

Diagnose und Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz: Bedeutung der Bestimmung der Albuminurie und der glomerulären Filtration.

EINLEITUNG

Im Jahr 2017 waren ca. 9% der Weltbevölkerung von chronischer Niereninsuffizienz (CKD) betroffen, jedoch mit grossen Unterschieden zwischen den Weltregionen, wobei die Prävalenz der CKD in armen Ländern höher war und bis zu 16% erreichte. Die Häufigkeit der CKD ist bei Frauen höher als bei Männern und in bestimmten ethnischen Gruppen ebenfalls erhöht. Die Nierenfunktion nimmt mit zunehmendem Alter ab, wobei die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab 60 Jahren um ca. 0.50 ml/min/1.73 m² pro Jahr¹ und bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes sogar um 0.7 - 1.2 ml/min/1,73 m² pro Jahr abnimmt.

DEFINITION DER CKD

Entsprechend den aktuellen Nephrologie-Guidelines wird die CKD durch 3 Kriterien definiert, welche über mehr als 3 Monate bestehen:

- 1 geschätzte GFR < 60 ml/min/1,73 m²,
- 2 wiederholte Albuminurie oder Albumin/Kreatinin-Quotient (ACR) ≥ 30 mg/g und/oder
- 3 morphologische Indikatoren für Nierenschäden, wie z. B. Veränderung des Harnsediments, histologische Veränderungen oder strukturelle Nierenschäden (einseitig kleine Niere, kortikale Narben im Ultraschall usw.)².

Anhand dieser Parameter wird die CKD in 5 Stadien der GFR (G1 - G5) und 3 Kategorien von Albuminurie (A1 - A3) eingeteilt. (Tabellen 1 und 2)

WIE WIRD DIE GFR BERECHNET?

Die GFR wird gewöhnlich durch mehr oder weniger präzise Formeln anhand des Plasmakreatininwerts berechnet. Seit 2010 gilt die **CKD-EPI-Formel** mit Korrekturen für das Geschlecht und die ethnische Abstammung als Referenzformel. Darauf basierend werden 5 Stadien der CKD, wie in Tabelle 1 dargestellt, unterschieden.

Inzwischen wurden neue Formeln entwickelt, die auf dem Cystatin-C-Wert allein oder kombiniert mit dem Kreatininwert^{3,4} beruhen. Der Cystatin-C-Wert hat den Vorteil, weniger von Faktoren wie Alter, Geschlecht und ethnischer Abstammung abhängig zu sein, sodass die so berechnete GFR einen besseren prädiktiven Wert für klinische Ereignisse aufweist. Der Plasmaspiegel wird jedoch von manchen Erkrankungen wie Störungen der Schilddrüsenfunktion, Mangelernährung, Diabetes oder Krebs beeinflusst und die Kosten für die Cystatinbestimmung sind



myHEALTH
Chronische
Nierenerkrankung



NIEREN-LEIDEN-LEISE.CH

Die Kampagne «Nieren leiden leise» von myHealth bietet zahlreiche Informationen zu Krankheitsbild, Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten der CKD für die Öffentlichkeit und für Sie als Fachperson. Unterstützt von Expertinnen und Experten, Labor Dr. Risch, Bayer und weiteren Partnern im Gesundheitssystem.

Nieren leiden leise

TABELLE 1: STADIEN DER CKD NACH GFR

| Kategorien der GFR | | (ml/min/1.73m ²) |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| G1 | Normal oder hoch | ≥ 90 |
| G2 | Leicht | 60 - 89 |
| G3a | Leicht bis mässig verringert | 45 - 59 |
| G3b | Mässig bis stark verringert | 30 - 44 |
| G4 | Stark verringert | 15 - 29 |
| G5 | Nierenversagen | ≤ 15 |

TABELLE 2: GRADE DER ALBUMINURIE BEI CKD

| Grade | Albuminausscheidung im Urin | Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin | |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------|
| | mg/Tag | mg/mmol | mg/g |
| A1 Normal | < 30 | < 3 | < 30 |
| A2 Mikroalbuminurie | 30 - 300 | 3 - 30 | 30 - 300 |
| A3 Makroalbuminurie | > 300 | > 30 | > 300 |
| Nephrotisches Syndrom | > 2000 | > 200 | > 2000 |

höher. Daher wird die Berechnung der GFR aus dem Cystatin-C-Wert nicht allgemein, sondern nur unter bestimmten Umständen zur Bestätigung einer CKD-Diagnose empfohlen.

Es muss bedacht werden, dass die berechnete GFR gewisse Schwankungen aufweist, die bei manchen Patientinnen und Patienten (z. B. Jugendliche, Greise) im Tagesverlauf ~ 10% erreichen können.

Kürzlich wurde eine neue Formel zur Berechnung der GFR aus den Kreatinin- und Cystatinwerten (2021 CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C) veröffentlicht⁴, die nicht mehr die ethnische Abstammung einschliesst, weil sie kein biologischer Faktor ist. Sie erfordert dennoch die Bestimmung beider Marker, weshalb die Kosten ihre Verwendung einschränken könnten. In Ländern mit geringer ethnischer Vielfalt ist sie auch weniger relevant, weshalb sie gegenwärtig in Europa nicht verwendet wird.

Bei Kindern und Jugendlichen wird nach wie vor die Schwartz-Formel empfohlen, aber die neue Formel könnte vorgeschlagen werden.

WANN UND WIE WIRD DIE ALBUMINURIE GEMESSEN?

Eiweiss im Harn gilt schon lange als ein Indikator von Nierenerkrankungen. Auch heute ist die Bestimmung vom Gesamt-Harn-eiweiss für manche Diagnosen von Nierenerkrankungen sinnvoll. Die Nephrologen empfehlen aber zum Nachweis und zur Überwachung der CKD eher die Messung vom Harnalbumin², ausser es geht um eine bestimmte Nierenerkrankung wie dem Myelom, die eine Bestimmung aller Proteine erfordert. Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung des Harnalbumins. Die beste und einfachste ist die Bestimmung des **Albumin/Kreatinin-Quotienten (ACR)** im Harn, vorzugsweise in Morgenurin. Durch die Verwendung des Quotienten können Schwankungen des Harnalbumins, die durch die Harnkonzentrierung entstehen, ausgeglichen werden. Die Bestimmung des Albumins im 24-Stunden-Urin ist nicht die erste Wahl, sofern es keine anderen Gründe gibt, den Harn über 24 Stunden zu sammeln (z. B. um die Salzzufuhr zu erfassen).

Heutzutage kann der ACR semiquantitativ mit Teststreifen gemessen werden. Für eine genaue Messung müssen jedoch komplexere Methoden wie die HPLC, die Immunturbidimetrie, die Immunnephelometrie oder ein Radioimmunoassay zur Anwendung kommen. Mit der Verwendung der Teststreifen gibt es z. B. bei zu starker Harnverdünnung falsch negative Ergebnisse, während es bei zu konzentriertem Harn, alkalischem Harn (pH > 8) oder zu spät behandelter Probe zu falsch positiven Resultaten kommt.

Die normalen und pathologischen Werte des ACR sind in Tabelle 2 angegeben.

Es ist wichtig zu bedenken, dass wegen den täglichen Schwankungen des Harnalbumins durch zahlreiche Faktoren (Bewegung, Rauchen, Fieber, sehr eiweissreiche Ernährung usw.) die Diagnose einer Mikroalbuminurie nicht aufgrund einer einzigen

TABELLE 3: WANN SOLLTE EINE PATIENTIN/ EIN PATIENT MIT ALBUMINURIE AN DEN NEPHROLOGEN ÜBERWIESEN WERDEN?

- Nicht-Diabetiker/in mit Mikroalbuminurie oder ungeklärter Proteinurie (jede länger bestehende Proteinurie ist pathologisch).
- Mikroalbuminurie oder Proteinurie bei einer Patientin/einem Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in der Familienanamnese.
- GFR < 60 ml/min oder Bluthochdruck (BHD) und Proteinurie jeden Grades.
- Patient/in mit Diabetes und einer Proteinurie > 1 g oder einer refraktären Proteinurie. Eine gemeinsame weitere Betreuung wird auch bei leichter Proteinurie empfohlen.
- Eine nephrotische Proteinurie (> 3 g/24 h) erfordert dringend eine Beratung durch eine Nephrologin/einen Nephrologen.

**EMPFOHLENE MONITORINGFREQUENZ (PRO JAHR)
NACH GFR- UND ALBUMINURIE-KATEGORIE**
Einteilung der persistierenden Albuminurie
Beschreibung und Bereich

| GFR-Kategorien (ml/min/1.73 m ²) Beschreibung und Bereich | | | | | |
|---|------------------------------|---------|--|--|---|
| | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | Normal bis leicht erhöht <30 mg/g <3 mg/mmol | Mässig erhöht 30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol | Stark erhöht >300 mg/g >30mg/mmol |
| G1 | Normal oder hoch | ≥ 90 | 1 wenn CKD | 1 | 2 |
| G2 | Leicht vermindert | 60 - 89 | 1 wenn CKD | 1 | 2 |
| G3a | Leicht bis mässig vermindert | 45 - 59 | 1 | 2 | 3 |
| G3b | Mässig bis stark vermindert | 30 - 44 | 2 | 3 | 3 |
| G4 | Stark vermindert | 15 - 29 | 3 | 3 | 4+ |
| G5 | Nierenversagen | < 15 | 4+ | 4+ | 4+ |

Abbildung 1: Stadien der CKD nach GFR und Albuminurie. Die Farben zeigen die Bewertung des Mortalitätsrisikos und/oder des Risikos für renale oder kardiovaskuläre Komplikationen an (grün = geringes Risiko, dunkelrot = sehr hohes Risiko) und die Zahlen geben die empfohlene Kontrollhäufigkeit an (adaptiert nach Referenz 2). CKD: chronische Niereninsuffizienz

Messung gestellt werden kann. Somit muss zur Bestätigung der Diagnose einer Mikroalbuminurie der Test wiederholt werden, um mindestens 2 erhöhte Werte zu erhalten.

Grundsätzlich sollte die Feststellung einer Albuminurie oder eines pathologischen ACR zu weiteren Untersuchungen führen. Diese können eine nephrologische Beratung erfordern. In Tabelle 3 sind zur Erinnerung die Situationen angeführt, die eine Überweisung an eine Nephrologin/einen Nephrologen erfordern⁵.

CKD UND MEDIZINISCHE BETREUUNG

Es wurden CKD-Kategorien aufgrund der berechneten GFR und des ACR festgelegt und das entsprechende Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für kardiovaskuläre und renale Komplikationen angegeben. Aus der Abbildung 1 ist ersichtlich, dass das Mortalitätsrisiko sowie das kardiale und renale Risiko signifikant ansteigen, wenn die GFR abnimmt und der ACR ansteigt⁶. Tatsächlich stehen beide Parameter in engem Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko der Patientin/des Patienten, weshalb diese Klassifizierung heute empfohlen wird. Die Abbildung zeigt auch, dass hier eine unterschiedliche Frequenz der medizinischen Betreuung – von einem bis zu mehr als 4 Arztbesuchen pro Jahr – notwendig ist.

UNTERDIAGNOSTIK DER CKD IN DER PRAXIS

Die CKD ist auch in diesen fortgeschrittenen Stadien eine stille Erkrankung. Für ihre Früherkennung und die Beratung oder Überweisung der Patientinnen und Patienten müssen daher die empfohlenen Bestimmungen regelmässig erfolgen. Heute wird die Bestimmung des Kreatinins von den meisten Ärztinnen und Ärzten routinemässig im Rahmen eines Gesundheits-Checks bestellt. Das trifft jedoch nicht für die Bestimmung des Harnalbumins zu. Dieses wird bei vielen Patientinnen und Patienten, die z. B. an Bluthochdruck, Diabetes oder Herzinsuffizienz leiden, noch immer zu wenig gemessen. So sollte gemäss Guidelines für die Behandlung von Typ-2-Diabetes der ACR zum Zeitpunkt der Diagnose und bei negativem Ergebnis weiterhin 1 Mal pro Jahr bestimmt werden⁷. Bei einem positiven Ergebnis ist es wichtig, die Veränderungen der Albuminurie zu verfolgen, um die Wirksamkeit der schützenden Therapie zusammen mit der Einstellung des Diabetes und des Bluthochdrucks zu beurteilen.

Angesichts der steigenden Zahl der Patientinnen und Patienten mit CKD durch die Alterung der Bevölkerung ist eine systematischere Früherkennung und eine regelmässige Überprüfung der Nierenbeteiligung durch Bestimmung der GFR und des ACR im Urin empfohlen.

TABELLE 4: WER SOLLTE DURCH BESTIMMUNG DER GFR UND DER ALBUMINURIE AUF CKD GETESTET WERDEN?

| Zustand | Testempfehlung | Ref. |
|--|--------------------------|------|
| Asymptomatische erwachsene Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren | Kein Screening empfohlen | 8 |
| Bluthochdruck | Mindestens 1x jährlich | 2, 9 |
| Diabetes mellitus | Mindestens 1x jährlich | 7, 9 |
| Alter >60 Jahre | Empfohlen * | 9 |
| Erwiesene kardiovaskuläre Erkrankungen | Empfohlen * | 9 |
| Adipositas mit einem BMI >30 - 35 kg/m ² | Empfohlen * | 9 |
| Patientinnen und Patienten mit Verwandten ersten Grades mit erblicher Nierenerkrankung/ Niereninsuffizienz | Empfohlen * | 9 |
| Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Harnwegserkrankung | Empfohlen * | 9 |
| Patientinnen und Patienten mit strukturellen Veränderungen der Niere | Empfohlen * | 9 |
| Langzeitbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Lithium, antiretrovirale Medikamente, NSAID) | Empfohlen * | 9 |
| Vorgeschichte einer akuten Nierenschädigung | Empfohlen * | 9 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Rauchen, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom | Empfohlen * | 9 |
| Autoimmunerkrankungen und systemische Erkrankungen | Empfohlen * | 9 |
| Chronische Infektionen, die mit CKD assoziiert sind | Empfohlen * | 9 |
| Neoplasien, die mit CKD assoziiert sind | Empfohlen * | 9 |

* Testintervalle unterliegen dem Ermessen der Ärztin/des Arztes

Referenzen

- 1 Jaques DA, Vollenweider P, Bochud M, Ponte B. Aging and hypertension in kidney function decline: A 10 year population-based study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1035313
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99: S1-S87
- 3 Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, et al; CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 932-43.
- 4 Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021; 385(19): 1737-1749.
- 5 Isaza C, de Seigneux S, Martin PY. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. *Rev Med Suisse.* 2012; 8(330): 466-72.
- 6 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 2011; 80 (1): 17-28.
- 7 Zanchi A, Jehle AW, Lamine F, Vogt B, Czerlau C, Bilz S, Seeger H, de Seigneux S. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. *Swiss Med Wkly.* 2023; 153: 40004.
- 8 Gaseem A et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17; 159(12): 835-47.
- 9 García-Maset R et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022 May-Jun; 42(3): 233-264.

ANFORDERUNG UND ABRECHNUNG

| Bezeichnung | Taxpunkte | AL-Position |
|---------------------------------|-----------|----------------------|
| Albumin in Urin | 12.40 TP | 1022.00 plus 1509.00 |
| Kreatinin, inkl. eGFR (CKD-EPI) | 2.30 TP | 1509.00 |
| Cystatin C, inkl. eGFR (Cys C) | 18.90 TP | 1257.00 |

Verantwortlich für den Inhalt

- Dr. Michel Burnier, Honorarprofessor
Fakultät für Biologie und Medizin, Universität Lausanne
Kontakt: Prof. Hon. Michel Burnier, Derrey le Motty 8, 1806 Saint-Légier
- Prof. Dr. med. MPH Lorenz Risch, FMH Allg. Innere Medizin,
FAMH Labormedizinische Analytik, CMO

Verteilung des RiPorts mit Unterstützung von Bayer (Schweiz) AG.