

Proteinurie

Teil 2. Vorgehen zur Abklärung und Betreuung. Bedeutung der Mikroalbuminurie

Vincent Bourquin^a, Marc Giovannini^b

^a Département de Médecine interne, Hôpital de La Chaux-de-Fonds, ^b Service de Néphrologie, Hôpital de la Providence, Neuchâtel



Quintessenz

- Mit relativ einfachen, systematischen Untersuchungen lassen sich verschiedene Formen der Proteinurie voneinander abgrenzen.
- Patienten mit einer Proteinurie von mehr als 2 g pro Tag oder trotz Abklärung unklarer Ätiologie sollten an einen Nephrologen überwiesen werden.
- Geringe Albuminmengen im Urin sind ein wichtiges Frühwarnzeichen für eine Nierenerkrankung. Sie weisen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Krankheiten hin. Dank Früherkennung einer Mikroalbuminurie (MAU) und frühem Beginn der entsprechenden Therapie lässt sich die Entwicklung einer renalen Erkrankung hinauszögern.

Summary

Proteinuria. Part 2. Diagnostic approach and care. Significance of microalbuminuria

- *A systematic and relatively simple diagnostic approach permits to distinguish between various forms of proteinuria with quite different clinical importance and treatment.*
- *Patients with proteinuria greater than 2 g per day or in whom the underlying aetiology remains unclear after an extensive evaluation should be referred to a nephrologist.*
- *A small quantity of albumin in the urine is an important early sign of kidney disease and a strong predictor of an increased risk of cardiovascular mortality and morbidity among patients presenting cardiovascular risk factors. The early detection of microalbuminuria (MAU) and the institution of appropriate therapy make it possible to slow down the progression of kidney disease.*

Einleitung

In diesem zweiten Teil wollen wir eine Übersicht über das Vorgehen zur Abklärung bei Proteinurie geben. Schliesslich äussern wir uns im letzten Teil kurz zur Frage der Quantifizierung der Mikroalbuminurie (MAU) und deren Rolle als kardiovaskulärer Risikofaktor.

Abklärung einer Proteinurie (Abb. 1 📷)

Urinsediment

Stellt man mittels Teststreifen eine Proteinurie fest, sollte eine Urinuntersuchung mittels Phasenkontrastmikroskopie folgen. Damit lassen

sich die für glomeruläre Erkrankungen pathognomonischen Erythrozytenzylinder oder die in dieselbe diagnostische Richtung weisenden dysmorphe Erythrozyten erkennen. Eine Makrohämaturie kann im Teststreifen als Proteinurie in Erscheinung treten, nicht aber eine Mikrohämaturie. Bei Hinweisen auf einen Urininfekt, wie Leukozyten und Leukozytenzylinder, kann man kontrollieren, ob die Proteinurie sich unter einer Antibiotikatherapie verbessert. Bei Nierenerkrankungen mit Erythrozyten oder Erythrozytenzylindern im Urinsediment (sogenanntes aktives Sediment) sollte man unbedingt einen Nephrologen beiziehen.

Vorübergehende Proteinurie

Wenn die mikroskopische Untersuchung nicht weiterführt und der Teststreifen weiterhin eine Proteinurie anzeigt, misst man in einer Urinprobe den Protein/Kreatinin-Quotienten (Uprot/creat, mg/mg). Liegt dieser Wert unter 0,2, handelt es sich um eine vorübergehende Proteinurie. In diesen Fällen ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nicht erhöht, und weitere Kontrollen erübrigen sich.

Persistierende Proteinurie

Bei einer persistierenden Proteinurie folgen als nächstes eine eingehende Anamnese (siehe Tabelle 1 🔄) und klinische Untersuchung, wobei man nach Anzeichen für eine systemische Krankheit mit Nierenbeteiligung sucht [1–2]. Speziell wichtig ist die Medikamentenanamnese. Man misst nun die Proteinausscheidung im 24-Stunden-Urin, und bei Werten über 2 g/Tag ist eine weitere Abklärung zwingend. Ist die glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach der MDRD-Formel, www.kdoqi.org [GFR calculator]) normal und liegt eine eindeutige Diagnose wie z.B. Diabetes mellitus oder eine kompensierte Herzinsuffizienz vor, dann behandelt man das Grundleiden unter genauer Verlaufskontrolle der Proteinurie und der glomerulären Filtrationsrate (siehe auch Abschnitt «Mikroalbuminurie und kardiovaskuläres Risiko»). Liegt eine mässige bis schwere Proteinurie und/oder eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate vor oder bleibt die Ätiologie unbekannt, müssen – nach Rücksprache mit dem Nephrologen – weitere Abklärungen

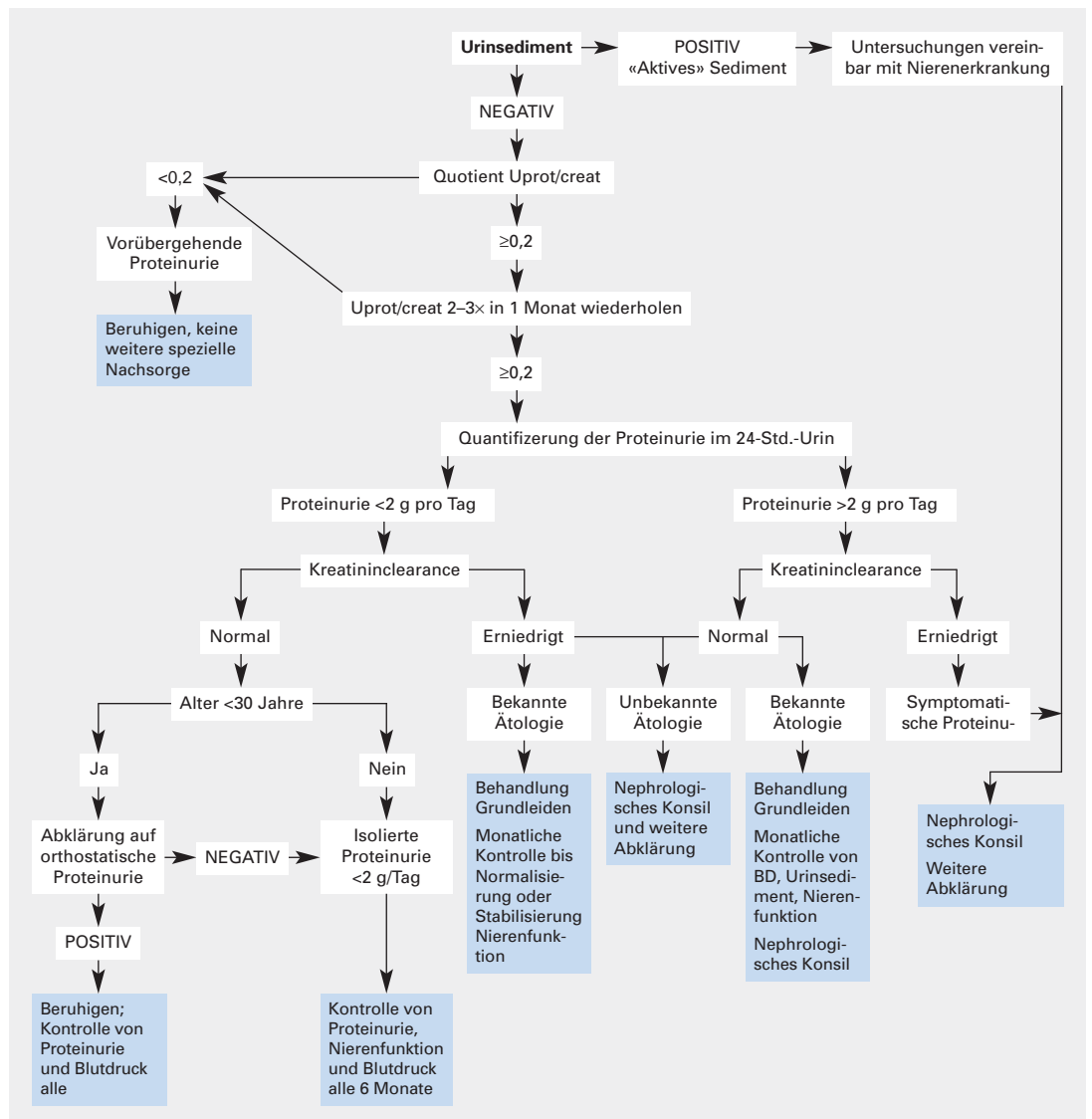


Abbildung 1
Weiteres Vorgehen bei Proteinurie [1].

vorgenommen werden (siehe Tabelle 2 [↩](#)). Es sei noch darauf hingewiesen, dass eine isolierte Makroalbuminurie bei einem diabetischen Patienten als Hinweis auf eine diabetische Nephropathie Stadium 4 zu werten ist.

Orthostatische Proteinurie

Patienten unter 30 Jahren mit einer Proteinurie von weniger als 2 g pro Tag und normaler Nierenfunktion müssen auf eine orthostatische Proteinurie abgeklärt werden. Diese gutartige Veränderung findet man bei 3–5% der Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Charakteristisch ist eine erhöhte Proteinausscheidung im Urin bei aufrechter Körperhaltung, die beim Liegen verschwindet. Zur Diagnosestellung müssen zwei Urinproben gesammelt werden. Die Sammlung der ersten Probe beginnt am Morgen, wobei jedoch der erste Morgenurin zu verwerfen ist, und dauert den ganzen Tag über (etwa 16 h). Dabei übt der Patient seine normalen täglichen

Verrichtungen aus. Die zweite dauert die Nacht über (etwa 8 h). Typischerweise liegt im tagsüber gesammelten Urin eine erhöhte Proteinkonzentration vor, nicht aber in der nachtsüber gesammelten Probe (weniger als 50 mg in 8 h). Patienten mit glomerulären Erkrankungen haben ebenfalls nachtsüber eine geringere Proteinurie, welche jedoch nicht auf normale Werte zurückgeht.

Bei der orthostatischen Proteinurie handelt es sich um eine gutartige Störung; die Nierenfunktion bleibt bei Nachkontrollen über 20 bis 50 Jahre normal [4–5]. Eine jährliche Blutdruckkontrolle und Überprüfung des Urinsediments ist bei diesen Patienten empfehlenswert.

Isolierte Proteinurie

Wenn ein Patient eine Proteinurie bei normaler Nierenfunktion hat, jegliche Hinweise auf eine Systemerkrankung fehlen und auch Sediment und Blutdruck normal sind, dann geht man von

Tabelle 1. Wichtige anamnestische Angaben zur ätiologischen Abklärung einer Proteinurie.

Angabe	Mögliche Diagnose
<i>Systemanamnese</i>	
Miktionsbeschwerden	Pathologie der Harnwege, wie Infektion, Obstruktion oder Lithiasis
Kürzlich durchgemachte Infektion	Post-infektiöse Glomerulonephritis oder HIV-assoziierte Nephropathie
Hautausschlag oder Arthritis	Autoimmunkrankheit wie Lupus erythematodes oder Kryoglobulinämie
Risikofaktoren für parenteral übertragene Krankheit	HIV, Hepatitis B oder C mit renaler Begleiterkrankung
Medikamentenanamnese	Medikamentöse Nephropathie
<i>Begleiterkrankungen</i>	
Herzinsuffizienz, Zirrhose oder intestinaler Flüssigkeitsverlust	Reduktion der Nierenperfusion («prärenal»)
Diabetes*	Als Ursache der chron. Niereninsuffizienz; zu Beginn Mikroalbuminurie, später Proteinurie, dann arterielle Hypertension und Abnahme der glom. Filtrationsrate
Arterielle Hypertonie*	Als Ursache der chron. Niereninsuffizienz; die hypertensive Nephrosklerose ist mit lang dauerndem erhöhtem arteriellem Blutdruck sowie weiteren Organschädigungen assoziiert; kürzliche Verschlechterung des Blutdrucks mit Anzeichen von Atherosklerose weist auf einen Befall der grossen Gefässe hin; eine schwere arterielle Hypertonie bei einer jungen Frau weist auf einen Befall der grossen Gefässe bei fibromuskulärer Dysplasie hin.
<i>Persönliche Anamnese</i>	
Schon bei früheren Routineuntersuchungen festgestellt	Hypertonie- oder Proteinurieanamnese während der Kindheit, bei Schwangerschaft oder bei schulärztlichen, militärischen oder Versicherungsuntersuchungen
Frühere urologische Abklärung	Anomalie im Röntgenbild, die mit einer Nierenerkrankung zusammenhängen könnte
<i>Familienanamnese</i>	
Jede Generation; beide Geschlechter	Dominant autosomal vererbte Erkrankung wie polyzystische Nierenerkrankung
Jede Generation; vor allem männliches Geschlecht	Durch X-Chromosom vererbte Erkrankung, wie Alport-Syndrom
Bei mehreren Mitgliedern einer bestimmten Generation ohne Erkrankung der Vorfahren	Autosomal rezessive Erkrankung wie juvenile familiäre Nephronophthisis oder autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung

* Bei älteren Personen sehr häufig und oft unspezifisch.

Tabelle 2. Mögliche Zusatzuntersuchungen bei Proteinurie (mit Nephrologen zu besprechen) [1].

Test	Interpretation
Hämoglobin und Hämatokrit	Erniedrigt bei chron. Niereninsuffizienz
Elektrolyte (Na, K, Cl, Bicarbonat, Ca, Phosphate)	Wichtige Parameter bei chron. Niereninsuffizienz
Nüchternblutglukose/HbA _{1c}	Erhöht bei Diabetes mellitus
Albumin und Lipide im Serum	Erniedrigtes Albumin und erhöhtes Cholesterin bei nephrotischem Syndrom
Blutsenkung, C-reaktives Protein (CRP)	Falls normal: Ausschluss einer infektiösen oder entzündlichen Ursache
Proteinelektrophorese in Serum und Urin	Pathologisch bei monoklonaler Gammopathie
Harnsäure	Kann Steinleiden verursachen; erhöhte Spiegel können tubulointerstitielle Erkrankungen verursachen
HIV, VDRL und Hepatitisserologie	HIV, Hepatitis B und C sowie Syphilis in Zusammenhang mit glomerulärer Proteinurie
C3, C4-Komplementfraktion	Erniedrigt bei Glomerulonephritis nach (Streptokokken-)Infektion, bei Lupus erythematodes und bei membrano-proliferativer Glomerulonephritis
Antistreptolysin-O-Titer (ASL)	Erhöht bei Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfektion
Antinukleäre Antikörper (ANA) und Anti-(ds)DNA	Erhöht bei Lupus erythematodes
Nierenultraschall	Strukturell-morphologische Nierenerkrankungen (Zystenniere, Reflux, renovaskuläre Erkrankungen, Abklärung auf Atrophie und prognostische Beurteilung der Funktion)
Thoraxröntgen	Systemische Erkrankung (z.B. Sarkoidose)

einer isolierten Proteinurie aus. Bei diesen Patienten besteht ein Risiko von 20%, innerhalb von 10 Jahren eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [1]. Liegt die Proteinurie unter 2 g pro Tag, empfiehlt man eine Kontrolle des Blutdrucks, des Urinsediments sowie der Nierenfunktion alle 6 Monate. Eine isolierte Proteinurie von mehr als 2 g pro Tag ist selten. In der Regel liegt in diesen Fällen eine glomeruläre Störung vor. Hier sind eingehendere Untersuchungen unter Beizug eines Nephrologen notwendig. Zu erwähnen ist, dass die Proteinurie selbst nephrotoxisch wirkt.

Nephrotisches Syndrom

Ein nephrotisches Syndrom mit entsprechender Proteinurie weist auf eine glomeruläre Erkrankung hin [3]. Die diagnostischen Kriterien für das nephrotische Syndrom sind: eine Proteinurie von mehr als 3,5 g/1,73 m² Körperoberfläche pro Tag, eine Hypalbuminämie von weniger als 30 g/l, Ödeme, eine Hyperlipidämie sowie eine Lipidurie. Die glomeruläre Erkrankung kann primär oder sekundär sein. Häufige Ursachen sind die diabetische Nephropathie sowie verschiedene Glomerulonephritiden (fokal-segmental sklerosierende Glomerulonephritis, glomeruläre Minimalveränderungen, membranöse Glomerulonephritis). In tropischen Ländern ist die malarabedingte Glomerulonephritis häufig, daran ist bei Patienten aus Endemiegebieten zu denken.

Mikroalbuminurie (MAU) und kardiovaskuläres Risiko

Die MAU ist aufgrund der Ausscheidung im 24-Stunden-Urin (30 bis 300 mg/Tag) definiert. Sie kann auch als Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin (30 bis 300 mg/g oder 0,03 bis 0,3 mg/mg) oder aber als Albuminkonzentration im Morgenurin, oder sogar in einem Spoturin (30 bis 300 mg/l) ausgedrückt werden (siehe auch Tabelle 3 in Teil 1).

MAU und diabetische Nephropathie

Bei bestimmten klinischen Situationen mit hoher Häufigkeit renaler Komplikationen (wie z.B. bei Diabetes mellitus, wo 30% der Patienten im Laufe von 15 Jahren eine Nierenschädigung entwickeln) muss man systematisch nach einer MAU suchen. Dies sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 einmal jährlich und bei Patienten mit Diabetes Typ 1 einmal jährlich ab dem 5. Erkrankungsjahr geschehen. Diese Untersuchung zur Früherfassung einer Nierenbeteiligung besteht in der quantitativen Bestimmung der ausgeschiedenen Albuminmenge in einem Spoturin. Eine Erhöhung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin über 0,03 (entspricht etwa 30 mg Albumin in 24 h) in zwei aufeinander folgenden Urinproben (persistierende MAU) gilt als

Definition der diabetischen Nephropathie, und in diesem Stadium sind bereits histologische Veränderungen nachweisbar [6]. Diabetiker, die eine MAU oder gar eine Proteinurie entwickeln, haben ein höheres Glycohämaglobin (HbA_{1c}), einen höheren arteriellen Blutdruck und ein schlechteres Lipidprofil. Dies beweist zwar noch keine Kausalität, ist aber mit der Annahme vereinbar, dass die Qualität der Blutzucker-, Blutdruck- und Lipidkontrolle eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der MAU spielt. Dabei ist wichtig, zu erwähnen, dass sich bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie die diabetische Nephropathie noch in einem Stadium befindet, in dem durch eine geeignete Behandlung das Fortschreiten bis zur chronischen Niereninsuffizienz vermieden werden kann.

Aus diesem Grund empfiehlt sich eine strikte Kontrolle von Blutzucker (Ziel: HbA_{1c} <7%), arteriellem Blutdruck (Ziel: <130/80) mittels ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonist als erster Wahl und vermutlich die Behandlung einer Dyslipidämie (Ziel: LDL-Cholesterol <2,6 mmol/l) [7-12].

MAU und essentielle arterielle Hypertonie

In mehreren Studien bei hypertensiven Patienten scheint eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer MAU und einer erhöhten Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen zu bestehen. Das Risiko steigt mit zunehmender Schwere der MAU [13]. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass die MAU als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu betrachten ist. Zurzeit besteht kein klarer Konsensus bezüglich Indikation zur systematischen Untersuchung auf MAU bei hypertensiven Patienten ohne Diabetes oder chronische Niereninsuffizienz. Stellt man allerdings eine MAU fest, dann muss der Blutdruck streng kontrolliert werden (Ziel: arterieller Blutdruck von <140/90). Dabei sind vorzugsweise ACE-Hemmer einzusetzen, da sie einen günstigen Einfluss auf die Nierendurchblutung haben. Die MAU ist regelmässig zu überwachen [14, 15].

Schlussfolgerungen

Die klinische Bedeutung einer Proteinurie reicht je nach Kontext von einer harmlosen physiologischen Erscheinung bis zum Symptom einer schweren Erkrankung. Deswegen ist bei der Abklärung streng systematisch vorzugehen. Wir haben in diesem Beitrag die wichtigsten Ätiologien dargestellt, an die man denken sollte, und ein Schema für das weitere Vorgehen vorgestellt. Dank dem Quotienten Uprot/creat lässt sich die Abklärung oft vereinfachen, da so das Sammeln des 24-Stunden-Urins umgangen werden kann. Allerdings muss man sich der Grenzen dieser Methode bewusst sein.

Schliesslich stellt die Mikroalbuminurie ein Frühwarnsignal für eine Nierenbeteiligung dar. Sie kann Hinweis auf eine Nierenschädigung sein und muss als unabhängiger kardiovasku-

lärer Risikofaktor betrachtet werden. Mittels Überwachung dieses Parameters lässt sich die Wirksamkeit der Behandlung überprüfen.

Literatur

- 1 Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.
- 2 Haynes J, Haynes R. Proteinuria. *BMJ*. 2006;332:284.
- 3 Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1202-11.
- 4 Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1982;97(4):516-9.
- 5 Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med*. 1981;305(11):618-21.
- 6 Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*. 1994;43(11):1358-64.
- 7 Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3217-32.
- 8 Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2106-11.
- 9 Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006;145(2):117-24.
- 10 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
- 11 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
- 12 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
- 13 Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):947-53.
- 14 Ritz E. Heart and Kidney: Fatal Twins? *Am J Med*. 2006;119(5A):31S-39S.
- 15 Levy J. Proteinuria, renal impairment, and death. *BMJ*. 2006;332:1402-3.

Weitere Literaturhinweise sind beim Autor erhältlich.

Korrespondenz:
Dr. med. Vincent Bourquin
Rue du Chasseral 20
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
vincent.bourquin2@ne.ch