

Pädiatrische Nephrologie

VNR: 276060202321100006

PD Dr. med. habil. Kay Latta

Ein Abkürzungsverzeichnis findet sich auf S. 441.

Circa 1.000 Kinder leben in Deutschland ohne eigene Nierenfunktion. Im Idealfall sind sie mit einem gut funktionierenden Nierentransplantat versorgt [1]. Wegen des bestehenden Organmangels sehen wir pädiatrische Nephrologen seit einigen Jahren, dass der Anteil der an der Dialyse wartenden Kinder und Jugendlichen stetig wächst. Auch im Kindesalter ist die chronische Niereninsuffizienz eine oft still voranschreitende Problematik. Die Auswirkungen sind dennoch gravierend, betreffen die gesamte Entwicklung und Lebensprognose des Kindes. Daher ist ein frühes Erkennen und Behandeln des Problems von herausragender Bedeutung. Das Spektrum der Ursachen kindlicher Nierenerkrankungen ist weit. Kindernephrologen behandeln häufig seltene Erkrankungen. Inzwischen ist völlig klar, dass nicht nur Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter das Risiko, eine chronische Nierenerkrankung im Erwachsenenalter zu entwickeln, erheblich erhöhen, sondern bereits pränatale Faktoren. Auch genetische Veränderungen können ihre klinischen Probleme durchaus erst im Erwachsenenalter zeigen, so dass kein Patient zu alt ist, um eine Anamnese zu erheben, die bis zur Geburt zurückreicht und Familienvorerkrankungen klärt.

Abklärung einer Nierenerkrankung

Eine kindernephrologische Abklärung des Patienten schließt eine Anamnese, inklusive einer nephro-urologischen Familienanamnese, eine klinische Untersuchung mit Erhebung der anthropometrischen Daten und des Blutdrucks ein. Beim Blutdruck ist zu beachten, dass Normwerte mit größen- und geschlechtsadaptierten Perzentilen existieren – die Tabelle 1 dazu findet sich online zu diesem Artikel eingestellt. Der QR-Code führt direkt dahin. Bei Verdacht auf eine



Foto: Bürgerhospital und Clementine Kinderhospital

Die Sonographie ist das wichtigste Bildgebungsverfahren in der Kindernephrologie.

Hypertonie ist die Langzeitblutdruckmessung Standard. Ist diese aufgrund der sehr kleinen Patienten nicht möglich, muss ein Profil mit einem oszillometrischen Gerät gegebenenfalls unter stationären Bedingungen erhoben werden. Bei den laborchemischen Untersuchungen ist stets zu beachten, dass sich viele Normwerte über das Alter ändern. Bezogen auf die Körperoberfläche hat ein Neugeborenes nur etwa ein Drittel der normalen Nierenfunktion eines älteren Kindes oder Erwachsenen. Erst mit einem Jahr ist die Nierenfunktion nachgereift. Wegen niedrigerer Muskelmasse sind aber Serumkreatininwerte bis zur Pubertät erheblich niedriger als bei Erwachsenen.¹ Für eine Bestimmung der eGFR (z. B. nach Hoek) ist das Cystatin C der zuverlässigste Einzelparameter. Bei der Urinuntersuchung ist meist der Spontanurin ausreichend. Die Bestimmung von Albumin und α_1 -Mikroglobulin je Gramm Kreatinin zur Quantifizierung der Proteinurie und zur Differenzierung, ob der Ursprung glomerulär oder tubulär, ist dringend empfohlen. Nur bei großen Proteinurien (> 3 g/l) und der Ab-

klärung der Nephrolithiasis hat der Sammelurin einen regelhaften Stellenwert. Das wichtigste Bildgebungsverfahren in der Kindernephrologie ist die Sonographie. Aufgrund der Größe der Patienten kann mit hochauflösenden Geräten und hochfrequenten Schallköpfen sowohl die Struktur der Nieren und Harnwege als auch die Durchblutung der Organe zuverlässig dargestellt werden. Die wesentlichen Ergänzungen der bildgebenden Diagnostik sind das radiologische oder sonographische Miktionszyturothrogramm zur Abklärung des vesicoureteralen Refluxes, wobei die Urethra sonographisch nicht abbildbar ist. Zur Objektivierung schwerer obstruktiven Uropathien benötigt man die ^{99m}Tc-MAG₃-Clearance. Eine MR-Urographie liefert wunderbar übersichtliche Bilder, addiert aber zur Diagnostik des erfahrenen Sonographen oft wenig zusätzliche Erkenntnisse. Gerade in den kritischen Bereichen von stenotischen Gefäßen oder Ureteren sowie von fehlmündenden Ureteren gelingt die absolut sichere präzise Darstellung kaum besser als mit der Hochleistungs-sonographie. Für unklare oder

¹ Das Serumkreatinin steigt mit dem Alter, aber die GFR-Messung korreliert mit der Körperlänge. Daher kann man mit der vereinfachten Schwartz-Formel rechnen. Schwartz-Formel: $Ccr = \frac{Länge (cm) * 0,413}{Serumkreatinin (mg/dl)}$

schwere glomeruläre Erkrankungen und Nierenfunktionseinschränkungen bleibt die Nierenbiopsie, beurteilt vom erfahrenen Nephrologen, oft unverzichtbar. Die Invasivität der Maßnahme mit Narkose und Blutungsrisiko beschränkt ihre Anwendung. Der Stellenwert für andere diagnostische Verfahren ist obsolet (i.v. Pyelographie) oder sehr beschränkt (Zystoskopie).

Chronische Nierenkrankheit

Die Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz sind im Kindesalter überwiegend angeborener Natur. Fehlbildungen der Nieren und Harnwege wie Hypodysplasien und obstruktive Uropathien (siehe unten) stehen insbesondere bei den ganz kleinen Kindern im Vordergrund [2]. Allerdings können mäßige, primäre Dysplasien auch erst im Erwachsenenalter Anlass zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion sein. In der Fachliteratur firmieren diese Erkrankungen unter dem Akronym CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

Eine unerkannte Nierenerkrankung beschleunigt den Verfall der Funktion. Unterhalb einer GFR von 60 ml/min/1,73 m² KOF ist die Entwicklung eines dialysepflichtigen Nierenversagens nur eine Frage der Zeit. Je jünger der Patient ist, desto intensiver müssen daher die Bemühungen sein, die bestehende Funktion zu erhalten und zu stabilisieren. Die Behandlung eines Bluthochdrucks und die Nephroprotektion bei relevanter Albuminurie mit einem ACE-Hemmer sind notwendige Maßnahmen neben dem Ausgleich anderer Störungen durch die mangelnde Nierenfunktion, z. B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Anämie, Vitaminmangel. Ein wesentliches pädiatrisches Problem in der Niereninsuffizienz ist die Störung des Längenwachstums, so dass dies der peniblen Beachtung und ggf. Therapie bedarf. Eine eiweißbeschränkte Diät ist im Kindesalter daher nicht statthaft [3].

Dialyse

Die dauerhafte Versorgung eines Kindes mit der Dialyse ist ab Geburt möglich [4, 5]. Limitierend ist das Geburtsgewicht. Unterhalb eines Gewichts von

2.500 g Körpergewicht sind die technischen Probleme so herausragend, dass man von einem mehr experimentellen Vorgehen sprechen muss. Bei einem reifgeborenen Kind ist die Peritonealdialyse definitiv auch als Dauerversorgung möglich, eine Transplantation ist ab einem Gewicht von 10 kg Körpergewicht machbar. Die speziellen Herausforderungen bei Säuglingen und Kleinkindern an der Dialyse liegen primär in der Relation des Flüssigkeitsumsatzes zum Körpergewicht, dem notwendigen raschen Wachstum des Körpers bei einer gleichzeitig bestehenden Inappetenz und Energieverwertungsstörung. Das nierenkranke Kind ist schlechter als ein gesundes, hat aber einen circa 30 % höheren Energiebedarf. Dazu steht man vor den gleichen Herausforderungen wie bei erwachsenen Patienten, weil Bluthochdruck, sekundärer Hyperparathyreoidismus und metabolische Azidose bestehen. Ziel der Behandlung ist es, eine so normale Entwicklung wie nur irgend möglich zu erreichen. Die Kinder sollen an allen normalen sozialen Aktivitäten teilnehmen können.

Ein hoher Anteil der Säuglinge und Kleinkinder mit Dialysebedarf hat weitere Organfehlbildungen. Liegen Fehlbildungen des ZNS, der Lunge, Herzfehler oder abdominelle Fehlbildungen vor, so kompliziert dies die Situation und verschlechtert die Prognose *quoad vitam* [5, 6]. Neben einer Anurie stellen diese herausragende Risikofaktoren für das Überleben dar. So liegt die Mortalität bis zum Erreichen des Schulalters für Säuglinge an der Dialyse bei bis zu 30 %. Dieses kontrastiert deutlich mit den Ergebnissen bei älteren Kindern. Dennoch bleibt bei allen die Lebenserwartung eingeschränkt.

Die Transplantation sollte stets das Ziel der Nierenersatztherapie sein. Gemäß der Daten des United States Renal Data Systems (USRDS) liegt die Lebenserwartung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–14 Jahren an der Dialyse bei ca. 23 Jahren. Wenn man sie transplantiert, liegt sie aber bei 60 Jahren (allg. Bevölkerung in den USA 70 Jahre) [7]. Nicht nur die Lebensqualität und die einfachere Handhabung der Behandlung nach der Transplantation sind im Vergleich zur Dialyse bestehend, sondern besonders der Zugewinn an Lebenszeit. Umso dramatischer ist der

Organmangel. Die Probleme und Akzeptanz der Lebendspende für die Kinder, die wir betreuen, führt dazu, dass die Kinder trotz eines Bonus auf der Eurotransplant-Warteliste häufig über fünf Jahre auf ein erstes Transplantat warten müssen.

Im Clementine Kinderhospital betreuen wir derzeit fünf Kinder mit Hämodialyse, von denen das kleinste 12 Kilogramm wiegt. 17 Kinder sind mit Peritonealdialyse (vier unter drei Jahren) und 25 Kinder und Jugendliche mit einem Nierentransplantat versorgt. Alle diese Patienten benötigen eine hochfrequente ambulante Betreuung, die im KfH-Nierenzentrum am Clementine Kinderhospital geleistet wird. Das einzige Transplantationszentrum (für Kindernieren) findet sich in Hessen in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität Marburg. Beide Kliniken bieten neben dem KfH-Kindernierenzentrum allgemeine kindernephrologische Sprechstunden und stellen damit praktisch die einzigen Anlaufstellen für nierenkranke Kinder und Jugendliche in Hessen dar.

Fehlbildungen der Nieren und Harnwege

Nierenhypodysplasien sind die häufigste Einzelursache der chronischen Nierenkrankheit bei Kindern. Malformationen des Urogenitaltraktes kommen familiär gehäuft mit einem großen Spektrum an beteiligten Genen vor.

Die Diagnose des oft oligosymptomatischen Problems ergibt sich neben den erhöhten Retentionsparametern am besten sonographisch. Die Nieren sind im Volumen zu klein und strukturell meist bei detaillierter Betrachtung auffällig. Begleitende Hydronephrosen sind zwar häufig, aber meist nicht der Kern des Problems. Bei der Frage der operativen Korrektur von Fehlbildungen sollte immer das Prinzip des „Primum non nocere“ gelten. Die meisten Hydronephrosen bedürfen keiner Korrektur [8, 9]. Bei Doppelniere sind Heminephrektomien auf Grund der entstehenden Wundfläche an der gesunden Anlage und einer konsekutiven Vernarbung möglichst zu vermeiden. Aus nephrologischer Sicht gilt: Jedes Nephron zählt.

Bei extremen Defiziten besteht schon ab Geburt eine Niereninsuffizienz und eine

Gedeihstörung. Manchmal fällt die Nierenkrankheit durch die mangelnde Längsentwicklung später auf. Eine ursächliche Therapie gibt es nicht, aber auch hier ist die Behandlung von Sekundärproblemen für die Entwicklung des Kindes essenziell und verzögert den Beginn der Dialyse.

LUTO

Das englische Akronym LUTO steht für lower urinary tract obstruction. Die häufigste Diagnose in diesem Spektrum sind die posterioren Urethralklappen. Bereits mit dieser Benennung beginnt die Problematik, da es sich in aller Regel nicht nur um

ein Segel in der Urethra handelt, mit dessen endoskopischer Resektion das Problem gelöst wird. Sondern es besteht vielmehr eine komplexe Blasenentleerungsstörung kombiniert mit einer Abflussstörung des oberen Harntraktes und einer meist ausgeprägten Nierendysplasie. Aufgrund der pränatalen Interventionen, die zunehmend häufiger durchgeführt werden, überleben Neugeborene mit schwersten Fehlbildungen. Daher ist dies die häufigste Grunderkrankung, aufgrund derer im ersten Lebensjahr die Dialyse eingeleitet werden muss. Praktisch kein Kind, das pränatal mit einem vesico-amnialen Shunt versorgt wurde, kann mit eigener

Nierenfunktion länger als zwei bis drei Jahre leben.

Zystennieren

Im Erwachsenenalter ist die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) die typische Ursache einer zystischen Nierenerkrankung. Im Kindesalter können wir zwar diese Diagnose ab Geburt in der Regel stellen, jedoch ist der Verlauf bis hin in das junge Erwachsenenalter meist unproblematisch. Eine Überwachung ist trotzdem erforderlich, weil bis zur Adoleszenz circa 10 % aller Jugendlichen mit einer ADPKD eine therapiepflichtige Hypertonie entwickeln [10]. Zahlreiche andere Formen zystischer Nierenerkrankungen beschäftigen allerdings die pädiatrischen Nephrologen. Neben der klassischen autosomal rezessiven Form mit ihrer oft schweren Leberbeteiligung und frühen Niereninsuffizienz sowie dem maximalen Hypertonus sind dies zystische Nierenerkrankungen wie die Nephronophthise, HNF1b-Mutationen und eine Vielzahl noch seltenerer Erkrankungen [11]. Insgesamt sind weit über hundert Gene bekannt, die zystische Nierenerkrankungen auslösen. Die genetische Diagnostik ist vor allem deswegen bedeutsam, weil sich die Prognose und potenzielle Beteiligung weiterer Organe erst aus dieser Diagnose ergibt.

Urolithiasis

Im Vergleich zum Erwachsenenalter ist das Steinleiden eher selten. Ein hoher Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen hat eine Stoffwechselstörung. Die häufigste Ursache eines rezidivierenden Steinleidens im Kindesalter ist die Cystinurie, die am schwersten verlaufende die primäre Hyperoxalurie. Beiden Erkrankungen ist zu eigen, dass sie im Laufe des Lebens in einem hohen Prozentsatz zu einer chronischen Nierenkrankheit führen. Bei der tubulären Störung Cystinurie sind die Ursache hierfür die rezidivierenden Stauungsereignisse und konsekutiven Interventionen, obwohl es keine intrarenalen Kristallablagerungen/Nephrokalzinose gibt [12]. Bei der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) bewirken die Stauungen und die in oligurischen Phasen auftretende Nephro-

Tabelle 2: Auswahl typischer tubulärer Erkrankungen

Erkrankung	Zahl der Typen	Ort der Tubulusstörung	Vererbungsmodus
Fanconi Syndrom	4	proximaler Tubulus	AR, AD
Fanconi Bickel Syndrom	1	proximaler Tubulus	AR
Cystinurie	2	proximaler Tubulus	AD
hypophosphatämische Rachitis	2	proximaler Tubulus	AR,X-D
Dent's disease/ Lowe Syndrom	2	proximaler Tubulus	X-R
Bartter Syndrom	6	Aufsteigende Henle-Schleife	AR, X-D, digen
Pseudohypoaldosteronismus	8	Sammelrohr od. distales Tubuluskonvolut	AR, AD
Gitelman Syndrom	1	distales Tubuluskonvolut	AR
HNF1-b	1	distales Tubuluskonvolut	AD
Distal Renal tubuläre Azidose	5	Sammelrohr	AR, AD
Renaler Diabetes insipidus	2	Sammelrohr	AR, AD, X-R
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion	2	Sammelrohr	AR, AD
Apparent mineralocorticoid excess	1	Sammelrohr	AR
Medikamententoxisch (Chemotherapie)		Meist proximaler Tubulus	–

Legende: AR = autosomal rezessiv; AD = autosomal dominant;
X-D = X-gebunden dominant; X-R = X-gebunden rezessiv;
digen = Mutationen in zwei krankheitsrelevanten Genen

kalzinose eine Schädigung der Nieren bis hin zur Dialysepflichtigkeit. In einer Oligurie – bei hochfieberhaftem Infekt, Dehydratationen oder ärztlich verordneter Nüchternheit – wird dann der Körper mit der Oxalsäure regelrecht intoxikiert, so dass es zu massiven Calcium-Oxalat-Ablagerungen kommt [13]. Erfreulicherweise gibt es mit Lumasiran mittels RNA-Interferenz eine Therapie, die die Oxalsäureproduktion reduziert [14]. Unter der regelmäßigen Applikation fällt bei fast allen Patienten die Oxalsäureausscheidung um 30 bis 50 %, so dass konservative Maßnahmen mit hoher Trinkmenge und der Gabe von Citrat die Nierenfunktion erhalten. Im Falle des Verlustes der Nierenfunktion hilft nur die Korrektur des Stoffwechselsedefektes mittels Lebertransplantation und simultaner Nierentransplantation.

Weitere metabolische Störungen wie Hyperkalziurie, Hyperurikosurie und Hypocitraturie bedürfen anderer therapeutischer Ansätze. Häufig ist die Analyse auch kleiner Konkremente (in einem geeigneten Labor) wegweisend für die Metaphylaxe.

Nephrotisches Syndrom

Das idiopathische nephrotische Syndrom kommt in allen Lebensaltern vor, ist aber im Kindesalter in vielen Fällen steroidensibel. Dies bedeutet, dass mit einer Prednison-Therapie in der Dosis von 60 mg/m² KOF innerhalb von vier Wochen eine Normalisierung der Eiweißausscheidung (Urinremission) erzeugt wird. Viele dieser Patienten haben zwar häufig Rezidive und damit aufgrund der hohen Steroidexposition einen schwierigen Verlauf, werden aber nicht niereninsuffizient.

Während der Patient nephrotisch ist, besteht ein erheblich erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse aller Art, ein akutes Nierenversagen und schwere bakterielle Infektionen (Peritonitis, Sepsis). Die Kunst liegt darin, die gefährlichen Rezidive mit möglichst wenig Immunsuppression zu vermeiden und die Steroidtoxizität zu minimieren [15]. In den ersten zehn Lebensjahren ist dieses die häufigste Form des nephrotischen Syndroms, während die komplizierteren steroidresistenten Formen ab der zweiten Lebensdekade eine höhere Prävalenz haben. Mindestens 30 % dieser Formen haben eine genetische

Abkürzungsverzeichnis	
ADPKD	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
C3	Faktor in der Komplementdiagnostik
CAKUT	congenital anomalies of the kidney and the urinary tract – diverse angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege
CCr	creatinine clearance – Kreatinin-Clearance
eGFR	estimated GFR, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ein Maß für die Nierenfunktion)
GPN	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IgA	Immunglobulin A, Antikörper
i.v.	intravenös
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V.
KOF	Körperoberfläche
LUTO	lower urinary tract obstruction – Obstruktion der unteren Harnwege
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin – Nierenzintigrafie mit MAG3 ist ein diagnostisches Verfahren in der Nuklearmedizin für die Nierenfunktionsprüfung
MR-Urographie	strahlungsfreie Magnetresonanz-Untersuchung von Niere und Harnleitern im MRT-Gerät
MRT	Magnetresonanztomographie
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
USRDS	United States Renal Data System
ZNS	Zentralnervensystem

Ursache. Es sind über 40 Gene bekannt, bei denen Mutationen Anlass zu Störungen der glomerulären Basalmembran oder ihres Aufhängungsapparates geben und ein nephrotisches Syndrom auslösen. Die Kenntnis dieser Ursachen ist natürlich von herausragender Bedeutung, weil bei genetisch bedingten Nephrosen typischerweise eine immunsuppressive Therapie nicht wirkt, sondern nur den Patienten gefährdet.

Glomerulonephritis

Glomerulonephritiden treten im Kindes- und Jugendalter deutlich seltener als bei Erwachsenen auf. Bis ins Grundschulalter kommen typischerweise zwei Formen vor. Zum einen ist es die postinfektiöse Glomerulonephritis im Zusammenhang mit einer Streptokokken Infektion. Eine klare

Diagnose ergibt sich jenseits der Anamnese und dem Nachweis der Streptokokken A-Infektion durch die Dokumentation der C3-Komplementerniedrigung in der akuten Phase. Insbesondere die mögliche Hypertonie bedarf hier der präzisen Beachtung.

Ein großer Teil der Kinder mit Purpura Schönlein-Henoch entwickeln eine Nierenbeteiligung. Solange diese mild ist und nur aus einer Mikrohämaturie besteht, ergibt sich kein Handlungsbedarf. Kommt es jedoch zu einer Glomerulonephritis mit den typischen Problemen Hypertonie, Nierenfunktionsstörung und/oder großer Proteinurie, so stellt sich die Frage der weitergehenden Diagnostik (Nierenbiopsie) und natürlich der geeigneten Therapie. Genau wie im Erwachsenenalter ist ab dem Jugendalter die IgA-Nephritis die häufigste Form der Glomerulonephritis.

Fälschlicherweise wird der IgA-Nephritis im Kindesalter häufig eine etwas bessere Prognose als im Erwachsenenalter zugeschrieben. Dieses lässt sich allerdings an Studien nicht verifizieren – die Erkrankung führt im jungen Erwachsenenalter doch in einem deutlichen Prozentsatz zu Nierenfunktionsstörungen. Alle anderen Formen der Glomerulonephritiden, inklusive der Lupusnephritis, sind selten und werden typischerweise durch die Nierenbiopsie diagnostiziert und so einer gezielten Therapie zugeführt.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Seit mehr als einem halben Jahrhundert kennen wir das HUS. Seit rund 30 Jahren wissen wir, dass enterohämorrhagische E. coli über das Shiga-Toxin das klassische, mit hämorrhagischer Diarrhoe assoziierte HUS auslösen und zu einem akuten Nierenversagen Anlass geben können. Unverändert ist diese Form des HUS die häufigste Ursache des akuten dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter außerhalb der Intensivmedizin und Behandlungen, die zu intensivmedizinischen Interventionen Anlass geben [16].

Schon lange ist bekannt, dass ein Teil der Patienten ein sogenanntes komplementassoziiertes HUS ohne Diarrhoe entwickelt. Pathophysiologisch ist inzwischen sehr detailliert geklärt, dass hier genetische Defekte der Komplementkaskade zugrunde liegen und deren unkontrollierte Aktivierung das HUS triggert. Mit den Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab gibt es nun die Möglichkeit, diesen Patienten ursächlich zu helfen und

die rezidivierenden HUS-Schübe zu unterbinden [17]. Damit ist es häufig möglich, bei diesen Patienten die Dialysepflichtigkeit zu verhindern. Der Preis dafür ist die notwendige regelmäßige Gabe der meist gut verträglichen Antikörper.

Familiäre Mikrohämaturie/ Alport Syndrom

Das klassische Alport-Syndrom wird X-chromosomal vererbt, und so sind 85 % der schwer Betroffenen männlichen Geschlechts. Die autosomal-rezessive Form ist deutlich seltener. Mit der Early-Protect-Alport-Studie hat die Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN) unter der Studienleitung von Prof. Dr. med. Oliver Gross gezeigt, dass eine ACE-Hemmer-Therapie (Ramipril 6 mg/m² KOF) die Progression des Alport-Syndroms signifikant verzögert und gleichzeitig auch im jungen Kindesalter sicher ist [18]. Leider handelt es sich hier um eine Off-Label-Therapie, da die EMA unverändert zurückhaltend ist, eine Zulassung zu befürworten. Dies ist ein klares Beispiel für die Probleme der Fortentwicklung von medikamentösen Therapien im Kindesalter.

Vielfach wird verkannt, dass 30 % der heterozygoten X-chromosomal betroffenen Frauen [19] und ein zweistelliger Prozentsatz der Heterozygoten mit einer autosomalen Mutation im COL 4A3- und COL 4A4-Gen im Laufe ihres Lebens zunächst eine Proteinurie und dann eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit entwickeln. Insofern hat sich über die Erkenntnis an großen Patientengruppen inzwischen bewährt, dass es keine einfache, gutartige familiäre Mikro-

hämaturie gibt. Begriffe wie dieser und der des Syndroms der dünnen Basalmembranen sollten nicht mehr verwendet werden. Alles muss unter dem Begriff des heterozygoten Alport-Syndroms bei entsprechenden Mutationen zusammengefasst werden. Denn alle diese Betroffenen benötigen lebenslang eine jährliche Kontrolle von Albumin und Kreatinin im Urin und bei Auftreten einer kontinuierlichen Albuminurie von über 30 mg/g Kreatinin eine ACE-Hemmer-Therapie. Diese früh begonnene Nephroprotektion sollte bei den meisten betroffenen Menschen zu einem lebenslangen Erhalt der Nierenfunktion führen [20].

Tubulopathien

Tubulopathien kommen sowohl als punktuelle Störungen der Tubulusfunktion als auch als globale Störungen im Sinne eines Toni-Debré-Fanconi-Syndroms vor. Primäre Fanconi-Syndrome sind selten, sekundäre Formen wie bei der infantilen nephropathischen Cystinose deutlich häufiger. Durch die seit Jahrzehnten verwendeten Cystin-depletierenden Therapien sehen wir die schweren Komplikationen der Cystinose nicht mehr oder erheblich später [21]. Leider zeigt sich, dass die Korrektur des Stoffwechselerkranktes oft nur unvollständig gelingt und ein Fortschreiten der renalen Schädigung bis hin zur Dialysepflichtigkeit häufig nicht lebenslang verhindert werden kann. Praktisch alle Tubulopathien sind sehr selten. Eine Auswahl der typischerweise in einer größeren Kinderneurologie vorkommenden Erkrankungen findet sich in Tabelle 2.

Die Bedeutung kindlicher Nierenerkrankungen für das Leben

Spätestens mit den Arbeiten von Ronit Calderon-Margalit et al. wurde klar, wie bedeutsam kindliche Nierenerkrankungen für das weitere Leben sind [22–26]. Es zeigt sich, dass quasi jegliche Nierenerkrankung im Kindesalter das Risiko, bis zum 50. Lebensjahr dialysepflichtig zu werden, um das Drei- bis Zehnfache erhöht. Dies gilt auch dann, wenn bei Vollendung des 18. Lebensjahres weder eine Hypertonie noch eine Nierenfunktionsstörung vorliegen. Ferner ist auch sehr

Multiple-Choice-Fragen

Die Multiple-Choice-Fragen zu dem Artikel „Pädiatrische Nephrologie“ von PD Dr. med. habil. Kay Latta finden Sie hier abgedruckt und im Portal (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Portal vom 25. Juni 2023 bis 24. Dezember 2023 mög-

lich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben des Autors sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

eindeutig, dass ehemalige Frühgeborene bereits im Kindesalter klassische Zeichen einer Hyperfiltration zeigen und gleichzeitig eine verminderte Zahl an Nephronen aufweisen. Dass dies insbesondere für Extremfrühgeborene gilt, ist nicht verwunderlich, da die Glomerulogenese in der 36. Schwangerschaftswoche oder spätestens zwölf Tage nach der Geburt bedingt durch den ansteigenden Sauerstoffpartialdruck endet. Besonders ausgeprägt ist diese Problematik bei small for gestational age Frühgeborenen. Hier ist ferner bekannt, dass die Hypertonierate bereits in jungen Jahren deutlich erhöht ist [27, 28]. Kindliche Episoden des akuten Nierenversagens, heutzutage mit dem englischen Begriff acute kidney injury belegt, hinterlassen dauerhafte Schäden an den Nieren. Dabei werden diese Episoden zwar häufig auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen beachtet, finden aber meist keinen Eingang in die Diagnosen bzw. werden als „passagerer Kreatininanstieg“ harmlos verbrämt. Vernarbungs-

prozesse schreiten auch nach dem Einwirken einer Noxe fort. Auch eine Adipositas oder eine unbehandelte Hypertonie können eine fokal und segmental sklerosierende Glomerulopathie auslösen.

Viele der vorgenannten Erkrankungen führen somit zu einer Proteinurie. Nur in Ausnahmefällen wie bei einer Cubilin-Genmutation [29] oder einer orthostatischen Proteinurie ist diese nach heutigem Wissen harmlos. Im Allgemeinen bewirkt die tubuläre Resorption des Albumins eine interstitielle Vernarbung mit Tubulusatrophie und konsekutivem Untergang von Nephronen. Dieser Verlust bedingt eine Hyperfiltration in den übrigen Nephronen und die fortschreitende Minderung der Nierenfunktion. Die Schwere und Summe dieser Ereignisse bestimmt die Prognose. Unter den unerkannten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter finden sich somit vielfach Ursachen, die im Kindesalter liegen oder schleichend progressive genetische Erkrankungen darstellen.

All dies unterstreicht nur, dass neben einer gesunden Lebensführung eine angemessene Diagnostik und Therapie von Nierenerkrankungen bei frühen Warnzeichen bedeutsam ist. Kinder mit dem Verdacht auf eine Nierenerkrankung sollten in einem spezialisierten Zentrum evaluiert werden.

PD Dr. med. habil. Kay Latta
 Ärztlicher Direktor
 des Bereichs Kinder-
 und Jugendmedizin
 der Bürgerhospital
 und Clementine Kin-
 derhospital



Frankfurt am Main
 E-Mail: k.latta@cckhf.de

Die Literaturhinweise finden sich in der Onlineausgabe, abrufbar über die Website www.laekh.de.

Multiple-Choice-Fragen: Pädiatrische Nephrologie

VNR: 2760602023211000006

(eine Antwort ist richtig)

1. Was ist kein essenzieller Anteil einer kinder- und jugendnephrologischen Untersuchung?

- 1) Eigen- und Familienanamnese
- 2) Länge und Gewicht
- 3) Urinuntersuchung
- 4) Blutdruckmessung
- 5) EKG

2. Welcher Satz ist für eine Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Kleinkindesalter richtig?

- 1) Sie erfolgt mit den typischen standardisierten Formeln (z. B. MDRD).
- 2) Sie kann über den Harnstoff erfolgen.
- 3) Sie benötigt unbedingt den Sammelurin.
- 4) Sie benötigt keine speziellen Normwerte.
- 5) Sie ist mit dem Cystatin C möglich.

3. Was ist kein typisches Bildgebungsverfahren in der pädiatrischen Nephrologie?

- 1) Sonographie
- 2) ^{99m}Tc -Mag₃-Clearance
- 3) Miktionszystourethrogramm
- 4) Intravenöses Pyelogramm
- 5) MR-Urographie

4. Welche Aussage zur chronischen Nierenerkrankung ist falsch?

- 1) Unter einer GFR von 60 ml/min ist die Lebenserwartung verringert.
- 2) Eine Albuminurie ist meist ein negativer Prädiktor für die zukünftige Nierenfunktion.
- 3) Eine isolierte Hämaturie ist ein negativer Prädiktor für die zukünftige Nierenfunktion.
- 4) Unabhängig vom Grad der GFR Einschränkung ist eine Normalisierung der Funktion fast immer möglich.
- 5) Eine Hypertonie beschleunigt den Abfall der GFR.

5. Welche Aussage zur Dialyse im Kindesalter ist falsch?

- 1) Die Peritonealdialyse ist das häufigste und beste Dialyseverfahren unterhalb eines Alters von sechs Jahren.
- 2) Zusätzliche Organfehlbildungen verschlechtern die Prognose.
- 3) Eine Nierentransplantation ist ab einem Körpergewicht von 5–6 kg, aber besser ab 10 kg möglich.
- 4) Eine starke Eiweißbeschränkung in der Ernährung ist hilfreich.
- 5) Die renale Anämie ist auf Grund der geringen Körpergröße eher unbedeutend.

6. Welche Aussage zum hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) ist falsch?

- 1) Ein HUS kann zum dialysepflichtigen Nierenversagen führen.
- 2) Das HUS ist die häufigste, nicht nosokomiale Ursache des akuten, dialyse-

pflichtigen Nierenversagens im Kindesalter.

- 3) Das klassische HUS wird durch Shiga-Toxin ausgelöst.
- 4) Das Komplement-assoziierte HUS entsteht durch eine genetische Komplementhemmung.
- 5) Das Komplement-assoziierte HUS kann mit Eculizumab erfolgreich behandelt werden.

7. Was ist keine häufige Ursache einer chronischen Nierenerkrankung im Kindes- und Jugendalter?

- 1) Nierenhypodysplasie
- 2) Posteriore Urethralklappen (LUTO)
- 3) Nephronophthie
- 4) Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung

5) Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung

8. Welche Aussage ist falsch?

- 1) Das klassische Alport Syndrom wird meist X-chromosomal vererbt.
- 2) Die gutartige familiäre Mikrohämaturie führt nie zur Dialyse.
- 3) Heterozygotie in den typischen Alport-Genen führt in einem bedeutsamen Anteil zur chronischen Nierenerkrankung.
- 4) Eine frühzeitige ACE-Hemmer Therapie verzögert das Auftreten einer Niereninsuffizienz beim Alport Syndrom um Jahre bis Jahrzehnte.
- 5) Gutartige familiäre Mikrohämaturie, heterozygoties Alport Syndrom und Syndrom der dünnen Basalmembranen sind verschiedene Bezeichnungen der gleichen Entität.

nen sind verschiedene Bezeichnungen der gleichen Entität.

9. Was ist keine Tubulopathie?

- 1) nephropathische Cystinose
- 2) Primäre Hyperoxalurie Typ 1
- 3) Cystinurie
- 4) Renale Glukosurie
- 5) Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

10. Was ist keine typische Komplikation des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms?

- 1) Thrombose bzw. Thrombosen
- 2) Peritonitis
- 3) akutes Nierenversagen
- 4) zerebraler Krampfanfall
- 5) Cushing Syndrom

Sechs Jahre Haft für korrupten Staatsanwalt

Schuldspruch wegen Bestechlichkeit in 86 Fällen

Jahrelang machte er sich einen Namen als größter Kämpfer gegen Korruption im Gesundheitswesen. Jetzt hat das Landgericht Frankfurt den früheren Oberstaatsanwalt Alexander Badle wegen Bestechlichkeit, Untreue und Steuerhinterziehung zu sechs Jahren Haft verurteilt.

Die Richter sprachen den 55-Jährigen der Bestechlichkeit in 86 Fällen für schuldig, der Untreue in 54 Fällen und der Steuerhinterziehung in neun Fällen. Badle hatte im Laufe der 22 Prozesstage gestanden, mehr als ein Jahrzehnt lang Schmiergelder kassiert zu haben. Angeklagt waren lediglich die nicht verjährten Taten aus dem Zeitraum zwischen 2015 und 2020. Der Anklage zufolge kassierte der einstige Oberstaatsanwalt in dieser Zeit Bestechungsgelder in Höhe von rund 350.000 Euro.

Mit seinem mitangeklagten Schulfreund Bernhard A. hatte der Spitzenjurist im Jahr 2005 die Firma „medi-transparent“ ins Leben gerufen, die medizinische Gutachter beschäftigte, um Machenschaften im Gesundheitswesen aufzudecken. Nach Auffassung des Gerichts kam Badle erst später auf den Gedanken, sich persönlich zu bereichern. Die Idee sei mit den hohen Gewinnen entstanden, die die Firma aufgrund der überbeurteilten Gutachten einstrich. Die hessische Justiz hatte dem Unternehmen unter Federführung Badles jährlich ein Auftragsvolumen von bis zu einer Million Euro erteilt.

Das kriminelle Treiben war im Juli 2020 aufgefliegen, Badle wurde an seinem Arbeitsplatz festgenommen. Die Ermittlungen angestoßen hatte seine frühere, inzwischen verstorbene Lebensgefährtin.

Nach einer zwischenzeitlichen Haftentlassung war der einstige Oberstaatsanwalt seit Januar 2022 in Untersuchungshaft. In seinem Schlusswort hatte der Angeklagte seine Taten bedauert und die volle Verantwortung eingeräumt. Neben der Haftstrafe kommen auf ihn nun auch Regressforderungen des Landes Hessen „in einem bislang höheren Millionenbetrag“ zu, wie es hieß.

Die Verteidigung des korrupten Oberstaatsanwalts hat gegen das Urteil des Landgerichts Revision eingelegt, die des verurteilten Geschäftspartners legte ebenfalls Rechtsmittel ein.

Jutta Rippegather

In der Ausgabe 10/2020, S. 547 hatten wir bereits über den Fall berichtet.



Foto: HÄVH

Christian Sommerbrodt

Christian Sommerbrodt neuer Vorsitzender des Hausärzterverbandes Hessen

Der Hausärzterverband Hessen (HÄVH) hat einen neuen Vorsitzenden: Die Delegierten des HÄVH wählten Christian Sommerbrodt in das Amt. Sein Vorgänger Armin Beck hatte nach acht Jahren seinen Rückzug angekündigt, nachdem er im vergangenen Jahr zum stellv. Vorsitzen-

den der KV Hessen gewählt worden war. Der Vorstand ernannte ihn jedoch zum Ehrenvorsitzenden.

Zum neuen Schatzmeister wurde Dr. med. Christoph Claus gewählt. Neu ins Vorstandsteam wurde außerdem Dr. med. Tobias Gehrke gewählt. (red)

Literatur zum Artikel:

Pädiatrische Nephrologie

von PD Dr. med. habil. Kay Latta

- [1] Frei U, H.-J. Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005 I 2006, Quasi-Niere GmbH; ISBN 3-9809996-2-9
- [2] Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 Mar;27(3):363-73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
- [3] Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children; *Lancet.* 1997 Apr 19; 349(9059):1117-23. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09260-4.
- [4] Bunchman TE. Infant dialysis: The future is now. *J Pediatr.* 2000 Jan;136(1):1-2. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90037-4. *J Pediatr* 2000;136:1-2.
- [5] Ledermann SE, Scanes ME, Fernando ON, Duffy PG, Madden SJ, Trompeter RS. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants *Pediatr.* 2000 Jan;136(1):24-9. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90044-1.
- [6] Elgendy MM, Othman HF, Mohamed MA, Matar RB, Aly H. Kidney replacement therapy in neonates: utilization trends and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2023 Mar;38(3):867-876. doi: 10.1007/s00467-022-05575-5.
- [7] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W, Ding S, Guo H, Kats A, Lamb K, Li S, Li S, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Weinhandl E, Xiong H, Yusuf A, Zau D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jan;61(1 Suppl 1):A7, e1-476. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031.
- [8] Herthelius M, Axelsson R, Lidfeldt KJ. Antenatally detected urinary tract dilatation: a 12-15-year follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2020 Nov;35(11):2129-2135. doi: 10.1007/s00467-020-04659-4.
- [9] Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatric Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05907-z>
- [10] Gimpel C, Bergmann C, Mekahli D. The wind of change in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2022 Mar;37(3):473-487. doi: 10.1007/s00467-021-04974-4.
- [11] Bergmann C. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Front Pediatr.* 2018 Feb 9;5:221. doi: 10.3389/fped.2017.00221. eCollection 2017.
- [12] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, Brignon P, Choquet C, Cochat P, Combe C, Conort P, Decramer S, Doré B, Dussol B, Essig M, Gaunez N, Joly D, Le Toquin-Bernard S, Méjean A, Meria P, Morin D, N'Guyen HV, Noël C, Normand M, Pietak M, Ronco P, Saussine C, Tsimaratos M, Friedlander G, Traxer O, Knebelmann B, Courbebaisse M; French Cystinuria Group. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 May 7;10(5):842-51. doi: 10.2215/CJN.06680714. Epub 2015 Feb 25.
- [13] Latta K, Brodehl J. Primary Hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr.* 1990 May;149(8):518-22. doi: 10.1007/BF01957682.
- [14] Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, Deschênes G, Shasha-Lavsky H, Salland JM, Van't Hoff WG, Fuster DG, Magen D, Mochhala SH, Schalk G, Simkova E, Groothoff JW, Sas DJ, Meliambro KA, Lu J, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gansner JM, McGregor TL, Lieske JC; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1216-1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712.
- [15] Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF, Jordans I, Kamrath C, Kemper MJ, Latta K, Müller D, Oh J, Tönshoff B, Weber S, Weber LT; German Society for Pediatric Nephrology. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol.* 2021 Oct;36(10):2971-2985. doi: 10.1007/s00467-021-05135-3. Epub 2021 Jun 6.
- [16] Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2022 Nov 12;400(10364):1722-1740. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8. Epub 2022 Oct 19.

- [17] Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Sousan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2169–81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
- [18] Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Zappel H, Hoyer P, Staude H, König S, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Hoecker B, Ehren R, Lerch C, Kashtan CE, Harden M, Boeckhaus J, Friede T; German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PROTECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020 Jun;97(6):1275–1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32299679
- [19] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Dahan K, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schröder C, Sanak M, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a „European Community Alport Syndrome Concerted Action“ study. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2603–10. doi: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74.
- [20] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020. *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):711–719. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6.
- [21] Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan;28(1):51–9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5
- [22] Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, Skorecki K, Vivante A. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):428–438. doi: 10.1056/NEJMoa1700993.
- [23] Calderon-Margalit R, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, Verhovsky G, Keinan-Boker L, Skorecki K, Twig G, Vivante A. Childhood Cancer and the Risk of ESKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):495–501. doi: 10.1681/ASN.2020071002.
- [24] Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Gruber N, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, Keinan-Boker L, Skorecki K, Calderon-Margalit R, Vivante A. Kidney failure risk in type 1 vs. type 2 childhood-onset diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*. 2021 Feb;36(2):333–340. doi: 10.1007/s00467-020-04631-2.
- [25] Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):729–36. doi: 10.1001/jama.2011.1141.
- [26] Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1387–1396. doi: 10.1007/s00467-020-04611-6. Epub 2020 Jun
- [27] Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol*. 2016 Dec;31(12):2213–2222. doi: 10.1007/s00467-016-3320-x.
- [28] Koike K, Ikezumi Y, Tsuboi N, Kanazaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Saitoh A, Yokoo T. Glomerular Density and Volume in Renal Biopsy Specimens of Children with Proteinuria Relative to Preterm Birth and Gestational Age. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):585–590. doi: 10.2215/CJN.05650516.
- [29] Bedin M, Boyer O, Servais A, Li Y, Villoing-Gaudé L, Tête MJ, Cambier A, Hogan J, Baudouin V, Krid S, Bensman A, Lammens F, Louillet F, Ranchin B, Vigneau C, Bouteau I, Isnard-Bagnis C, Mache CJ, Schäfer T, Pape L, Gödel M, Huber TB, Benz M, Klaus G, Hansen M, Latta K, Gribouval O, Morinière V, Tournant C, Grohmann M, Kuhn E, Wagner T, Bole-Feysot C, Jabot-Hanin F, Nitschké P, Ahluwalia TS, Köttgen A, Andersen CBF, Bergmann C, Antignac C, Simons M. Human C-terminal CUBN variants associate with chronic proteinuria and normal renal function. *J Clin Invest*. 2020 Jan 2;130(1):335–344. doi: 10
- [30] Geary DF, Schaefer F: *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier 2008