



Proteomische, nichtinvasive Diagnostik bei chronischen Nierenerkrankungen

Ein neuer Weg zu Präzision, Sicherheit und Effizienz in der Nephrologie
Frühzeitige (Differenzial-)Diagnose und präzise Prognose der chronischen Nierenerkrankung (CKD) sind entscheidend, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und Folgeschäden zu vermeiden. Bei schnell verlaufenden Formen beruht die Diagnostik auf der Nierenbiopsie, die mit Risiken verbunden und für Verlaufskontrollen ungeeignet ist. Chronisch (langsamer) verlaufende Formen werden deshalb häufig auch gar nicht biopsiert mit dem Ergebnis einer fehlenden präzisionsmedizinischen Einordnung.

Vor diesem Hintergrund gewinnen nichtinvasive Biomarker an Bedeutung, die strukturelle und funktionelle Veränderungen der Niere widerspiegeln, Krankheitsmechanismen auf molekularer Ebene abbilden und therapeutische Entscheidungen unterstützen. Zwei kürzlich erschienene Übersichtsarbeiten bieten umfassende Information über den aktuellen Stand der proteomischen, metabolischen und transkriptomischen Biomarker bei Nierenerkrankungen, mit besonderem Fokus auf Urinproteomanalysen^{1,2}.

Die Analyse des Urinproteoms hat sich in den letzten Jahren als eine der vielversprechendsten Entwicklungen in der nephrologischen Diagnostik etabliert^{2,3}. Proteom-Muster reflektieren den molekularen Zustand der Niere und liefern prognostische Informationen lange bevor klinische Parameter auffällig werden⁴. Die proteomische Analyse ermöglicht bereits heute eine nichtinvasive „liquid biopsy“, die die klassischen diagnostischen Verfahren ergänzt oder ersetzen kann.

Proteomische Biomarker – der Stand der Forschung

Der CKD273-Klassifikator ist der derzeit am besten untersuchte proteomische Biomarker für CKD. Er besteht aus 273 Urinpeptiden, die vor allem Fragmente von Kollagenen, Albumin, Uromodulin und weiteren Matrixproteinen enthalten⁵. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass CKD273 frühe Stadien der CKD superior gegenüber eGFR oder Albuminurie erkennt⁴, und das Risiko für CKD-Progression unabhängig von anderen Faktoren vorhersagt⁶. CKD273 wurde in mehreren Kohorten validiert, ist von

assoziierte Vaskulitis, Lupus-Nephritis, und membranöse Nephropathie, mit einer Genauigkeit (AUC) zwischen 77 und 95 % in unabhängigen Validierungskohorten^{8,9}. Weitere Daten zeigen, dass auf Basis der Urin-Peptide auch eine detailliertere Differenzierung möglich ist, beispielsweise zwischen primären und sekundären Formen der FSGS¹⁰ oder zwischen nodulären und diffusen Formen der diabetischen Nephropathie.

Für die IgAN wurde der Klassifikator IgAN237 entwickelt, basierend auf 237 Peptiden, der spezifische Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit IgAN und mit rascher Krankheitsprogression detektiert. Der IgAN237 Klassifikator erlaubt die Vorhersage der Progression mit einer höheren Genauigkeit als klinische Parameter^{11,12}.

Fibrotische Veränderungen in der Niere sind wesentlich in die Progression der CKD involviert¹³. Der Urinproteom-Klassifikator FPP_BH29 ermöglicht eine zuverlässige Unterscheidung zwischen niedrigem und hohem Fibrosegrad¹⁴, wie mittels unabhängiger Testkohorte bestätigt wurde. FPP_BH29 zeigte exzellente Genauigkeit

rezeptor-Antagonisten, Angiotensinrezeptorblocker, aber auch körperliche Aktivität oder eine Olivenöl-basierte Ernährung, auf das Urinpeptidmuster definiert¹⁵. Durch diese Modellierung kann auch das individuelle Ansprechen auf eine Kombination von Therapeutika vorhergesagt werden¹⁶. Damit eröffnet sich ein neuer Weg zu einer personalisierten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CKD.

Von der Forschung zur klinischen Anwendung

Die proteomische Diagnostik bietet einen mit wissenschaftlicher Evidenz belegten vierfachen klinischen Nutzen: Sie ermöglicht (i) eine präzise Differenzialdiagnose verschiedener Nierenerkrankungen (Abb. 1), (ii) erlaubt prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf, (iii) ermöglicht die Fibrosequantifizierung und (iv) kann Hinweise auf das individuelle Therapieansprechen liefern. Mit diesem, zudem quantifizierbaren Portfolio, wird der Weg in personalisierte Behandlungsstrategien weiter geöffnet, als es bisher möglich ist. Die Kombination aus klinischer Anwendbarkeit, diagnostischem Mehrwert und prognostischer Aussagekraft macht die Urinproteomanalyse zu einem Schlüsselwerkzeug moderner Nephrologie.

Gesundheitsökonomischer und gesellschaftlicher Nutzen

Neben diesen medizinisch-biologischen Merkmalen spricht auch die Kostenstruktur klar für den Einsatz der Proteomanalyse. Die Methode wurde als kosteneffizient beschrieben, ist deutlich günstiger als eine Nierenbiopsie inkl. des dafür nötigen stationären Aufenthalts und ermöglicht Ambulantisierung und eine frühzeitige Intervention, die teure Folgekosten durch Dialyse oder Transplantation vermeiden kann¹⁷. Trotz IVD-Zulassung und nachgewiesener klinischer Validität ist die Integration dieser Technologie in die Regelversorgung (Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen) allerdings bisher nicht gegeben.

Appell an ärztliche Praxis und Politik
Anders als bei therapeutischen Produkten (Medikamente, Medizinprodukte und digitale Gesundheitsleistungen) kann die Kostenerstattung für neue diagnostische Verfahren nicht von ihren Herstellern ggü. den Kostenträgern beantragt werden.

Um den beschriebenen Mehrwert in der breiten Routine anwendbar zu

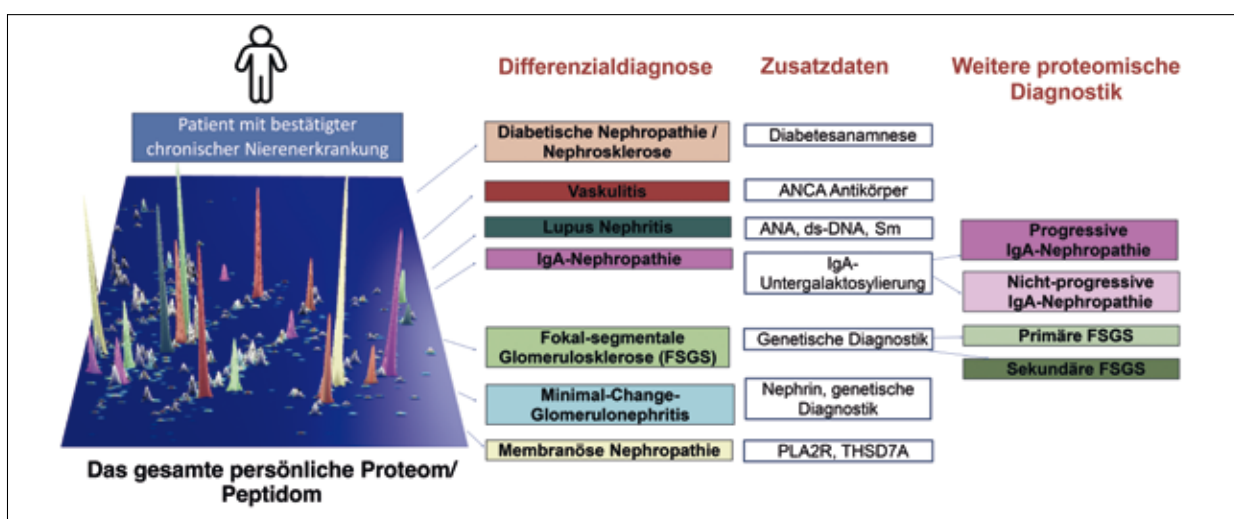


Abb. 1: Anwendung der proteomischen Diagnostik in der präzisionsmedizinischen Nephrologie.

Proteomische Diagnostik –

die „liquid biopsy“ der Nephrologie
Nichtinvasive Verfahren wie Urinanalysen bieten entscheidende Vorteile gegenüber der Biopsie: Sie sind risikofrei, kostengünstiger und ermöglichen wiederholte Messungen im Krankheitsverlauf. Da der Urin direkt aus der Niere stammt, reflektiert sein Molekülgehalt die individuellen (patho)physiologischen Prozesse wie Entzündung, Fibrose, glomeruläre Schädigung oder tubuläre Dysfunktion.

der FDA mit einem Letter-of-support unterstützt⁷, (besitzt CE-IVD-Zulassung) und wird in klinischen Studien zur Risikostratifizierung und Therapieüberwachung eingesetzt^{3,6}.

Weitere Studien zeigten, dass sich mithilfe dieser Analyse auch verschiedene Ätiologien chronischer Nierenerkrankungen voneinander unterscheiden lassen, etwa diabetische Nephropathie und Nephrosklerose, fokal-segmentale Glomerulosklerose, IgA-Nephropathie (IgAN), Minimal-Change Glomerulonephritis, ANCA-

(AUC=0,84) bzgl. der Detektion von histologisch bestätigter Fibrose. Damit zählt FPP_BH29 zu den präzisesten nichtinvasiven Biomarkern zur Beurteilung des Fibroseausmaßes bei CKD.

Kürzlich wurde eine Methode zur In-silico-Vorhersage des Therapieansprechens basierend auf dem Urinproteom bei CKD vorgestellt. Dabei werden die spezifischen Effekte verschiedener pharmakologischer und nichtpharmakologischer Interventionen, wie SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptorantagonisten, Mineralokortikoid-

machen, wäre ein Kostenübernahmebegehren durch die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und/oder die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nötig. Solange es dazu nicht kommt, können nur selbstzahlende Patienten diese Methode nutzen.

Mit einem breiteren Einsatz in der klinischen Routine könnten der praktische Nutzen dieser Technologie sichtbar gemacht und die Grundlage für ihre dauerhafte Etablierung in der Regelversorgung geschaffen werden.

Ausblick – Zukunft der personalisierten Nephrologie

Die proteomische Diagnostik markiert

einen entscheidenden Schritt in Richtung präzisionsmedizinische Nephrologie im Feld der immer mehr Bedeutung gewinnenden molekularen Biomarker. Dabei verbindet sie molekulare Erkenntnisse mit klinischer Anwendbarkeit und eröffnet neue Möglichkeiten der Früherkennung, der Progressionsvorhersage und der datenbasierten Therapiesteuerung.

Mit der Kombination aus nichtinvasiver Urinanalytik, validierten Klassifikatoren („finger-prints“) und In-silico-Vorhersagemodellen steht nun ein Instrumentarium zur Verfügung, das den Weg zu einer personalisierten Versorgung bei CKD ebnet. Jetzt gilt es, diese Innovation auch anzuwenden, damit wissenschaftlicher Fort-

schrift und klinischer Nutzen gleichermaßen den Menschen zugutekommen.
Prof. Joachim Beige

Referenzen:

1. Catanese L et al. IJMS 2024;25:3519.
2. Vlahou A & Vanholder R. Nat Rev Nephrol. <https://doi.org/10.1038/s41581-025-01008-2> (2025) doi:10.1038/s41581-025-01008-2.
3. Latosinska A. et al. Proteomics Clinical Apps 2021;15:2000027.
4. Rodríguez-Ortiz ME et al. Sci Rep 2018;8: 17822.
5. Good DM et al. Mol Cell Proteomics 2010;9:2424–2437.
6. Tofte N et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:301–312.
7. FDA. Biomarker Letter of Support. 2016.
8. Mavrogeorgis E. et al. Nephrol Dial Transplant 2024;39:453–462.
9. Siwy J et al. Nephrol Dial Transplant 2016;gfw337. doi:10.1093/ndt/gfw337.
10. Catanese L. et al. Clinical Kidney J 2024;17:sfad296.
11. Peters B. et al. Nephrol Dial Transplant 2023;38:2826–2834.
12. Rudnicki, M. et al. Nephrol Dial Transplant 2021;37: 42–52.
13. Reiss AB et al. JCM 2024;13:1881.
14. Catanese L et al. Proteomes 2021;9:32.
15. Jaimes Campos MA et al. Pharmaceuticals 2023;16:1298.
16. Latosinska A. et al. J Transl Med 2025;23:943.
17. Critselis E et al. Nephrol Dial Transplant 2018;33(3):441–449.

Forschung, Hochschule & Verbände

Therapie des Bardet-Biedl-Syndroms

Neues Medikament mindert Lebersteatose und bessert Nierenfunktion

BIERMANN – Essen. Starkes Übergewicht ist beim meist schon in der Kindheit auftretenden Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) nur das offensichtlichste Problem. Ein Forschungsteam aus Essen hat nach eigenen Angaben erstmals nachgewiesen, dass ein neues Medikament bei Patienten mit der seltenen Erkrankung nicht nur Körpergewicht reduzieren, sondern auch die Gesundheit von Nieren und Leber deutlich verbessern kann. Den Studienergebnissen zufolge zeigte das Medikament Setmelanotid auch bei geringem Gewichtsverlust Wirkung.

Beim BBS handelt es sich um eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die sich meist schon im Kindesalter bemerkbar macht. Betroffene leiden häufig an starkem Übergewicht, zunehmenden Seh-

beeinträchtigungen, kognitiven Auffälligkeiten, einer durch eine Stoffwechseldysfunktion bedingten steatotischen Lebererkrankung sowie an einer eingeschränkten Nierenfunktion. Diese Begleiterkrankungen sind oft die Hauptursache für die gesundheitliche Belastung und erhöhen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Nierenversagen. Bisher gab es kaum gezielte Therapien, die diese schwerwiegenden Organschäden direkt ansprechen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Mediziner aus der Abteilung Kinderheilkunde II des Universitätsklinikums Essen über 6 Monate hinweg 26 vom BBS Betroffene im Alter zwischen 6–52 Jahren. „Fast alle Studienteilnehmer nahmen ab, aber die positiven Effekte auf Niere und Leber traten unabhängig

vom Gewichtsverlust auf“, berichtet Dr. Metin Cetiner, Oberarzt an der Klinik für Kinderheilkunde II am Universitätsklinikum Essen. „Man nahm bisher an, dass Verbesserungen in Niere und Leber nur über Gewichtsverlust möglich sind. Jetzt sehen wir: Setmelanotid wirkt direkt auf die Organe. Das bietet eine völlig neue Perspektive für die Behandlung.“

Bisher war die Behandlung des BBS oft auf symptomatische Maßnahmen beschränkt. Allerdings ist beim BBS die Steuerung des Appetits und des Energiestoffwechsels häufig so stark gestört, dass diese Maßnahmen kaum wirken. „Mit Setmelanotid haben wir jetzt ein Werkzeug, das nicht nur den Appetit zügelt, sondern auch die Organe schützt“, betont Dr. Tom Hühne, Erstautor der Studie und Assistenzarzt in der Kinderklinik II.

„Das Risiko für einen fortschreitenden Leberumbau oder Nierenversagen sinkt und damit verbessert sich die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen langfristig.“

Die Forschenden planen nun größere Studien, um die Wirkung von Setmelanotid weiter zu prüfen und die langfristigen Effekte zu analysieren. ▲

Originalpublikation: Hühn T et al. Impact of the melanocortin-4 receptor agonist setmelanotide on MASLD and kidney function in Bardet-Biedl Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 04.09.2025. doi.org/10.1210/clinem/dgaf483

Quelle: Universitätsklinikum Essen, 13.10.2025

Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Spezifische Immunmuster in Metastasen entscheiden über Therapieerfolg

BIERMANN – Würzburg. Jeder 5. Patient mit Nierenzellkarzinom spricht nicht auf die Erstlinienbehandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren an. Und bei weiteren 20% wird der Krebs innerhalb des ersten Jahres wieder aktiv.

„Die Auswahl der Erstlinientherapie erfolgt auf Grundlage einer klinischen Risikoeinschätzung, die Krankheitsverlauf, Laborwerte und Allgemeinzustand berücksichtigt“, berichtet Erstautor Dr. Charis Kalogirou, Urologe am Uniklinikum Würzburg. „Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass das Ansprechen auf die Behandlung eher von der Beschaffenheit des Tumors sowie der räumlichen und zellulären Komplexität der Tumormikroumgebung abhängt als vom klinischen Risiko“, fügt er hinzu.

Um diesem Rätsel auf den Grund zu gehen, untersuchten Kalogirou und sein Team Gewebeproben von 12 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. „Wir fanden heraus, dass es nicht nur einen immunen Zustand im Nierentumor gibt, sondern verschiedene lokale Umgebungen mit eigenem Profil“, so Kalogirou. Selbst Tumoren, die nach herkömmlicher Klassifikation als gleich galten, wiesen erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und sogar innerhalb eines Tumors auf. Besonders überraschend: Primärtumor und Metastasen unterschieden sich deutlich in ihrer zellulären Zusammensetzung und räumlichen Anordnung.

„Vor knapp 2 Jahren konnten wir ähnliche Zusammenhänge bereits für das Urothelkarzinom etablieren – und nun auch für das Nierenzell-

karzinom“, ergänzt Letztautor PD Dr. Markus Eckstein aus dem Pathologischen Institut des Uniklinikum Erlangen. Und weiter: „Insbesondere die Analyse des Immunmikromilieus der Metastasen ist hoch relevant für das Ansprechen auf Immuntherapien und könnte in Zukunft die Therapie-selektion deutlich verbessern.“

Die zentrale Entdeckung: In den Metastasen konnten die Forschenden Immun-Nischen identifizieren, Bereiche im Tumorgewebe, in denen Makrophagen und CD8⁺-T-Zellen durch Chemokin-Signale intensiv miteinander interagieren. „Patienten mit diesen Nischen in ihren Metastasen sprachen besser auf eine Immuntherapie an“, erläutert Kalogirou. In den ursprünglichen Nierentumoren kam diese günstige Nische dagegen kaum vor. „Dies ist ein wich-

tiger Schritt hin zu einer präziseren, Biomarker-gesteuerten Krebstherapie“, ist Kalogirou überzeugt. Durch die Integration räumlicher Analysen der Tumormikroumgebung in zukünftige Studien könne die personalisierte Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom deutlich vorangebracht werden. ▲

Originalpublikation: Kalogirou C et al. Spatial transcriptomic profiling of metastatic renal cell carcinoma identifies chemokine-driven macrophage and CD8⁺ T-cell interactions predictive of immunotherapy Response. J Immunother Cancer 02.10.2025. doi: 10.1136/jitc-2025-012991

Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, 10.10.2025