

Stand: 16.09.2024

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsmedizin Göttingen
Förderkennzeichen:	01VSF21003
Akronym:	Hämaturie-Kind
Projekttitel:	Abklärung der Mikro-Hämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen zur Früherkennung von Nierenerkrankungen
Autoren:	Prof. Dr. O. Gross
Förderzeitraum:	1. Januar 2022 – 31. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	3
III.	Tabellenverzeichnis.....	3
1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Beteiligte Projektpartner.....	5
3.	Projektziele.....	7
4.	Projektdurchführung.....	9
5.	Methodik.....	10
6.	Projektergebnisse.....	14
7.	Diskussion der Projektergebnisse.....	20
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	21
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	21
10.	Literaturverzeichnis.....	22
11.	Anhang.....	22
12.	Anlagen.....	22

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ANA	Antinukleären Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V.
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
COL4A3	Kollagen-Typ IV α 3-Kette
CT	Computertomographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 35
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
dsDNA	Anti-doppelsträngige DNA-Antikörper
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EtD	GRADE Evidence to Decision
FSGS	fokal segmentale Glomerulosklerose
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GN	Glomerulonephritis
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPR	Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G

MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next generation sequencing
OCT	Optische Kohärenztomographie
PICO	Population, Intervention, Comparison, and Outcome
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Logos der beteiligten Patientenvertretungen und Fachgesellschaften	Seite 11
---	-----------------

Abbildung 2: Fluss-Diagramm der bibliografischen Datenbanksuche (Aufbau der Suchstrategie)	Seite 14
--	-----------------

Abbildung 3: Workflow zur Abklärung der Mikrohämaturie	Seite 15
--	-----------------

III. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe	Seite 6
--	----------------

1. Zusammenfassung

1. Hintergrund:

Nicht sichtbares Blut im Urin ist ein häufiger Befund (ca. 10%) bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die Hämaturie ist oft nur von kurzer Dauer und damit harmlos. Persistiert die Mikrohämaturie, sind Akanthozyten im Urin oft verkannte Frühmarker einer glomerulären Nierenerkrankung. Ziel der Leitlinie war es daher, durch evidenzbasierte, praxisnahe Handlungsempfehlungen die frühe Entdeckung von Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen zu ermöglichen.

2. Methodik:

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in Pubmed, der Cochrane Database und Livivo bis Januar 2023. Nachfolgend wurden 474 Publikationen methodisch und inhaltlich zusammengefasst und nach dem Evidenzlevel nach Oxford 2011 eingestuft.

3. Ergebnisse:

Etwa ein Prozent aller Kinder und jungen Erwachsenen weisen unerkannt eine chronische Nierenerkrankung auf. Das Frühwarnzeichen hierfür ist eine Mikrohämaturie. Persistiert die Mikrohämaturie für 3 bis 6 Monate, sind $\geq 5\%$ Akanthozyten im Urin nachweisbar, besteht zusätzlich eine Proteinurie, ein Hypertonus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion, soll zeitnah eine nephrologische Abklärung erfolgen. Die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege ist die Bildgebung der Wahl, eine Blasenspiegelung ist zu vermeiden. Bei einer Mikrohämaturie glomerulärer Genese wird eine molekulargenetische Untersuchung empfohlen. Eine Nierenbiopsie wird bei florider glomerulärer Erkrankung empfohlen, nachdem diverse Laborparameter und klinische – und insbesondere bei Kindern molekulargenetische - Befunde erhoben wurden.

4. Diskussion und Schlussfolgerung:

Mangels Leitlinie wurden bisher Befunde oft nicht richtig eingeordnet, führten zur ungenügenden Abklärung oder Überdiagnostik. Bei ca. 30% der jungen Betroffenen wurden dadurch wertvolle Möglichkeiten einer frühzeitigen therapeutischen Intervention zum Schutz der Nieren verpasst.

Insbesondere aus Sicht der Kinder- und Jugendmedizin und der Patientenvertreter war es neben der Früherkennung chronischer Erkrankungen wichtig, dass durch diese Leitlinie eine Überdiagnostik wie CT, MRT oder Zystoskopie vermieden wird. Laut Bundesverband

Niere e.V. geben Versorgungspfade zur frühen Erkennung und Therapie der Nierenerkrankung Mediziner*innen Sicherheit und binden die Betroffenen bzw. ihre Eltern z.B. durch zielgruppenadäquate Informationen in den Therapieverlauf ein und stärken somit eine gemeinsame Entscheidungsfindung.

Entsprechend bietet diese neue S3-Leitlinie durch die Implementierung von alltagstauglichen Handlungspfaden die Chance, bei vielen jungen Patient*innen ein Nierenversagen durch Früh-Diagnose und Behandlung hinauszuzögern. Der frühe Einsatz des Urin-Stix ist ressourcenschonend, wirtschaftlich und mit der Hoffnung auf eine Verbesserung der Prognose verbunden.

2. Beteiligte Projektpartner

Die beteiligten Projektpartner waren:

Projektleitung

Oliver Gross, Universitätsmedizin Göttingen, Tel. 0551-39-60488; Fax. 0551-39-130-60488; gross.oliver@med.uni-goettingen.de

Kooperationspartner:

Kay Latta, Clementine Kinderhospital Frankfurt, Tel. 069-94992-217; Fax. 069-94992-302; k.latta@ckhf.de

Dominik Müller, Charité Campus Virchow Klinikum Universitätsmedizin Berlin, Tel. 030-450-516012; Fax. 030-450-516912; dominik.mueller@charite.de

Adresse/Kontakt Projektleitung und Antragsteller

Prof. Dr. Oliver Gross, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie

Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch Str. 40, 37075 Göttingen

Adresse/Kontakt Kooperationspartner:

PD Dr. Kay Latta, Clementine Kinderhospital, Frankfurt für die Gesellschaft für

Pädiatrische Nephrologie GPN;

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Sascha Kaufmann (Stellvert. PD Dr. med. Philipp Kazmierczak)	DRG	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel	GPR	03.06.2022 bis 05.02.2024
PD Dr. med. Kay Latta	DGKJ (und GPN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. med. Franziska Vauth	DGU	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. Heike Göbel	BDP und DGP	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. R. Furtwängler	GPOH	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr.med. Markus Meier	DEGUM	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann (Stellver. Prof. Dr. Julia Höfele)	GfH	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke (Stellver. Prof. Dr. Reinhardt Fünfstück)	DGIM (und DGfN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. med. Dominik Müller	GPN	03.06.2022 bis 05.02.2024
Prof. Dr. Oliver Gross	DGfN (und GPN)	03.06.2022 bis 05.02.2024
Isabelle Jordans	Bundesverband Niere e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Christian Wagner	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Anja Büscher	Externe Beraterin Uniklinikum Essen	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. Jan Böckhaus	Externer Berater UMG	03.06.2022 bis 05.02.2024
Alexander Nowak	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Sabrina Höhmann	Alport Selbsthilfe e.V.	03.06.2022 bis 05.02.2024
Dr. med. Annette Rother	Kliniken Dritter Orden gGmbH	03.06.2022 bis 05.02.2024

3. Projektziele

Nicht sichtbares Blut im Urin ist ein häufiger Befund (ca. 10%) bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die Hämaturie ist oft nur von kurzer Dauer und damit harmlos. Bei Einzelnen (ca. 1-2%) besteht die Hämaturie allerdings langfristig (persistierende Mikrohämaturie), wobei hieraus weiterhin kein Krankheitswert resultieren muss. Die Persistenz einer Mikrohämaturie sollte aber grundsätzlich mehrfach und in einem Abstand von 3 bis 6 Monaten mittels Urin-Stix überprüft werden. Persistiert die Mikrohämaturie, sind Akanthozyten im Urin mit hoher Spezifität der Marker einer glomerulären Nierenerkrankungen. Akanthozyten sind eine pathologische Formvariante der Erythrozyten mit blasenartigen Ausstülpungen, die entstehen, wenn Erythrozyten durch kleinste Läsionen in der glomerulären Basalmembran gedrückt werden. Entwickelt sich zusätzlich eine Proteinurie, ist dies mit einem hohen Risiko für eine chronische Nierenerkrankung assoziiert.

Mikrohämaturien bleiben oft unbeachtet, während die meisten Nierenerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen früh und zeitgerecht diagnostiziert werden: Bei einer Mikrohämaturie vergehen bei Kindern, Jugendlichen und vor allem jungen Erwachsenen in Deutschland im Durchschnitt fast 10 Jahre ungenutzt vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung. Durch Verzögerung der Therapie versagen die Nieren dieser Menschen im Median 15 Jahre früher als bei frühzeitiger Diagnose. Die neue S3-Leitlinie „Hämaturie Kind“ schließt diese Lücke in der evidenzbasierten Versorgung junger Nierenkranker.

Versäumnisse bei der Früherkennung sollen durch diese Leitlinie nun seltener werden. Zugleich soll durch die Schaffung einer praxisnahen Handlungsempfehlung bei Nachweis einer Mikrohämaturie die frühe Entdeckung von Nierenerkrankungen bei Kindern und junge Erwachsenen gefördert werden.

Alle Kinder werden in Deutschland z.B. bei der U8 im Alter von 4 Jahren auf das Vorliegen einer Mikrohämaturie gescreent, bisher wurden aber mangels Leitlinie jedoch viele Befunde nicht richtig eingeordnet, führten zu keiner oder nur einer ungenügenden diagnostischen Abklärung oder womöglich zur Überdiagnostik. Bei behandelbaren Krankheiten werden wertvolle Möglichkeiten einer frühzeitigen therapeutischen Intervention zum Schutz der Nieren verpasst: meist ist die Therapie am wirksamsten, wenn noch kein schwerer Nierenschaden entstanden ist. Beobachtungsstudien zeigen, dass so oft die terminale Niereninsuffizienz um Jahre verzögert oder manchmal sogar ganz verhindert werden kann. Diese Weiterentwicklungen, Fortschritte in genetischen Diagnosemöglichkeiten, und die damit verbundenen Chancen für die Patient*innen und betroffenen Familien auf eine frühe Diagnose und nierenschützende Therapie wie z.B. eine frühzeitige Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems machten die Erarbeitung der aktuellen Leitlinie dringend notwendig.

Die **Zielsetzungen** der Leitlinie „Hämaturie Kind“ waren daher:

- (1) Durch die Leitlinie soll in der täglichen Praxis der Kinderheilkunde der Urin-Befund „Mikro-Hämaturie“ als Frühwarnzeichen erkannt und Chance genutzt werden für die Frühdiagnose (und Therapie) von chronischen Nierenerkrankungen.
- (2) Durch die Leitlinie soll der Befund „Mikro-Hämaturie“ zur einer klar geordneten und Evidenz basierten diagnostischen Abklärung führen.
- (3) Durch die Leitlinie soll der Befund „Mikro-Hämaturie“ bei dem betroffenen Kind zu einer klaren Diagnose oder klaren Ausschlussdiagnose führen.
- (4) Durch die Leitlinie soll der Befund „Mikro-Hämaturie“ begleitend zu der differentialdiagnostischen Abklärung insbesondere auch eine geregelte Aufklärung und weiterführende Informationen für die betroffene Familien umfassen.

Um die Zielsetzungen zu erfüllen, sollten folgende **Fragestellungen** beantwortet werden:

- (1) Wann muss der Befund „Mikro-Hämaturie“ im Kindesalter weiter abgeklärt werden?
- (2) Was sollte in der Kinderarztpraxis vor Ort beachtet werden und weiter abklärt werden?
- (3) Wie und mit welchen Methoden kann in der Kinderarztpraxis vor Ort abklärt werden?
- (4) Zu wem sollte die Kinderarztpraxis zur differentialdiagnostischen Abklärung überweisen und welche Hintergrundinformationen (wie z.B. Familienanamnese) sind notwendig?
- (5) Welche differenzial-diagnostische Schritte sind durch die Kinder-Nephrologie oder -Urologie einzuleiten und ggf. nicht einzuleiten oder unnötig oder zu vermeiden?
- (6) Welche Evidenzen gibt es für (1) bis (5)?
- (7) Welche Informationen sollten den Eltern wann zur Verfügung gestellt werden?

4. Projektdurchführung

Gemäß des Ablaufschemas des AWMF-Regelwerks planen wir:

- (1) Konstituierendes Treffen aller an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften / Verbände / Organisationen; Erstellung von Fragen und Priorisierungskriterien;
- (2) Systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema (und Prüfung auf adaptierbare Empfehlungen) zu „Hämaturie“ und „Mikrohämaturie“ in Pubmed und Medline insbesondere zu anderen Leitlinien und systematischen Übersichten mit Trefferzahlen (Vorgehen gemäß AWMF Manual „systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien“);
- (3) Auswahl der Literatur nach den Kriterien „betrifft Kinder, Jugendliche oder junge Erwachsene“ durch die Leitlinienkoordinatoren;
- (4) Beschreibung der Priorisierungskriterien und Auswahlkriterien für die Evidenz, insbesondere der Ausschlussgründe; nachfolgend
- (5) Bewertung der Evidenz und Feststellung der Stärke der Evidenz („Evidenzgrad“);
- (6) Abstimmung über die Empfehlungen innerhalb von mehreren Konsensuskonferenzen mit Angabe der Konsensstärke;
- (7) Wahrung der Neutralität der Moderation durch die Moderation der Konsensuskonferenzen durch eine nicht an der Erstellung der Leitlinien beteiligte dritte Person. Diskussion und Abstimmung jeder Empfehlung im Rahmen einer

strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation, deren Ziele die Lösung noch offener Entscheidungsprobleme, eine abschließende Bewertung der Empfehlungen und die Messung der Konsensstärke sind.

(8) Öffentliche Konsultation über AWMF-homepage vor Finalisierung der Leitlinie.

Die Früh-Diagnose von Nierenerkrankungen bei Kindern durch eine klare Leitlinie wird von den betroffenen Familien als sehr wichtiges „unmet medical need“ adressiert und hoch priorisiert. Deutschland konnte durch die nationale Leitlinie „Hämaturie Kind“ eine internationale Vorreiterrolle zur Verbesserung der Versorgung bei nierenkranken Kindern übernehmen.

Die Leitlinie „Hämaturie Kind“ betrat ein Stück Neuland: Unsere Leitlinie erweitert substantiell die Bedeutung der Urinanalyse bei Kindern bei der U8 im Sinne einer echten Vorsorgeuntersuchung auf chronische Nierenerkrankungen. Obwohl es sich „nur“ um eine Diagnostik-Leitlinie handelt, erforderte dieses Neuland und die Komplexität einen erhöhten Zeit- und Personalaufwand durch studienereifere Mitarbeiter. Der Diagnosepfad wurde demnach seit 2018 auf den Jahreskongressen der GPN öffentlich diskutiert. Die Kommentare der Mitglieder der GPN, DGfN und GfH wurden gesammelt und umgesetzt. Die Kommentierungen aus öffentlichen Konsultationsverfahren (Sitzungen der GPN vom 18.11.2023 und 10.1.2024) sind protokolliert.

5. Methodik

Die Leitliniengruppe setzte sich aus der Leitliniensteuergruppe, abstimmungsberechtigten Mandatsträger*Innen sowie weiteren nicht abstimmungsberechtigten, beratenden Experten*Innen unter direkter Beteiligung von Patientenvertreter*Innen zusammen (Tabelle 1 und Abbildung 1). Die Auswahl erfolgte entsprechend den Vorgaben der AWMF multiprofessionell, multidisziplinär und repräsentativ für die Adressaten der Leitlinie. Die Benennung der Mandatsträger*Innen erfolgte durch die jeweiligen Fachgesellschaften und Organisationen.

Abbildung 1: Logos der beteiligten Patientenvertretungen und Fachgesellschaften



Die Recherche erfolgte bis Ende 2021 zentral in Göttingen (unter Leitung Prof. Dr. Oliver Gross und Dr. Jan Böckhaus, MSc for Clinical Research & Translational Medicine). Eine weitere Aktualisierung der Recherche erfolgte unmittelbar vor Versenden der ersten Version des Leitlinien-Entwurfs 1/2023. Die Bewertung der Literatur erfolgte von November bis Dezember 2022 bzw. April bis Juni 2023 durch Prof. Dr. Oliver Gross, PD Dr. Kay Latta, unterstützt durch Dr. Jan Böckhaus und Frau Angela Borisch. Die Bewertung erfolgte anhand der vorab definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien und anhand von Oxford 2011. Die aus der systematischen Literaturrecherche stammende Literatur wurde themenbezogen um weitere Literaturangaben ergänzt, um einzelne Aussagen der Leitlinie entsprechend gängiger wissenschaftlicher Praxis mit aussagekräftigen Quellen zu belegen. Diese Quellen hatten keinen Einfluss auf die Evidenzbewertung der Empfehlungen.

Zur einfacheren Lesbarkeit wurde das Oxford Level 1 und 1-2 als „hoch“ und das Oxford Level 2 und 2-3 und 3 als „moderat“ bezeichnet. Das Oxford Level 3-4 und 4 wurde als „sehr niedrig“ bezeichnet. Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Entsprechend dem Oxford-System konnten Qualitätsdefizite der Studie oder Aspekte der Datenqualität (Konsistenz, Präzision, Effektstärken) zur Herab- und Heraufstufung der Evidenzlevel führen. In einem letzten Schritt wurden entsprechend alle als „relevant“ eingestufte Studien bzw. Publikationen methodisch und inhaltlich kurz zusammengefasst und von den Leitern der Leitliniengruppe

nach dem Evidenzlevel nach Oxford 2011 eingestuft (Tabelle 10 des Leitlinienreports). Nachfolgend wurde die Literatur samt Einstufung allen Mitgliedern der Leitliniengruppe vor dem Konsensustreffen zur Erleichterung der Konsensusfindung und Einstufung zugesandt (Tabelle 11 des Leitlinienreports).

Zu Beginn der Planung der systematischen Literaturrecherche wurden klinisch relevante Fragestellungen formuliert, um die Suche und damit auch die Leitlinie auf einen sinnvollen und bearbeitbaren Rahmen einschränken zu können. Die klinisch relevanten Fragestellungen waren seit 2018 in Abständen von jeweils 6 Monaten in allen Studiensitzungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie offiziell diskutiert und protokolliert worden und wurden bereits in den GBA-Antrag von 2020 aufgenommen. Die abschließende Beschlussfassung erfolgte durch die repräsentative Leitliniengruppe auf der konstituierenden Leitliniensitzung in Göttingen.

Aus den Fragestellungen wurden im nächsten Schritt geeignete Suchbegriffe extrahiert. Um die relevante Literatur auffinden zu können, sind eine sinnvolle Auswahl und Kombination von Suchbegriffen unerlässlich. Da eine Literaturrecherche, insbesondere für Leitlinien, einen hohen Anspruch an Vollständigkeit hat, wurden zunächst die Komponenten der Leitlinie allgemein und auch der Fragestellungen betrachtet. Aus diesen wurden die dargestellten Suchbegriffe extrahiert. Die Begriffe bzw. Aspekte wurden bei der Suche mit den Booleschen Operatoren OR und AND verknüpft.

Darüber hinaus gibt es bei einer Literaturrecherche limitierende Faktoren, welche die Trefferanzahl reduzieren. Es kann zwischen selbst gewählten und gegebenen Limitationen unterschieden werden. Eine gegebene Limitation ist die Publikationssprache, es wird nach englisch- und deutschsprachiger Literatur gesucht. Der Publikationszeitraum wurde in Anbetracht der angestrebten Vollständigkeit nicht beschränkt.

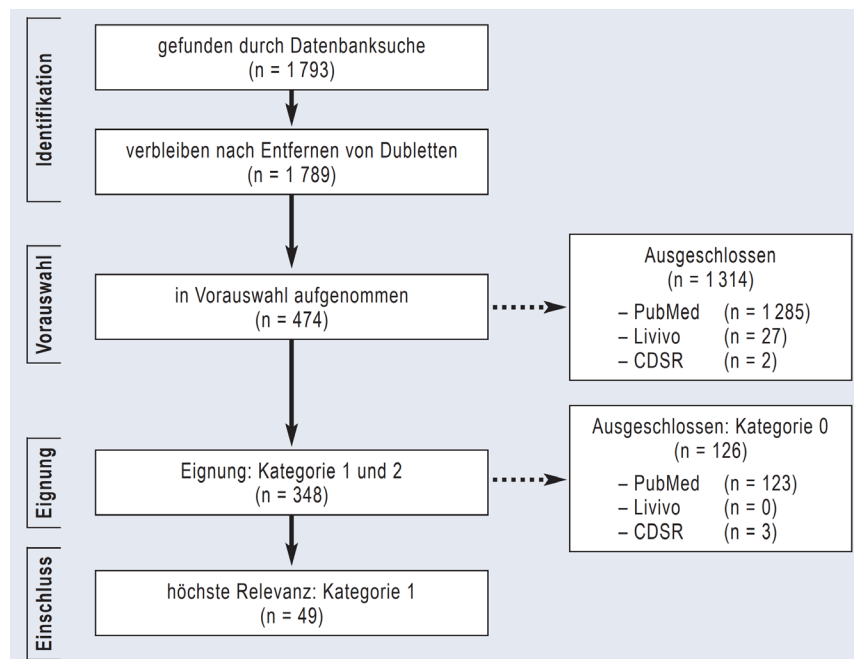
Neben den Operatoren OR und AND wurde das Trunkierungszeichen * zur Abdeckung mehrerer Endungen hinzugezogen. Da eine Literaturrecherche zusätzlich zum Anspruch an Vollständigkeit auch einen Anspruch an Genauigkeit stellt, wurde zur Konzentration auf relevante Literaturstellen das Feldkürzel [tiab] angehängt. Dies sorgt dafür, dass der gesuchte Begriff im Titel oder Abstract zu finden sein muss. Um die zunächst hohe Trefferzahl weiter systematisch zu reduzieren, wurde der Operator NOT hinzugezogen. Er wurde verwendet, um Publikationen bezüglich des Aspektes Infektion auszuschließen,

welcher für die Leitlinie thematisch nicht relevant ist. Die Suche limitiert sich hinsichtlich der Publikationssprache, weshalb die Suchfilter Englisch und Deutsch angewendet wurden. Bei der Literaturrecherche gab es keinen Anspruch an einen bestimmten Studientyp, lediglich reine Case Reports werden von Beginn an ausgeschlossen.

Zusammenfassung:

Zur Fokussierung der systematischen Literaturrecherche wurden klinisch relevante Fragestellungen formuliert und in Studiensitzungen der GPN diskutiert. Die systematische Literaturrecherche erfolgte in Pubmed, der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) und Livivo in englisch- und deutschsprachiger Literatur bis Januar 2023 (Abbildung 2). Reine Case Reports, Publikationen mit dem thematischen Schwerpunkt „Infektion“ und Publikationen ohne Bezug auf die vorab definierten Fragestellungen wurden ausgeschlossen, weshalb 1.314 der durch systematische Literaturrecherche gefundenen 1.789 Literaturstellen ausgeschlossen wurden. Die übrigen 474 Publikationen wurde in einem mehrstufigen Verfahren methodisch und inhaltlich zusammengefasst und von den Leitern der Leitliniengruppe nach dem Evidenzlevel nach Oxford 2011 eingestuft. Nachfolgend wurde die Literatur samt Einstufung und methodischer und inhaltlicher Kurzzusammenfassung allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Die Mitglieder legten über das AWMF-Portal eine Erklärung Ihrer Interessen ab.

Abbildung 2: Fluss-Diagramm der bibliografischen Datenbanksuche (Aufbau der Suchstrategie)



6. Projektergebnisse

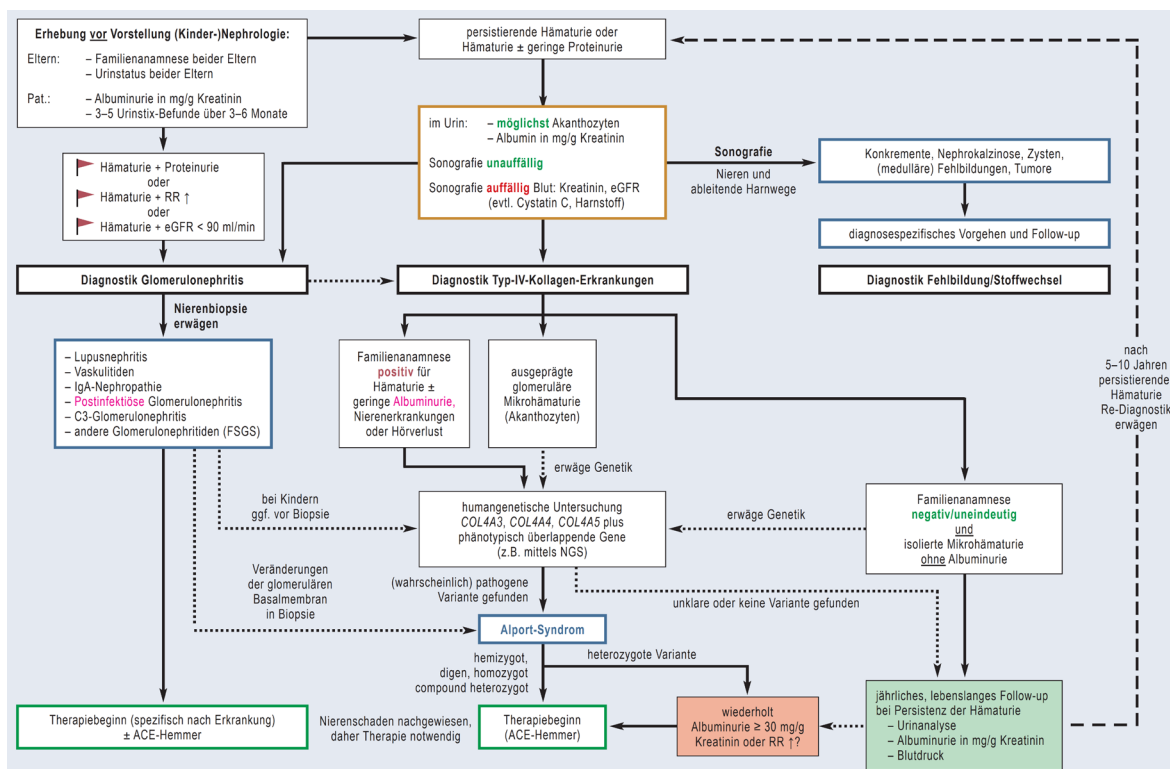
Bei jungen Patient*innen sind chronische Nierenerkrankungen mit einer Prävalenz um ein Prozent selten und werden oft zu spät erkannt. Das Früh-Warnzeichen für Nierenerkrankungen ist die (glomeruläre) Mikrohämaturie, weshalb der Urin bei Kindern z.B. bei der U8 gescreent wird. Darüber hinaus gehende, anlasslose Screenings gibt es bei Kindern und jungen Erwachsenen nicht. Nachfolgend wird deutlich werden, wie sinnvoll dieses anlasslose Screening auf Nierenerkrankungen ist – wenn es gemäß der neuen Leitlinie genutzt wird. Die Herausforderung für Ärzt*innen liegt darin, die jungen Patient*innen mit einer potentiell gefährlichen Nierenerkrankung ressourcen- und kosteneffektiv zu identifizieren, ohne Kind und Eltern durch eine inadäquate Diagnostik zu verunsichern oder zu belasten. Damit eröffnet sich die Chance, ein terminales Nierenversagen durch eine frühe Diagnose und Therapie zu verzögern oder ganz zu verhindern. Zunächst erfolgen zwei grundlegende Begriffsbestimmungen:

(1) Mikrohämaturie: die labormedizinische Definition ist >8 Erythrozyten/ μl (7). Der Urin-Teststreifen unterscheidet nicht zwischen Hämaturie und einer Hämoglobinurie, daher sollte ein persistierender positiver Befund immer mikroskopiert werden. Im Urinsediment spricht man ab ≥ 3 Erythrozyten pro Gesichtsfeld (400-fache Vergrößerung) von einer

Mikrohämaturie (4, 7-12). Im Sinne der Praxistauglichkeit reicht für die Diagnose „Mikrohämaturie“ der positive Urinstreifenbefund aus bei einer „Normgrenze“ von 5-10 Erythrozyten/ μ l.

(2) Akanthozyt: ein Akanthozyt ist eine pathologische Formvariante des Erythrozyten mit blasenartigen Ausstülpungen im Urin. Bei Schäden der Nierenkörperchen dringt der Erythrozyt durch Mikro-Einrisse der glomerulären Basalmembran und wird dabei zum Akanthozyt deformiert.

Abbildung 3: Workflow zur Abklärung der Mikrohämaturie



Eine Makro-Hämaturie (eine mit dem bloßen Auge sichtbare Blutbeimengung im Urin), der kein Harnwegsinfektion zugrunde liegt, ist aus Sicht aller Leitlinien-Experten immer auffällig und soll daher zeitnah fachärztlich abgeklärt werden. Besteht zur Mikrohämaturie zusätzlich eine Proteinurie, ein erhöhter Blutdruck, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder lassen sich $\geq 5\%$ Akanthozyten Im Urin nachweisen, soll dies grundsätzlich zeitnah kindernephrologisch (bzw. bei Erwachsenen nephrologisch) abgeklärt werden.

Wann ist die Mikrohämaturie persistierend?

Die im Urin-Stix persistierende Mikrohämaturie ist der Grundpfeiler für die Frühdiagnose von chronischen Nierenerkrankungen. Schon der isolierte Befund „persistierende

Mikrohämaturie“ reicht als Früherkennungszeichen aus, um bei über 10% der Betroffenen eine genetische Ursache der Mikrohämaturie zu finden. Dies beinhaltet das Risiko, eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln. Die Persistenz einer Mikrohämaturie bei jungen Patient*innen soll daher grundsätzlich mehrfach und in einem Abstand von mehreren Wochen bis Monaten überprüft werden. Die Persistenz einer Mikrohämaturie weist mit hoher Evidenz auf ein Risiko der Progression einer Nierenerkrankung hin. Bewährt hat sich z.B. die Kontrolle per Urin-Stix 3 bis 5-malig im Verlauf von 3 bis 6 Monaten. Um von einer Persistenz zu sprechen, sollte die Mehrzahl der Urin-Stixe bezüglich Mikrohämaturie positiv sein (z.B. 2 von 3). Auch hier ist zu beachten, dass zusätzlichen Faktoren wie eine Proteinurie, ein erhöhter Blutdruck, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder $\geq 5\%$ Akanthozyten im Urin immer eine zeitnahe (kinder-)nephrologische Abklärung erfolgen soll.

Bei einer isolierten Mikrohämaturie ist im Expertenkonsens somit die Persistenz der Hämaturie der wegweisende Faktor für die Einordnung der pathologischen Relevanz und der Notwendigkeit einer weiteren nephrologischen Abklärung. Bei einer persistierenden Mikrohämaturie sollen die Akanthozyten im Urin-Sediment bestimmt werden, auch wenn die Qualität der Evidenz hierfür nur moderat ist: der Nachweis von $>10\%$ Akanthozyten im Urin-Sediment weist mit 98% Spezifität (Sensitivität 52%) auf eine glomeruläre Erkrankung hin. Mangels geeignet programmierter Erkennungs-Software identifizieren jedoch viele automatisierte Labore Akanthozyten im Urinsediment nicht richtig, weshalb man sich im Zweifelsfall nicht auf diese Erkennungs-Software, sondern auf die manuelle Beurteilung durch den technischen Assistent*in oder den Arzt oder Ärztin verlassen sollte.

Bei einer persistierenden Mikrohämaturie sollte zusätzlich im Spontanurin eine ggf. vorhandene Proteinurie samt Albuminurie quantitativ im Verhältnis zur Kreatininausscheidung nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Diese Differenzierung ist mit hoher Evidenzqualität richtungsweisend für die weitere Diagnostik, dient der Unterscheidung zwischen einem tubulären, einem glomerulären oder einem gemischt tubulär- glomerulären Nierenschaden und ist damit wegweisend für die Einstufung der Dringlichkeit weiterer Untersuchungen.

Bildgebung der Wahl bei Mikrohämaturie: die Sonographie

Als Bildgebung der Wahl gilt mit hoher Qualität der Evidenz die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege. Die Sonographie kann sehr gut Fehlbildungen, Steinleiden und

angeborene Anomalien der Nieren und des Urogenitaltrakts (CAKUT) erkennen. Die Sonographie bietet ohne Strahlenbelastung und mit dem geringsten Aufwand (und geringer Belastung für Patient*in und Familien) bei der Differentialdiagnostik von Nierenerkrankungen den höchsten Informationsgewinn. Eine erweiterte radiologische bildgebende Diagnostik wird gemäß der Leitlinie im starken Konsens erst dann empfohlen, wenn alle alternativen Möglichkeiten der Diagnostik einschließlich hochqualifizierter Sonographie als nicht wegweisend ausgeschöpft sind. Ebenso empfehlen die Experten im starken Konsens mit moderater Evidenzlage, dass eine Zystoskopie bei jungen Patient*innen zur Abklärung einer isolierten Hämaturie nicht indiziert ist. Eine invasive urologische Diagnostik wie eine Zystoskopie wird erst dann vorgeschlagen, wenn die Sonographie diesbezüglich weiter abzuklärende Auffälligkeiten der Blase zeigt und alle alternativen Möglichkeiten der Diagnostik als nicht wegweisend ausgeschöpft sind.

Wann ist eine weitere fachärztlichen Abklärung notwendig?

Liegt eine persistierende Mikrohämaturie vor, sollte vor der (kinder-)nephrologischen Vorstellung die Familienanamnese und ein Urinstatus beider Eltern sowie beim Kind die Albuminurie in mg/g Kreatinin erhoben und die Urinstix-Befunde übermittelt werden. Eine Makro-Hämaturie ohne Harnwegsinfektion oder eine Mikrohämaturie mit Proteinurie, einem erhöhten Blutdruck, einer eingeschränkten Nierenfunktion oder mit $\geq 5\%$ Akanthozyten, sollte grundsätzlich zeitnah kindernephrologisch (bzw. bei Erwachsenen nephrologisch) abgeklärt werden. Zur fachärztlichen Abklärung einer persistierenden Mikrohämaturie sollte eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt werden, im Urin Akanthozyten, Albumin in mg/g Kreatinin, Kreatinin und ggf. IgG und κ 1-Mikroglobulin bestimmt werden, und im Blut Cystatin C, Kreatinin, eGFR und Harnstoff. Bei Kindern sollte aufgrund der Invasivität diese Blutabnahme erst bei klarem Verdacht auf eine chronische Nierenfunktionsstörung erfolgen.

Die Sonographie ergänzt um die Urin- und Blutwerte ermöglicht mit moderater Evidenz in den meisten Fällen eine engere Abgrenzung der Differentialdiagnosen und ermöglicht eine Entscheidung, ob und ggf. welche weiteren ergänzenden Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

Während der Spontanurin zur primären Abklärung der meisten anderen Nierenerkrankungen ausreicht, ist bei Verdacht auf Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose

mit hoher Evidenz eine metabolische Abklärung durchzuführen. Diesbezüglich wird auf die S2k Urolithiasis-Leitlinie (AWMF 043-025) verwiesen.

Wann sollte zur Diagnosesicherung eine Nierenbiopsie erfolgen, wann eine molekulargenetische Untersuchung?

Die Nierenbiopsie dient in vielen Fällen der Diagnosesicherung, Prognoseabschätzung und ggf. Therapieentscheidung einer Lupusnephritis, von Vaskulitiden, C3-Glomerulonephritis, IgA-Nephropathie oder anderen Glomerulonephritiden. Zur fachärztlichen Abklärung von Nierenerkrankungen bei jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie wird daher bei klinischem Hinweis auf eine floride glomeruläre Erkrankung (z.B. Hypertonie, Proteinurie und/oder eingeschränkter Nierenfunktion) nach Bestimmung von Albumin im Serum, Komplement C3 und C4, ANA, dsDNA, ANCA, und zusätzlichen Symptomen (Proteinurie, Hypertonie, reduzierte eGFR) eine molekulargenetische Diagnostik und/ oder eine Nierenbiopsie empfohlen. Bei Kindern ohne Proteinurie, ohne Hypertonie und ohne reduzierte eGFR soll eine Nierenbiopsie erst nach Durchführung einer molekulargenetischen Diagnostik erwogen werden: Im Ausland werden hierbei altersabhängig „genetics first approaches“ genutzt, also vorrangig die genetische Abklärung vor einer Nierenbiopsie durchgeführt. Hierbei sollte allerdings dringend die Dynamik und Schwere der Symptome beachtet werden. Bei isolierter persistierender Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs wird sowohl bei Kindern als auch jungen Erwachsenen im starken Konsens und hoher Evidenz empfohlen, eine hochqualitative molekulargenetische Untersuchung durchzuführen.

Die Mikrohämaturie als Frühwarnzeichen beim Alport-Syndrom

Die häufigste glomeruläre Nierenerkrankung im Kindesalter und jungem Erwachsenenalter ist die hereditäre Typ IV Kollagen-Erkrankung Alport-Syndrom. Daher sollte bei persistierender Mikrohämaturie die Familienanamnese bezüglich Nierenerkrankungen erhoben und Umgebungs-Untersuchungen der (erstgradigen) Verwandten veranlasst werden. Die Mikrohämaturie ist den engen Verwandten oft nicht bewusst. Eine familiäre Mikrohämaturie und/oder eine positive Familienanamnese bzgl. Nierenerkrankungen ist neben Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen eines von vier Diagnosekriterien bei Typ IV Kollagen-Erkrankungen und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose. Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen (Lenticonus anterior/posterior, Maculaflecken und Netzhautverdünnung) gehören zu den klinischen

Diagnosekriterien bei Typ IV Kollagen Erkrankungen, die sich oft in den ersten zwei Lebensdekaden entwickeln. Jedes der Symptome erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Typ IV Kollagen Erkrankung – Alport-Syndrom“. Eine frühzeitige Hörgeräte- oder Brillenversorgung wird hierbei erforderlich. Zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit persistierender Mikrohämaturie ist es daher mit hoher Evidenzqualität zu empfehlen, ergänzende HNO-ärztliche und augenärztliche Untersuchungen durchzuführen und ggf. alle 3 Jahre zu wiederholen.

Präzisionsmedizin in der Nephrologie: molekulargenetische Diagnostik

Bei jungen Patient*innen mit fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) sollte mit hoher Evidenzqualität grundsätzlich eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden, da sich Prognose und Therapie sowie die Prognose nach einer Nierentransplantation zwischen nicht-genetischen und genetischen FSGS-Formen grundlegend unterscheiden. Bei Kindern und jungen Erwachsenen sind die häufigste Ursache einer persistierenden Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs Typ IV Kollagen-Erkrankungen (COL4A3, COL4A4, COL4A5 Gene). Hier ist die genetische Diagnostik der Goldstandard, sie erlaubt auch die Abschätzung des Therapieansprechens und der Prognose (hohe Evidenz).

Ärztliche Fürsorge für Familien mit chronischer Nierenerkrankung

Aufgrund der Unsicherheit und Angst der Patient*innen bzw. ihrer Angehörigen im Rahmen der Abklärung einer Mikrohämaturie kann ein großer Leidensdruck entstehen. Spätestens bei der Diagnose einer chronischen Nierenkrankheit kann dies mit Verunsicherung, reduziertem Selbstbewusstsein der Betroffenen und eingeschränkter Lebensqualität einhergehen. Die supportive Therapie und Selbsthilfe-Organisationen helfen bei vielen Problemen und verbessern die Behandlungsqualität und Compliance bei der oft lebenslangen multi-modalen Therapie. Zur Krankheits- und Alltagsbewältigung sollte daher auf Selbsthilfeorganisationen aktiv hingewiesen und Kontakte angebahnt werden. Des Weiteren sollten Patient*innen bzw. ihren Angehörigen zur Bewältigung von Diagnose und Krankheit eine psychosoziale Betreuung angeboten werden.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Auswirkungen der neuen Leitlinie

Insbesondere aus Sicht der Kinder- und Jugendmedizin und der Patientenvertreter war es neben der Früherkennung chronischer Erkrankungen wichtig, dass durch diese Leitlinie eine Überdiagnostik wie CT, MRT oder Zystoskopie vermieden wird.

Laut Bundesverband Niere e.V. geben Versorgungspfade zur frühen Erkennung und Therapie der Nierenerkrankung Mediziner*innen Sicherheit und binden die Betroffenen bzw. ihre Eltern z.B. durch zielgruppenadäquate Informationen in den Therapieverlauf ein und stärken somit eine gemeinsame Entscheidungsfindung.

Entsprechend bietet diese neue S3-Leitlinie durch die Implementierung von alltagstauglichen Handlungspfaden die Chance, bei vielen jungen Patient*innen ein Nierenversagen durch Früh-Diagnose und Behandlung hinauszuzögern. Der frühe Einsatz des Urin-Stix ist ressourcenschonend, wirtschaftlich und mit der Hoffnung auf eine Verbesserung der Prognose verbunden.

Weiterer Forschungsbedarf

Wichtige Forschungsfragen umfassen, wie Akanthozyten entstehen und wie dieser Prozeß als Frühwarnzeichen am besten zu erfassen ist. Gibt es medikamentöse, Kraftsport-, Infekt- oder Nahrungs-getriggerte Ursachen, die zu einer Akanthozyturie führen? Wann und wie oft sind die Befunde aus der Pädiatrie im Langzeitverlauf benigne, wie häufig maligne im Sinne einer chronischen Nierenerkrankung?

Bisher wurde der Effekt von psychischen und sozialen Interventionen bei Mikrohämaturie bzw. deren zugrundeliegenden Erkrankungen (z.B. Alport Syndrom, IgA-Nephritis) in Studien nicht untersucht. Aufgrund der Unsicherheit und Angst der Patient*innen besteht ein großer Leidensdruck. Die schlechtere Compliance und Outcome sind daher ein medizinisches Problem bei der Langzeit-Betreuung von Kindern und jungen Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung.

Vom Bundesverband Niere e.V. wird daher eine Studie mit einer definierter Patientengruppe (z.B. CKD-Stadium 2-3) mit psychosozialer Intervention und ohne Intervention mit Dokumentation des Ergebnisses vorgeschlagen.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Unsere Arbeit erbrachte eine allgemein gültige nationale S3-Leitlinie, die 2/2024 im starken Konsens aller 12 Fachgesellschaften und Patientenverbände verabschiedet wurde. Die Leitlinie deckt justiziable Versorgungs-Fehler auf und schließt eine Lücke in der evidenzbasierten Versorgung.

Unter dem Akronym **KIDneys4Future** „Gestaltung von Versorgungspfaden und evidenzbasierte Verbesserung zur Frühdiagnose und Therapie von jungen Patienten mit Nierenerkrankungen“ wurde ein GBA-Versorgungsforschungsantrag (Themenfeld 8) zur Implementierung der S3-Leitlinie 166-005 „Abklärung der Mikro-Hämaturie“ in das deutsche Gesundheitssystem gestellt. Das Projekt zur Implementierung ist als nicht-randomisierte, kontrollierte Beobachtungsstudie aufgebaut, bei der zur Evaluation von **KIDneys4Future** zwei longitudinale Kohorten geschaffen werden sollen:

(A) Intervention/Proaktive Hilfe vs. (B) Keine Hilfe bei Implementierung der Leitlinie. Die Zuordnung zur Intervention erfolgt nach Einzugsgebiet. Die UMG bildet die „better care“ Kohorte (Intervention), das übrige Bundesgebiet die „care as usual“ Kontrolle.

Als Intervention bzw. Maßnahme bzw. Untersuchungsgegenstand sind Aufklärungsbögen, soziale Medien, Flyer, Patientenpass, standardisierte Versorgung, Patient Reported Outcome, Zeit vom ersten Symptom bis zur (I) Diagnose bzw. (II) Therapie, und Funktion von Niere vorgesehen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Nach Evaluation wird die S3-Leitlinie auf den Seiten des AWMF publiziert.

Die Ergebnisse wurden in Deutsch im Deutschen Ärzteblatt (Auflage fast 400.000 Stück) publiziert (doi: 10.3238/arztebl.m2024.0070). Der englischen Titel lautet:

Clinical Practice Guideline: Microhematuria in Children and Young Adults—Evaluation for the Early Detection of Kidney Disease.

Latta K, Boeckhaus J, Weinreich I, Borisch A, Müller D, Gross O.

Dtsch Arztebl Int. 2024 Jul 12; (Forthcoming):arztebl.m2024.0070. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0070. Online ahead of print.

Zusammen mit dem Präsidenten der GPN, Prof. Dr. L.T. Weber, sind nachfolgend mehrere deutschsprachige Publikationen in Zeitschriften für Kinder- und Jugendmedizin noch für 2024 geplant.

Eine Anfrage zwecks Publikation an die führende internationale kindernephrologische Zeitschrift, *Pediatric Nephrology*, ist erfolgt.

10. Literaturverzeichnis

Zur besseren Verständlichkeit wurde komplett auf die Angabe von Literaturzitaten verzichtet, da alle Literaturstellen in der Leitlinie und im Leitlinienreport nachzulesen sind (siehe 11. Anhang).

11. Anhang

Anhang 1: Leitlinie

Anhang 2: Patientenversion der Leitlinie

Anhang 3: Leitlinienreport

12. Anlagen

Keine Anlagen.