatpatient:	40,88 Euro

Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) (8224)

Präanalytik	
Probenmaterial	Urin
Probenversand	keine Besonderheiten
Bogen	E (in Kürze)

Abrechnung und Preise	
GOÄ-Ziffer:	3735, 3584 H1
Preis Selbstzahler:	11,07 Euro
Preis Privatpatient:	12,73 Euro

α -2-Makroglobulin (7504)*

Präanalytik	
Probenmaterial	2. Morgenurin
Probenversand	keine Besonderheiten
Bogen	E, Seite 2

Abrechnung und Preise	
GOÄ-Ziffer:	3753
Preis Selbstzahler:	10,49 Euro
Preis Privatpatient:	12,06 Euro

* in Partnerlabor durchgeführte Analyse

FGF23 + (soluble) α -Klotho (5669)

Präanalytik	
Probenmaterial	EDTA-Plasma gefroren
Probenversand	Expressversand , bitte nicht vor dem Wochenende oder vor Feiertagen. Probenabholung bitte anfordern unter Tel.: +49 6131 7205-360
Bogen	E, D

Abrechnung und Preise	
GOÄ-Ziffer:	2x 4069
Preis Selbstzahler:	57,72 Euro
Preis Privatpatient:	66,38 Euro

Wichtige Laborparameter

für die weiterführende Diagnostik

Parameter	Abklärung
Blutbild, inkl. Retikulozyten-Hb	renale Anämie, Eisenmangel
Erythropoetin	renale Anämie
Blutzucker, HbA1c	Diabetes-Kontrolle
CRP / BSG	Inflammation?
Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor	Eisenmangel?
ft3 + ft4 / Testosteron / Somatomedin C (IGF-1 = Wachstumshormon)	renal-bedingte Erniedrigung der Hormonspiegel?
Homocystein	renal-bedingter Anstieg?
Calcium / Kalium / Phosphat / Chlorid / Natrium	Verschiebungen des Elektrolyt-Haushaltes?
oxidatives Stressprofil	erhöhter oxidativer Stress bei Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus
Säure-Basentitration nach Sander	Beurteilung der Pufferreserven
Serum-Elektrophorese	Störungen des Eiweißstoffwechsels/ nephrotisches Syndrom?
Triglyceride, Cholesterin gesamt, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin	Fettstoffwechselstörung?
Mikronährstoff: Coenzym Q10, Vitamin B1, D / Zink / Selen / Eisen (besser Ferritin)	erhöhter Bedarf in den mitochondrienreichen Zellsystemen der Niere? renal- bzw. diabetesbedingte Defizite?

Literatur

- 1 Schaeffner ES et al. (2003) Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *JASN*, 14(8):2084–2091.
- 2 Thomas L (2020) Labor und Diagnose, Online unter: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>.
- 3 Inker LA et al. (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*, 367(1):20–29.
- 4 Shlipak MG et al. (2005) Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*, 352(20):2049–2060.
- 5 Seiberth S, Strobach D (2017) Folgen für die Medikation, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-292017/folgen-fuer-die-medikation/>, Zuletzt geprüft am 12.03.24.
- 6 Galle J (2016) Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl*, 113(33-34):[4].
- 7 Haussler MR et al. (2012) The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord*, 13(1):57–69.
- 8 Sabbagh Y et al. (2009) Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol*, 20(11):2348–2358.
- 9 Schnedl C et al. (2015) FGF23 in Acute and Chronic Illness. *Dis Markers*, 2015:358086.
- 10 Francis C, David V (2016) Inflammation regulates fibroblast growth factor 23 production. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 25(4):325–332.
- 11 Wolf M (2012) Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 82(7):737–747.
- 12 Erben RG (2016) Update on FGF23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 432:56–65.
- 13 Erben RG (2019) Physiologie und Pathophysiologie von FGF23 und Klotho. *Nephrologe*, 14(4):302–304.
- 14 Liu Q-F et al. (2019) The Prognostic Role of Klotho in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Markers*, 2019:6468729.
- 15 Lee EY et al. (2014) Soluble α -klotho as a novel biomarker in the early stage of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE*, 9(8):e102984.
- 16 Olejnik A et al. (2018) The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*, 2018:5171945.
- 17 Rotondi S et al. (2015) Soluble α -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*, 2015:872193.
- 18 Hu M-C, Moe OW (2012) Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 8(7):423–429.
- 19 Olauson H et al. (2014) New insights into the FGF23-Klotho axis. *Semin Nephrol*, 34(6):586–597.
- 20 Pavik I et al. (2013) Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*, 28(2):352–359.
- 21 Ratsma DM et al. (2021) Upstream Regulators of Fibroblast Growth Factor 23. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12:588096.
- 22 Saghiv M et al. (2017) The Impact of 12 Weeks Exercise Training on Circulating Soluble-Klotho and Pro - BNP in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiol Vasc Res*, 1(1):1–4.
- 23 Isakova T et al. (2015) Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 26(10):2328–2339.
- 24 Olauson H et al. (2017) Tissue expression and source of circulating α Klotho. *Bone*, 100:19–35.
- 25 Lu X, Hu MC (2017) Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis*, 3(1):15–23.
- 26 Busch M et al. (2021) KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung. *Nephrologe*, 16(3):169–176.
- 27 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2019) Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: S3-Leitlinie(AWMF-Register-Nr. 053-048).
- 28 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1):1.
- 29 Lameire N (2022) Reflections on the KDIGO Definition of Acute Kidney Injury and Its Integration in the Concept of Acute Diseases and Disorders and Chronic Kidney Diseases. *Kidney Dial*, 2(1):68–79.
- 30 Rovin BH et al. (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, 100(4):753–779.
- 31 Regeniter A et al. (2006) Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. *Swiss Med Forum*, 6:953–960.
- 32 Regeniter A et al. (2005) Die quantitative Analyse von Markerproteinen im Urin Quantitative analysis of marker proteins in urine. *LaboratoriumsMedizin*, 29(5):309–316.
- 33 Miller WG et al. (2009) Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*, 55(1):24–38.
- 34 Larsen CP et al. (2016) THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol*, 29(4):421–426.
- 35 Gruber R (2020) Autoimmunerkrankungen - (Fast) Immer auf die Niere!, <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2020/td-heft-12020/schwerpunkt/autoimmunerkrankungen-fast-immer-auf-die-niere.html>, Zuletzt geprüft am 12.03.24.
- 36 Hofstra JM et al. (2012) Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *JASN*, 23(10):1735–1743.

- 37 Mastroianni-Kirsztajn G et al. (2015) Autoantibodies in renal diseases - clinical significance and recent developments in serological detection. *Front Immunol*, 6:221.
- 38 Sendscheid O (2015) Die Bedeutung der Autoantikörper-Diagnostik bei renalen Erkrankungen, <https://www.euroimmunblog.de/die-bedeutung-der-autoantikoerper-diagnostik-bei-renalen-erkrankungen/>, Zuletzt geprüft am 29.06.2022.
- 39 Tomas NM et al. (2014) Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 371(24):2277–2287.
- 40 Hoxha E et al. (2014) Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *JASN*, 25(6):1357–1366.
- 41 Zoellner V et al. (2018) Drei Highlights aus der Nephrologie. *Bayerisches Ärzteblatt*(12):672–677.
- 42 Hartmann B et al. (2010) Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int*, 107(37):647-56.
- 43 Morck H (2012) Arzneimittelattache auf die Nieren, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102012/arzneimittelattache-auf-die-nieren/>, Zuletzt geprüft am 12.03.24.
- 44 Jennrich P (2007) Schwermetalle: Ursache für Zivilisationskrankheiten. Edition CO'MED, CO'MED-Verl.-Ges.
- 45 Barylski M et al. (2009) Decreased kidney function as a risk factor for cardiovascular events in subjects with metabolic syndrome – a pilot study. *Arch Med Sci*, 4(4):417–423.
- 46 Robert Koch-Institut (RKI) (2017) Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland - Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. *Journal of Health Monitoring*, 2(3):105–129.
- 47 Tönnies T et al. (2019) Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med*, 36(10):1217–1225.
- 48 Wanner C, Lopau K (2020) Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere. *Dtsch Arztebl*, 117(20):[4].
- 49 Buchmüller H (2020) Diabetes-Daten 2020: Das sind die Zahlen, <https://www.diabetes-news.de/nachrichten/diabetes-daten-2020-das-sind-die-zahlen>, Zuletzt geprüft am 29.06.2022.
- 50 Babaeei-Jadidi R et al. (2003) Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*, 52(8):2110–2120.
- 51 Schäfer RM, Kosch M (2005) Störungen des Säure-Basen-Haushalts: Rationale Diagnostik und ökonomische Therapie, 102(26):A-1896 / B-1603 / C-1509.
- 52 Schäfer RM (2017) Metabolische Azidose: Organprotektion durch orales Bicarbonat, https://www.journalmed.de/news/lesen/metabolische_azidose_organprotektion_orales_bicarbonat, Zuletzt geprüft am 29.06.2022

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN Diagnostics sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de



GANZIMMUN Diagnostics ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

Impressum

Herausgeber
GANZIMMUN Diagnostics GmbH
Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0
Fax +49 6131 7205-100
www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter
Dr. med. Patrik Zickgraf

Bildnachweis
Shutterstock, Adobe Stock

Autor
Michael Martin
Dr. med. Gabriele Radermacher-Reuter



Unsere Webauftritte
Besuchen Sie uns

