

# Abklärung einer Proteinurie

Neben den primären Nierenerkrankungen ist die Niere auch im Rahmen systemischer Erkrankungen oft in Mitleidenschaft gezogen. Die renale Beteiligung ist oft massgebend für Verlauf und Prognose dieser Erkrankungen. Häufige Beispiele sind die diabetische oder die hypertensive Nephropathie, aber auch Nephropathien im Rahmen von Vaskulitiden/Kollagenosen, monoklonalen Gammopathien und anderen mehr. Eine Proteinurie stellt dabei ein Leitsymptom vieler Nierenerkrankungen dar, nicht jede Proteinurie ist aber zwingend als gravierend einzustufen (benigne Proteinurien).

Dr. med. Michael Trummler und  
Dr. med. Sabine Nann-Rüti

Jede Proteinurie sollte durch eine Kontrolluntersuchung nach zirka einer Woche nach der ersten Befunderhebung verifiziert werden.

Passagere Proteinurien finden sich bei Harnwegsinfektionen, Dehydratation, körperlicher Anstrengung, Fieber und anderen Erkrankungen/Symptomen. Bei nicht passageren aber benignen Proteinurien kann eine anatomische Besonderheit der Nierenlage die Ursache sein. Es kann sich aber auch um eine orthostatische Proteinurie handeln (siehe weiter unten).

Eine persistierende Proteinurie ist unabhängig von der eigentlichen Nierenfunktion, welche mithilfe der Kreatininclearance beziehungsweise der errechneten geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) quantifiziert werden kann, als relevanter Hinweis auf eine Nierenerkrankung weiter abzuklären.

Auch bei noch erhaltener Nierenfunktion stellt eine erhöhte Albuminausscheidung bereits ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz dar (Abbildung 1) (1). Insgesamt wird die Prävalenz einer Albuminurie unterschätzt. Bei 53 Prozent ambulanter kardiologischer Patienten wird eine Mikroalbuminurie gefunden (2).

Ebenso ist das Rezidivrisiko bei Patienten in Rehabilitation nach einem zerebrovaskulären Insult erhöht, wenn eine Mikroalbuminurie vorliegt (3). Da eine Albuminurie als Ausdruck einer grundsätzlichen vaskulären Dysfunktion betrachtet wird, erstaunt es nicht, dass bereits eine «low-grade»-Albuminurie, also eine Albuminausscheidung < Mikroalbuminurie, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht (Abbildung 2) (4, 5). Die

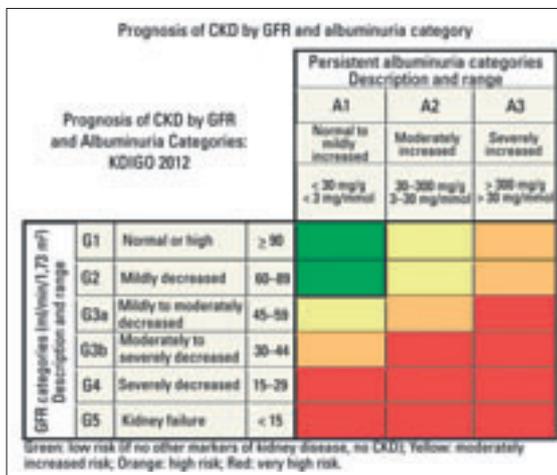


Abbildung 1

Behandlung einer Mikroalbuminurie zur Primärprävention konnte in der PREVENT-it-Studie bei gesunden Personen mit einer Mikroalbuminurie die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse in den folgenden vier Jahren senken (6).

### Untersuchungsmaterial

Als Material der Wahl wurde bis anhin ein 24-h-Urin zur Quantifizierung der Eiweissausscheidung empfohlen. Erfahrungsgemäss stellt aber einerseits die korrekte Sammlung eines 24-h-Urins im Alltag ein Problem dar, andererseits verzögert sich das Ergebnis um 24 Stunden. Als Alternative bietet sich der Protein/Kreatinin- beziehungsweise Albumin/Kreatinin-Quotient an. Durch diese Quotientenbildung wird für eine Spontanurinprobe auf den unterschiedlichen Hydratationszustand des Patienten korrigiert. Idealerweise wird dafür ein zweiter Morgenurin verwendet, der der Eiweisskonzentration über den Tag gemittelt am besten entspricht. Um einen Aufschub der Diagnostik zu vermeiden, kann ein von Tageszeit unabhängiger Spontanurin aber ebenso geeignet sein. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass die Protein-beziehungsweise Albumin/Kreatinin-Ratio die Proteinurie im 24-h-Urin adäquat widerspiegelt (7, 8).

### Analytik

#### Im Praxislabor

**Urinteststreifen**  
Der einfachste, billigste, wenn auch wenig sensitive Screeningtest zum Nachweis einer Proteinurie ist der Urinreifentest. Das Nachweisprinzip beruht darauf, dass ein im Nachweisfeld vorhandener Farbstoff H<sup>+</sup>-Ionen abgibt, welche von vorhandenen Eiweissen aufgenommen werden. Durch diese Abgabe von H<sup>+</sup>-Ionen, welche auch vom Urin-pH abhängig ist, ändert die Farbe des Testfeldes. Ein guter H<sup>+</sup>-Ionen Akzeptor ist unter den relevanten Urinproteinen vor allem Albumin. Damit entgehen Bence-Jones-Proteine und rein tubuläre Proteinurien dem Teststreifennachweis. Die

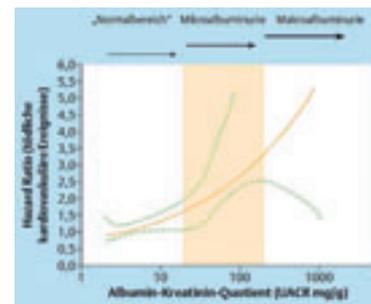


Abbildung 2

Nachweisgrenze der Methode auf den Standardteststreifen liegt für Albumin zwischen 200 bis 300 mg Albumin pro Liter und ist damit nicht geeignet, um eine Mikroalbuminurie nachzuweisen. Deshalb ist bei klinischem Verdacht auch bei nicht nachweisbarem Eiweiss auf dem Standardteststreifen eine immunologische Proteinbestimmung (meist in externen Labor) anzufordern. Falsch positive Befunde können bei Urinrestreifen durch Kontamination mit Vaginalsekret, im stark alkalischen Urin (unspezifische Färbung), bei Medikamenten (z.B. Trimethoprim, Ciprofloxacin, Chinin, Chloroquin), Kontrastmittel oder durch Desinfektion des Sammelgefässes mit quaternären Ammoniumbasen oder Chlorhexidin verursacht werden (9). Bence-Jones-Proteine, verdünnter Urin sowie geringe Eiweisskonzentrationen können zu falsch negativen Befunde im Urinreststreifen führen.

#### Kleinautomaten

Für den Nachweis einer Mikroalbuminurie sind sensitivere immunologische

Methoden notwendig, welche fürs Praxislabor aber in Form von Kleinautomaten von verschiedenen Firmen verfügbar sind.

### Definitionen der Proteinurie (10)

	Sammelurin	Spontanurin mg/mmol Krea
Normal	< 30 mg/Tag	< 3
Mikroalbuminurie	30-300 mg/Tag	3-23
Makroalbuminurie	> 300 mg/Tag	> 23
Nephrotische Proteinurie	> 3,5 g Protein/Tag	

### Verschiedene Formen der Proteinurie

#### a) prärenal (Überlaufproteinurie)

Diese Form der Proteinurie wird durch eine erhöhte Filtration kleinmolekularer Eiweisse mit Überschreiten der Rückresorptionskapazität im Tubulus verursacht. Es kann sich dabei zum Beispiel um freie Leichtketten (Bence-Jones-

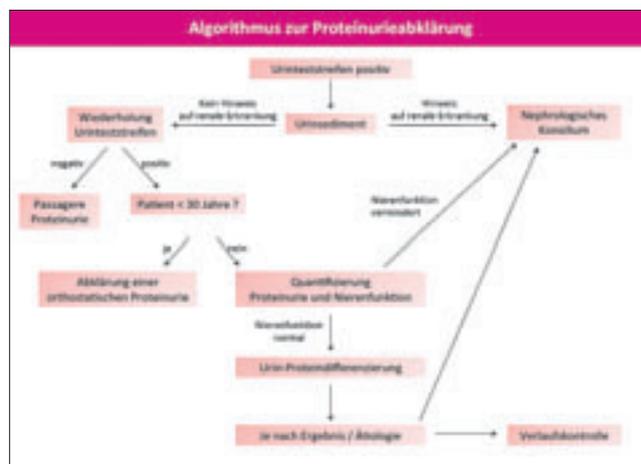


Abbildung 3

## Abklärung einer Proteinurie

Proteinurie) im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie handeln, um Myoglobin bei einer Rhabdomyolyse oder Hämoglobin bei einer hämolytischen Erkrankung (z.B. eine Falciparum-Malaria), um einige zu nennen.

### b) renal

Hier liegen primäre oder sekundäre Nephropathien vor, die den Glomerulum wie auch den Tubulusapparat involvieren, deren Funktionsstörung dann zu einer Proteinurie führt. Je nach Ort der Schädigung lassen sich tubuläre (komplett/inkomplett), glomeruläre (selektiv, nicht selektiv) und gemischte Proteinurien unterscheiden. Durch Messung bestimmter (Marker-)Proteine kann der Typ dieser Schädigung bestimmt werden, was für die Differenzialdiagnose der Proteinurie hilfreich ist. Weitere wichtige Hinweise auf eine renale Erkrankung finden sich im Urinsediment: Mikrohämaturie

mit dysomorphen Erythrozyten (frischer Urin!), Harnzylinder (granulierte Zylinder, Leukozyten- beziehungsweise Erythrozytenzylinder und Wachsylinder), Leukozyturie.

### c) postrenal

Bei einer postrenale Proteinurie liegen Eiweiße vor, welche nach dem Tubulusystem in den Urin gelangen. Ursachen sind zum Beispiel Blutungen, Infektionen, Tumore unter anderem der ableitenden Harnwege.

### d) orthostatische Proteinurie

Diese Form einer Proteinurie findet sich bei etwa 3 bis 5 Prozent der Bevölkerung und wird als gutartig betrachtet. In pädiatrischen Studien wird die Prävalenz bei bis zu 20 Prozent der Adoleszenten beschrieben (11). Typischerweise tritt sie bei Patienten < 30 Jahren auf und überschreitet 2 g/24h nicht. Die Nierenfunktion ist normal. Ein Risiko für eine spätere Entwicklung einer Nephropathie besteht nicht, aber potenziell kann eine primäre Nierenerkrankung in Annahme einer orthostatischen Proteinurie übersehen werden. Umso wichtiger ist die Diagnosesicherung.

Für die **Abklärung der orthostatischen Proteinurie** muss ein Tag- und ein Nachturin gesammelt werden. Beginn der Sammlung am Morgen nach Verwerfen der ersten Portion und Sammlung tagsüber (ca. 16 Stunden). In ein zweites Gefäß wird die Nachtportion gesammelt, (über ca. 8 Stunden). Bei einer orthostatischen Proteinurie findet sich eine erhöhte Eiweisskonzentration im Tagurin, während in der Nachtportion ein Wert von 50 mg/8 h nicht überschritten wird.

### Vorschlag eines Vorgehensalgorithmus

(siehe *Abbildung 3*)

Basierend auf den NICE-Guidelines, ist eine Zuweisung zum Nephrologen empfohlen (13), wenn

- eine Multisystemerkrankung oder eine Kollagenose wie ein Lupus erythematoses vorliegen
- eine therapieresistente Hypertonie trotz > 4 Antihypertensiva inklusive ein Diuretikum besteht
- familiäre Nierenerkrankungen wie eine polyzystische Nierenerkrankung vorliegen
- eine eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder
- eine Albumin/Kreatinin-Ratio > 70 mg/mmol oder eine Protein/Kreatinin-Ratio > 100 mg/mmol vorliegen
- eine Albumin/Kreatinin-Ratio > 30 mg/mmol oder eine Protein/Kreatinin-Ratio > 50 mg/mmol, falls Hämaturie vorhanden sind
- ein nephrotisches Syndrom (> 3,5 g/24h) vorliegt (rasche Zuweisung erforderlich). ♦

### Korrespondenzadressen:

Dr. med. Michael Trummer  
Innere Medizin FMH  
Spezialistin für labormedizinische Analytik FAMH pluridisziplinär

Dr. med. Sabine Nann-Rütti  
Innere Medizin und Hämatologie FMH  
Spezialistin für labormedizinische Analytik FAMH  
Hämatologie  
medizinisches Labor

Bioanalytica AG  
Maihofstrasse 95a, Postfach 6858  
6000 Luzern 6  
Tel. 041-429 31 31

### Literatur:

1. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of chronic kidney disease. *Kidney International Supp* Vol 3, 1 (2013).
2. Tebbe et al. Prevalence of Microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global iSearch survey. *Swiss Med Weekly* 2009; 139: 473.
3. Sander et al. Microalbuminuria indicates long-term vascular risk in patients after acute stroke undergoing in-patient rehabilitation. *BMC Neurology*.
4. Danziger. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 806.
5. Schmieder et al. Subklinische Albuminurie, Mikroalbuminurie und Proteinurie – akzeptierte kardiovaskuläre Risikofaktoren?. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131: 2665.
6. Asselbergs et al. Effects of Fosinopril and Pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110: 2809.
7. Guy et al. Proteine and Albumin-to-creatinine ratios in random urine accurately predict 24h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 468.
8. Lambers et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1355.
9. Bourquin. Proteinurie, Teil 1. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 708.
10. Fehr. Proteinurie. *Praxis* 2008; 97: 811.
11. Brandt et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol*, 2011; 27: 11312.
12. Hofmann et al. *Klinikhandbuch labor diagnostische Pflege*. 2012. Verlag Walter de Gruyter
13. Browne et al. Interpreting and Investigating proteinuria. *BMJ* 2012; 344: e2339.

### Proteinmustersdifferenzierung und assoziierte Ätiologien der Proteinurie

Wie oben erwähnt, lassen sich anhand von Markerproteinen die verschiedenen Proteinurieformen bestimmen. Verwendet werden im Wesentlichen die folgenden Proteine:

Marker	Marker für
Gesamtprotein	allgemeiner Marker
Albumin	glomeruläre Proteinurie, selektiv
IgG	glomeruläre Proteinurie, nicht selektiv

Alpha-1-Mikroglobulin	tubuläre Proteinurie
Retinolbindendes Protein	tubuläre Proteinurie, komplett
Beta-2-Mikroglobulin	tubuläre Proteinurie, komplett

Alpha-2-Makroglobulin postrenale Proteinurie

### Proteinurieformen und assoziierte Diagnosen (12)

selektiv-glomerulär:

- minimal change Glomerulopathie
- membranöse Glomerulonephritis (GN), Grad I
- fokale-segmentale GN, Grad I
- IgA-Nephritis (mit tubulärem Muster)
- frühe diabetische Nephropathie

unselektiv-glomerulär:

- rapid progressive GN
- proliferative GN
- membranoproliferative GN
- membranöse GN, Grad II-III
- fokale-segmentale GN, Grad II-III

unselektiv-glomerulär und tubulär:

- renale Amyloidose
- diabetische Nephropathie
- membranoproliferative GN
- systemische Vasculitiden
- akute Transplantatabstossung

tubuläre Proteinurie:

- Pyelonephritis
- interstitielle Nephritis
- Analgetikanephropathie
- tubulotoxische Nephropathien (Aminoglykoside, Cisplatin, Hg, u.a.)
- Myelomniere
- hereditäre Tubulopathien
- Rhabdomyolyse, Malaria tropica
- funktionelle Überlastung des Tubulusapparates