

## Labordiagnostik von Nierenerkrankungen

### Übersicht

1. Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate
  - 1.1. Messung von Retentionsparametern im Serum
  - 1.2. Kreatinin-Clearance
  - 1.3. eGFR (geschätzte – *estimated* - glomeruläre Filtrationsrate)
2. Differentialdiagnostik der Proteinurie
  - 2.1. Bestimmung von Markerproteinen
    - 2.1.2. Mikroalbuminurie (Mikroalbumin)
  - 2.2. Differentialdiagnostik der Proteinurie mittels des PROTIS-Expertensystems
3. Labordiagnostik beim akuten Nierenversagen (*Acute Kidney Injury; AKI*)
  - 3.1. RIFLE/AKIN-Kriterien
  - 3.2. Fraktionelle Harnstoffexkretion ( $FE_{\text{Harnstoff}}$ )
  - 3.3. NGAL

### 1. Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate

#### 1.1. Messung von Retentionsparametern im Serum

	Kosten (ILV <sup>*)</sup>	Messprinzip	Referenzbereich
<b>S-Kreatinin</b>	0,90	Enzymatisch	M: 59 – 104 µmol/l W: 45 – 84 µmol/l
<b>S-Harnstoff</b>	0,90	Enzymatisch	3,3 – 6,7 mmol/l
<b>S-Cystatin C</b>	5,63	Immunnephelometrie	Erwachsene: 0,53-0,95 mg/l

\*) : Interne Leistungsverrechnung 2009

#### 1.2. Kreatinin-Clearance

	Kosten (ILV <sup>*)</sup>	Messprinzip	Referenzbereich
<b>S-Kreatinin-Clearance</b>	2 x 0,90	Enzymatisch	80 – 170 ml/min

Formel für (Kreatinin-Clearance) [ml/min]:

$$\frac{\text{U-Volumen [ml]} \times \text{U-Kreatinin [mmol/l]} \times 1000 \times 1,73 [\text{m}^2]}{\text{Sammeldauer [min]} \times \text{S-Kreatinin [µmol/l]} \times \text{Körperoberfläche [m}^2]}$$

#### 1.3. eGFR (geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate)

	Kosten (ILV <sup>*)</sup>	Messprinzip	Referenzbereich
<b>eGFR (MDRD-Formel)</b>	siehe S-Kreatinin	Enzymatisch	Formel gültig im Bereich von etwa 20 – 60 ml/min [Botev et al. CJASN 2009; 4:899-906]
<b>S-Cystatin C-basierte GFR</b>	Siehe S-Cystatin C	Immunnephelometrie	≥ 90 ml/min ≥ 70 ml/min (1.Monat - 1Jahr) ≥ 20 ml/min (unter 1 Monat)

Formel für eGFR (MDRD-Formel) [ml/min]:

$$\begin{aligned} & (\text{S-Kreatinin [µmol/l]} \times 0,0113)^{-1,154} \times 175 \times \text{Alter [Jahre]}^{-0,203} \times 1 \text{ (gültig für Männer)} \\ & (\text{S-Kreatinin [µmol/l]} \times 0,0113)^{-1,154} \times 175 \times \text{Alter [Jahre]}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (gültig für Frauen)} \end{aligned}$$

[Zitat: Levey et al. Clin Chem 2007; 53:766-72]

*Einschränkungen: MDRD-Formel gilt für Mitteleuropäer (z.B. Faktor x1,21 bei Afro-amerikanern), nur eingeschränkt anwendbar im Normalbereich sowie bei stark verminderter GFR, nicht gültig bei stärkerer Abweichung von durchschnittlicher Körperoberfläche (1,73 m<sup>2</sup>), nicht gültig bei Kindern und bei Alter >70 Jahre, nicht evaluiert für Vegetarier, Schwangere, Diabetiker und zur Dosisberechnung toxischer Medikamente.*

### Formel für Cystatin C-basierte GFR [ml/min]:

$$\text{S-Cystatin C [mg/l]}^{-1,2623} \times 77,24 \text{ (gültig für Alter >16 Jahre)}$$

$$\text{S-Cystatin C [mg/l]}^{-1,1223} \times 91,62 \text{ (gültig für Alter <16 Jahre)}$$

*Einschränkungen: Bessere, direkte Abschätzung der Clearance (Cystatin C-Anstieg auch im Kreatinin-blinden Bereich) möglich, aber Einschränkungen bei Hyperthyreose und Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie (Gefahr falsch-niedriger Werte) sowie Hypothyreose (Gefahr falsch-hoher Werte).*

## 2. Differentialdiagnostik der Proteinurie

### 2.1. Bestimmung von Markerproteinen

Neben einem quantitativen Gesamtproteinnachweis stehen vier Markerproteine zur Differentialdiagnose der Proteinurie zur Verfügung: **Albumin** (glomeruläre Anteil an der Proteinurie, Mikroalbuminurie bei D.mellitus), **Immunglobulin G** (Selektivität der glomerulären Proteinurie),  **$\alpha_1$ -Mikroglobulin** (tubulärer Anteil an der Proteinurie),  **$\alpha_2$ -Makroglobulin** (postrenaler Anteil an der Proteinurie)

	Kosten (ILV <sup>*</sup> )	Messprinzip	Referenzbereich
<b>U-Protein</b>	1,58	Turbidimetrie	<0,12 g/l <0,135 g/d <100 mg/g Kreatinin
<b>U-Albumin</b>	3,38	Immunnephelometrie	0,012 -0,019 g/d <20 mg/g Kreatinin
<b>U-IgG</b>	3,38	Immunnephelometrie	<0,010 g/d <10 mg/g Kreatinin
<b>U-<math>\alpha_1</math>-Mikroglobulin</b>	4,50	Immunnephelometrie	0,004 – 0,006 g/d <14 mg/g Kreatinin
<b>U- <math>\alpha_2</math>-Makroglobulin</b>	4,05	Immunnephelometrie	<10 mg/g Kreatinin
<b>U-Kreatinin</b>	0,90	Enzymatisch	9 – 14 mmol/d
<b>U-SDS-PAGE</b>	5,63	Qualitative Auswertung	

Bei Einsendung eines Spontanurins (z.B. Morgenurin) empfiehlt sich die Proteinausscheidung auf die Kreatininausscheidung zu beziehen (*Berechnung erfolgt automatisch bei gleichzeitiger Anforderung von U-Kreatinin!*). Bei niedrigen Kreatininkonzentrationen im Urin besteht jedoch die Gefahr einer Überbewertung der Proteinurie.

Eine differentialdiagnostische Beurteilung der Proteinurie ist zwar über eine Auswertung der Molekulargewichte der ausgeschiedenen Proteine mittels SDS-PAGE möglich, doch ist i.d.R. eine Quantifizierung der Markerproteine die Methode der Wahl.

Da eine ausgeprägte glomerulär bedingte Albuminurie auch mit einer erhöhten Ausscheidung von  $\alpha_1$ -Mikroglobulin einhergehen kann (gilt umgekehrt auch für Albumin bei tubulärer Proteinurie) wird zur Befunderstellung die Auswertung über ein Expertensystem empfohlen (siehe hierzu Kapitel 2.2.).

### 2.1.2. Mikroalbuminurie (Mikroalbumin)

Als Mikroalbuminurie wird eine Albuminausscheidung im Bereich von 20 bis 200 mg/l (0,002 bis 0,2 g/l) bezeichnet. Bezogen auf die Tagesausscheidung gilt ein Bereich von 30 bis 300 mg Albumin/Tag; bezogen auf die Kreatininausscheidung gilt der Bereich 30 -300 mg/g Kreatinin (Lothar Thomas (Herausgeber), Labor und Diagnose 2005; TH-Books-Verlags-gesellschaft, Frankfurt, 6. Auflage). Anforderung, ILV, Methodik: siehe U-Albumin.

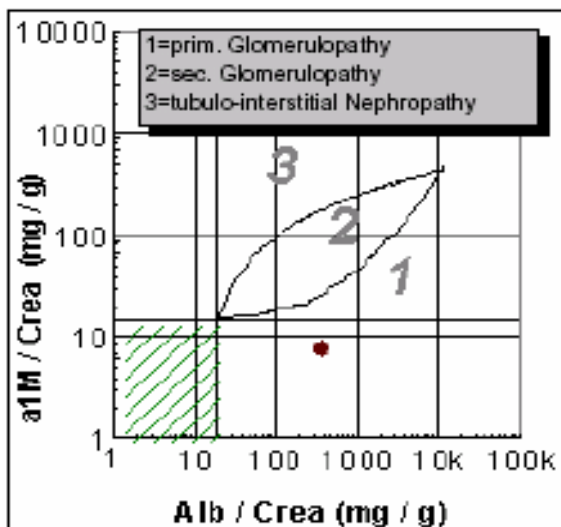
### 2.2. Differentialdiagnostik der Proteinurie mittels des PROTIS-Expertensystems

Die Anforderung „PROTIS“ umfasst automatisch:

- Abschätzung der GFR (optional bei Einsendung eines Serumröhrchens)
- Urinstatus/Sediment
- U-Kreatinin, U-Protein, U-Albumin, U-IgG,  $\alpha_1$ -Mikroglobulin sowie optional  $\alpha_2$ -Makroglobulin (bei gleichzeitigem Nachweis einer Hämaturie im Urinstatus)

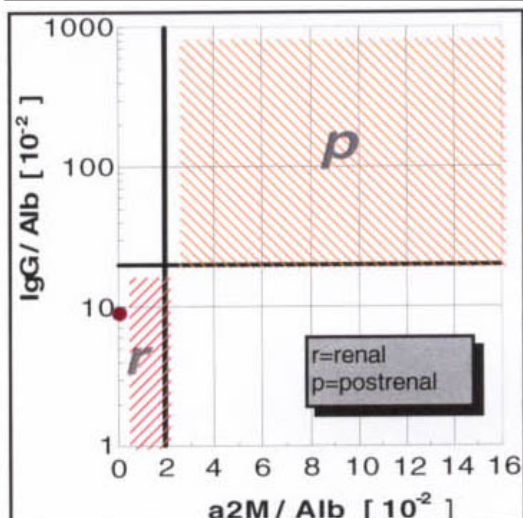
Neben dem klinisch-chemischen Befund erhält der Einsender nach gesonderter Auswertung ein zusätzliches Blatt mit einer Befundung der vorliegenden Wertekonstellationen inklusive graphischer Auswertung.

Das Kernelement ist eine Differenzierung zwischen primärer, sekundärer Glomerulopathie bzw. tubulo-interstitieller Nephropathie mittels graphischer Auswertung anhand dieser Berechnung zugrunde liegender Referenzdaten (siehe Abbildung 1) sowie eine Differenzierung in renale/postrenale Ursachen einer Proteinurie (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 1**

Differenzierung zwischen primärer, sekundärer Glomerulopathie und tubulo-interstitieller Nephropathie anhand der Wertekonstellationen von U-Albumin/U-Kreatinin im Vergleich zu U- $\alpha_1$ -Mikroglobulin/U-Kreatinin.



**Abbildung 2**

Differenzierung zwischen renaler und postrenaler Ursache einer Proteinurie anhand der Wertekonstellationen von U-IgG/U-Albumin im Vergleich zu U- $\alpha_2$ -Makroglobulin/U-Albumin.

### 3. Labordiagnostik beim akuten Nierenversagen (*Acute Kidney Injury (AKI)*)

#### 3.1. RIFLE/AKIN-Kriterien

RIFLE	AKIN	S-Kreatinin	Urinausscheidung
R (Risk)	1	Anstieg S-Kreatinin 1,5x bis 2x (RIFLE) oder Anstieg S-Kreatinin $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ( $26,5\ \mu\text{mol/l}$ ) (AKIN) in 72h	$<0,5\ \text{ml/kg/h}$ für 6h
I (Injury)	2	Anstieg S-Kreatinin 2x bis 3x	$<0,5\ \text{ml/kg/h}$ für 12h
F (Failure)	3	Anstieg S-Kreatinin $>3\text{x}$ oder S-Kreatinin $>4\text{mg/dl}$ ( $350\ \mu\text{mol/l}$ ) mit akutem Anstieg S-Kreatinin $\geq 0,5\text{mg/dl}$ ( $44\ \mu\text{mol/l}$ )	$<0,3\ \text{ml/kg/h}$ für 24h oder Anurie für 12h
L (Loss)	-	Dauerhaftes Nierenversagen (F) für $> 4$ Wochen	
E (ESRD)	-	Dauerhaftes Nierenversagen (F) für $> 3$ Monate	

Stadieneinteilung differenziert nicht Ursachen des AKI (z.B. prärenale Ursachen wie Volumenmangel, Verminderung der Durchblutung, toxische Ursachen.) (siehe hierzu 3.2.)

#### 3.2. Fraktionelle Harnstoffexkretion ( $FE_{\text{Harnstoff}}$ )

Die Bestimmung der  $FE_{\text{Harnstoff}}$  hat ihre Bedeutung im Rahmen der Differentialdiagnostik des akuten Nierenversagens.

	Kosten (ILV <sup>*</sup> )	Messprinzip	Referenzbereich
$FE_{\text{Harnstoff}}$	4 x 0,90	Enzymatisch	über 35%

Formel für die fraktionelle Harnstoffexkretion ( $FE_{\text{Harnstoff}}$ ) [%]:

$$\frac{\text{U-Harnstoff [mmol/l]} \times \text{S-Kreatinin } [\mu\text{mol/l}] \times 0,1}{\text{S-Harnstoff [mmol/l]} \times \text{U-Kreatinin [mmol/l]}}$$

Die Formel gibt an, welcher Anteil des glomerulär filtrierte Harnstoffs tatsächlich zur Ausscheidung gelangt. **Werte  $<35\%$**  werden im klinisch-chemischen Laborbefund mit einem „-“ gekennzeichnet und sind ein Hinweis auf eine prärenale Störung bei akutem Nierenversagen. Bei inadäquater ADH-Sekretion (SIADH) kann es aufgrund einer vermehrten Rückresorption von freiem Wasser zu Werten  $>65\%$  kommen.

[Zitate: Carvounis et al. *Kidney International* 2002; 62:2223-9 ; Pepin et al. *AJKD* 2007; 50:566-73].

*In ähnlicher Weise ist auch die Berechnung einer fraktionellen Natriumexkretion  $FE_{\text{Natrium}}$  möglich (Austausch von Harnstoff gegen Natrium in der Formel), die jedoch unter Diuretika-gabe in ihrer diagnostischen Sensitivität beeinträchtigt wird (nicht als Anforderung verfügbar). Bei prärenal AKI liegt die  $FE_{\text{Natrium}} < 1\%$ . Bei einer metabolischen Alkalose kann die renale Natriumelimination falsch-hoch ausfallen, so dass eine  $FE_{\text{Chlorid}} < 1\%$  in diesem Fall ein Hinweis auf eine prärenale Ursache der AKI sein kann.*

#### 3.3. NGAL (voraussichtlich verfügbar ab Winter 2009/2010)

Die Bestimmung von „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin“ (NGAL) erwies sich bislang in einer Reihe von Studien als ein sensitiver Marker zur Erkennung von Patienten im Frühstadium einer AKI.