

## Chronisches Nierenversagen (CKD)



# Der Kampf gegen chronisches Nierenversagen durch regelmäßiges Screening auf Albuminurie bei Risikopatienten

## Einleitung

Chronisches Nierenversagen (chronic kidney disease, CKD) ist eine schwere Komplikation verschiedener „Zivilisationskrankheiten“ wie Diabetes, Bluthochdruck und Übergewicht. Mit steigenden Behandlungskosten beim Fortschreiten hin zum Nierenversagen im Endstadium und der Notwendigkeit von Nierenersatztherapie ist CKD nicht nur ein Faktor für vorzeitige Sterblichkeit und verringerte Lebensqualität der Betroffenen, sondern verursacht zusätzlich gravierende Belastungen für das Gesundheitssystem.

Die Früherkennung von Nierenschäden durch häufiges Screening von Risikopatienten könnte helfen, diese Last zu verringern. Kosteneffiziente Routineanalytik des Urins könnte eine wichtige Rolle dabei spielen, Schlüsselinformationen für das Screening, die Diagnose und das Monitoring von Nierenstörungen zu gewinnen.

## Chronisches Nierenversagen

CKD ist ein systemischer Zustand, der sich aus verschiedenen Erkrankungen ergibt und durch eine persistente Anomalität von Nierenstruktur und -funktion charakterisiert ist, die über mehr als drei Monate auftritt. Die Klassifizierung erfolgt dabei basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) und Albuminurie [1].

## Risikofaktoren für chronisches Nierenversagen

Risikofaktoren für CKD können unterteilt werden in auslösende Faktoren, die die Entstehung von CKD bewirken, und Progressionsfaktoren, die das Fortschreiten der Erkrankung hin zu einem Nierenversagen im Endstadium begünstigen [2].

Die Hauptauslöser für die Entstehung von CKD sind Diabetes und Bluthochdruck. Diese verursachen ungefähr zwei Drittel aller Fälle von chronischem Nierenversagen [2]. Neben diesen Faktoren sind auch Übergewicht, persistenter Harnwegsverschluss, chronische Infektionen des unteren Harnwegs, interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis, polyzystische Nierenerkrankung, bestimmte Tumoren, aber auch Alter, Ethnie und familiäre Vorbelastung mit CKD auslösende Risikofaktoren.

Traditionell werden afroamerikanischer ethnischer Hintergrund, Proteinurie, Bluthochdruck, hohe Proteinaufnahme, Übergewicht, Anämie, Dyslipidämie, Rauchen, Nierentoxine und Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Progressionsfaktoren gesehen.

Zusätzlich haben jüngere Studien weitere Progressionsfaktoren und -marker nahegelegt. Dazu gehören Adiponektin, Adrenomodulin, neutrophilengelatine-assoziiertes Lipocalin (NGAL), bestimmte genetische Polymorphismen und weitere Faktoren [2].

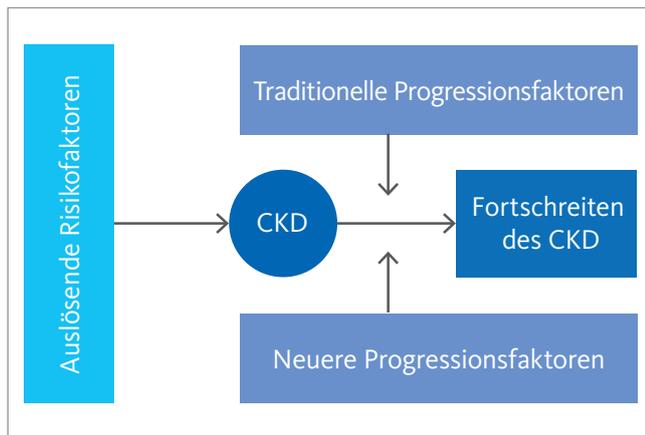


Abb. 1: Risiko- und Progressionsfaktoren bei chronischem Nierenversagen [2].

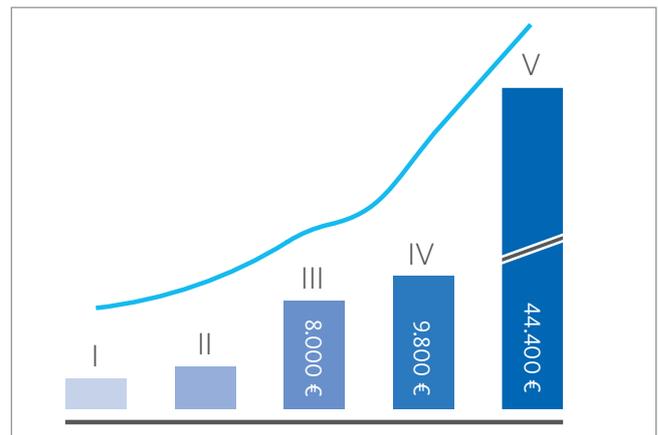


Abb. 2 Jährliche Behandlungskosten pro CKD-Patient nach Stadium des Fortschreitens in Deutschland (nach [7]).

## Prävalenz des CKD

CKD stellt eine signifikante Belastung für die globale Gesundheit dar, sowohl über direkte Faktoren wie Mortalität und Morbidität, als auch über indirekte Effekte durch die Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

2017 wurden weltweit 697,5 Millionen Fälle von chronischem Nierenversagen aller Stadien berichtet, was eine globale Prävalenz von 9,1% bedeutet. Dazu konnten 1,2 Millionen Todesfälle direkt auf CKD zurückgeführt werden. Verglichen mit 1990 bedeutet dies einen Anstieg der globalen Prävalenz über alle Altersgruppen von 29,3% und der Mortalität über alle Altersgruppen von 41,5%.

Interessanterweise korreliert eine höhere Belastung mit CKD mit niedrigem bis mittlerem soziodemographischen Index (SDI), was weitere Komplikationen bedingt, da diese Regionen häufig nur begrenzt über die notwendigen Ressourcen für die Diagnostik und Behandlung von CKD verfügen.

Zusätzlich hat CKD eine große Auswirkung auf die Lebensqualität. 2017 verursachte CKD 35,8 Millionen verlorene gesunde Lebensjahre (disability adjusted life years, DALY), wovon ein Drittel auf diabetische Nephropathie zurückzuführen war [4].

## Gesundheits- und Sozialkosten von CKD

Neben der verringerten Lebensqualität von CKD-Patienten hat das Fortschreiten von CKD massive Auswirkungen auf Behandlungskosten, Gesundheitsausgaben und die Gesellschaft [5]. Diese ergeben sich mit dem Fortschreiten des Nierenversagens aus ansteigenden Hospitalisierungen, Behandlung der Symptome und sekundären Erkrankungen sowie der Notwendigkeit von lebenslanger Nierenersatztherapie in Form von Dialyse und/oder Nierentransplantation.

Einzelfallkosten steigen mit Progression der CKD und des Stadiums exponentiell an [6]. In Deutschland werden pro Jahr und Fall 8.030 Euro Gesundheitskosten auf CKD im Stadium 3, 9.760 Euro auf Stadium 4 und 44.374 Euro auf Stadium 5 unter Dialyse zurückgeführt [7].

## Zukünftige Entwicklung

Die ansteigende Prävalenz von CKD über die letzten Jahrzehnte korreliert auch mit der Entwicklung der Prävalenzen von Bluthochdruck und Diabetes, den wichtigsten Risikofaktoren für CKD. Von 1990 bis 2015 hat die Prävalenz von Bluthochdruck (systolischer Blutdruck von 140 mm Hg oder höher) um 18,5% zugenommen [8] und die für Diabetes um 41% [9].

Ein weiterer Anstieg der Prävalenz von CKD wird daher von verschiedenen Studien vorhergesagt [10, 11], was die Notwendigkeit für häufigeres Screening von Risikopatienten unterstreicht.

## Urinanalytik und CKD-Diagnostik

Urin stellt ein wichtiges Probenmaterial für Untersuchungen im Rahmen der Abklärung von Auffälligkeiten im Kontext von CKD dar. Dazu gehören die Erkennung der Anwesenheit von Protein, Albumin und Kreatinin, sowie die normalisierten Albumin/Kreatinin- und Protein/Kreatinin-Quotienten.

Tabelle 1 Referenzintervalle im Spontanurin

Parameter	Referenzintervall
<b>PRO</b> Protein	< 30 mg/dL
<b>CRE</b> Kreatinin	1,0 – 1,5 mg/24 h
<b>PCR</b> Protein/Kreatinin-Quotient	< 150 mg/g Cre
<b>ACR</b> Albumin/Kreatinin-Quotient	< 30 mg/g Cre

### Proteinurie

Abnormal hohe Konzentrationen von Protein im Urin sind, wenn sie persistieren, von pathologischem Ursprung. Abhängig von der Ursache und den betroffenen Nierenstrukturen kann pathologische Proteinurie unterteilt werden in prä-renale, renale und post-renale Proteinurie [12].

### Albumin

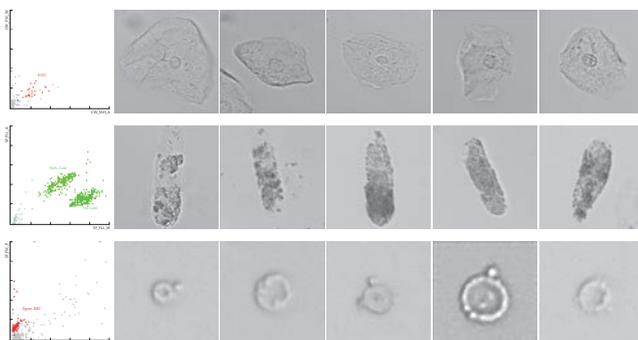
Ist eines der häufigsten Proteine und essenziell für die Homöostase. Das Molekulargewicht von 66 kDa erlaubt theoretisch das Durchschreiten der Blut-Urin-Barriere, gefolgt von Re-Absorption aus dem glomerulären Filtrat durch proximale renale tubuläre Epithelzellen [13]. Nach glomerulären Schäden wie z. B. durch CKD steigt die Albuminurie an.

Selbst eine niedrige Menge von Albumin im Urin können daher ein Anzeichen für glomeruläre Schäden und chronisches Nierenversagen sein und 50% der Fälle von CKD würden übersehen, wenn Albuminurie ignoriert wird [14]. Persistente Albuminurie ist darüber hinaus das Hauptmerkmal von Nierenschäden und für das Monitoring von Veränderungen im Ausmaß der Proteinurie essenziell.

Da Urin eine hohe physiologische Variabilität in der biochemischen Zusammensetzung und Menge aufweist, müssen Protein- und Albuminkonzentrationen normalisiert werden, um falsch niedrige oder falsch hohe Ergebnisse zu vermeiden. Dies kann entweder durch die Analyse von 24-Stunden-Urin erreicht werden oder durch Vergleich mit Kreatinin im Urin.

### Kreatinin

Ist ein Abbauprodukt des Proteinstoffwechsels, das von der Niere mit einer konstanten Rate von 1,0–1,5 mg pro 24 Stunden ausgeschieden wird, abhängig von Alter und Muskelmasse, aber unabhängig vom Gesamtvolumen des Urins. Daher erlauben der Albumin/Kreatinin-Quotient (ACR) und der Protein/Kreatinin-Quotient (PCR) eine zuverlässigere Abschätzung einer erhöhten Proteinausscheidung.



**Abb. 3** Partikelfunde im Urin im Zusammenhang mit Nierenschäden, hier: renale tubuläre Epithelzellen (RTEC, obere Zeile), hyaline und pathologische Zylinder (mittlere Zeile) und dysmorphe RBC (untere Zeile), Scattergramme aus Analyse am UF-5000; Zellbilder aus Analyse am UD-10

## Diagnostik aus dem Urinsediment

Neben der Detektion molekularer Komponenten des Urins können auch zelluläre und azelluläre Partikel mittels Durchflusszytometrie des Urins nachgewiesen werden, die die Diagnose von Nierenschäden unterstützen.

### Renale tubuläre Epithelzellen (RTEC)

Bedecken die renalen Tubuli vom proximalen Tubulus über die Henle-Schleife bis zum distalen Tubulus. Diese Epithelzellen spielen eine Schlüsselrolle bei der renalen Regeneration, setzen aber auch proinflammatorische Moleküle frei, die das Fortschreiten eines chronischen Nierenversagens fördern [15]. Auch wenn auch bei Gesunden einige RTEC aufgrund normaler Abschilferungen im Urin beobachtet werden können, zeigt die Beobachtung von  $\geq 15$  RTECs (pro zehn HPFs) eine unmittelbare Erkrankung der Niere oder eine Verletzung der Tubuli [16].

### Urin-Zylinder

Sind das Resultat von Ausfällungen und Aggregation des Glykoproteins Uromodulin, auch bekannt als Tamm-Horsefall-Protein [17]. Dieses Protein wird ausschließlich von renalen tubulären Epithelzellen in der distalen Henle-Schleife gebildet [18]. Verschiedene pathologische Zylinder deuten auf Nierenschäden hin, einschließlich Erythrozyten-Zylinder bei proliferativer Glomerulonephritis, Leukozyten-Zylinder bei Pyelonephritis oder interstitieller Nephritis, ovale Fettkörper oder Fett-Zylinder in Erkrankungen mit Proteinurie und granuläre Zylinder und renale tubuläre Epithelzellen bei vielen parenchymalen Erkrankungen [1].

### Dysmorphe RBCs

Stellen eine Hapterscheinungsform von Hämaturie dar. Im Gegensatz zu isomorphen RBC mit einheitlicher Morphologie, die aus Blutungen im Nierenbecken, dem Harnleiter oder der Blase stammen, weisen dysmorphe RBC verschiedenste Bläschen und Ausbuchtungen auf und beruhen auf glomerulären Schäden [19]. Die UF-Serie erkennt RBCs und weist auf das Vorliegen von isomorphen und dysomorphen RBCs hin [20], was die Beurteilung einer Hämaturie hinsichtlich glomerulären oder nicht-glomerulären Ursprungs erlaubt.

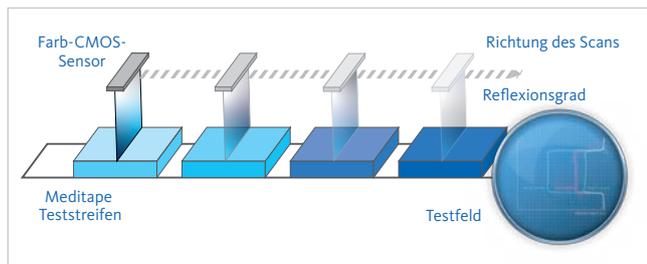
## Ermöglichen eines häufigen CKD-Screenings durch Routine-Urinalytik

Zur Abklärung sowohl von Proteinurie wie auch Albuminurie stehen verschiedenste Technologien und Analysensysteme zur Verfügung. Während der Verwendung von Urin-Teststreifen häufig eine niedrige Sensitivität und Spezifität nachgesagt wird, werden immunologische Assays häufiger zur Quantifizierung einer Albuminurie herangezogen.

Radioimmunoassays, Immunnephelometrie und Immun-Turbidimetrie können Albumin im Urin ab Konzentrationen von 16 µg/L, 2 mg/L bzw. 6 mg/L nachweisen. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einer Nachweisgrenze von 2 mg/L gewinnt an Bedeutung, da sie im Gegensatz zu anderen Tests unterschiedliche Formen von Albumin erkennt, darunter intaktes Albumin, Albumin-Fragmente, Albumin-Aggregate sowie immununreaktives Albumin [21].

### Verbesserte Teststreifenauswertung

Urin-Teststreifen, obgleich häufig für Screenings verwendet, wiesen bisher niedrige Sensitivitäten und Spezifitäten für viele Befunde im Urin auf. So wurde z. B. für Albuminurie Nachweisgrenzen von > 30 mg/L berichtet [22], was die Fähigkeit von Teststreifen in Frage stellt, zwischen physiologischen und pathologischen Albuminurien zu unterscheiden.



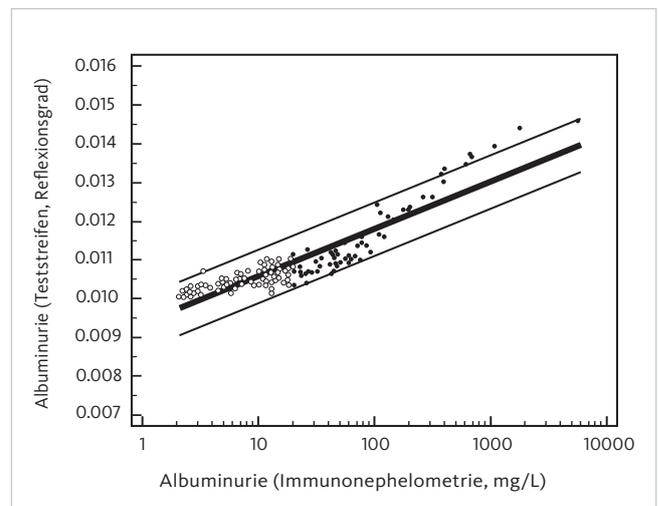
**Abb. 4** CMOS-Sensortechnologie für verbesserte reflektometrische Auswertung kolorimetrischer Urin-Teststreifen.

Durch den Ersatz von klassischen LED-Kameras durch CMOS-Sensoren (complementary metal oxide semiconductor, komplexer Metall-Oxid-Halbleiter) konnten mittlerweile aber signifikante Verbesserungen bei der reflektometrischen Messung von Albumin mittels kolorimetrischen Teststreifen erzielt werden. CMOS-Sensoren sind in der industriellen Bildverarbeitung bereits fest etabliert, werden aber mehr und mehr auch in molekular-diagnostischen Instrumenten eingesetzt [23]. CMOS-Sensoren konvertieren von Teststreifen reflektierte Photonen mittels freigesetzter Elektronen in elektrische Signale und erkennen so drei verschiedene Wellenlängen nach RGB-Farbkodierung.

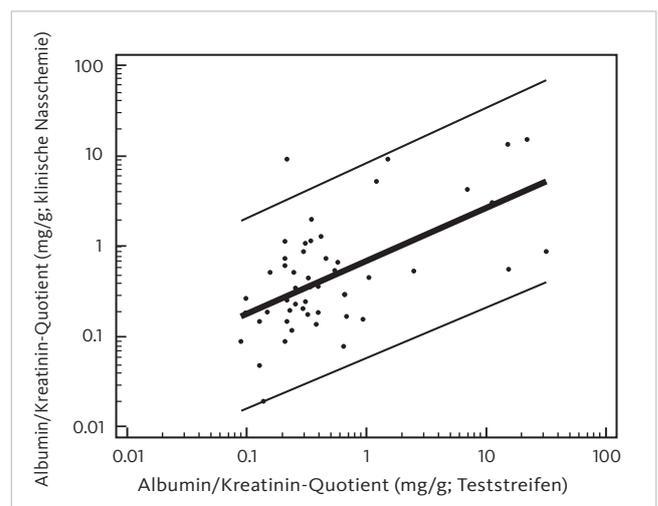
### Quantitative Qualität mit einer semiquantitativen Technologie

Die Verwendung von Meditape 11A Teststreifen am UC-3500 und dessen CMOS-Sensortechnik zeigen das Potential für hochsensitive Erkennung und Quantifizierung von Albuminurie mit kolorimetrischen Albumintestfeldern auf. Die Auswertung der Rohdaten des Reflexionsgrades erlaubt, Albuminkonzentrationen nicht nur abzuschätzen, sondern mit einer Nachweisgrenze von nur 5,5 mg/L zu quantifizieren [24].

Eine perfekte Korrelation von Albuminkonzentrationen mittels Immunonephelometrie einerseits und Teststreifen andererseits unterstreicht die Zuverlässigkeit der mittels Teststreifen bestimmten Albuminwerte (Abb. 5). Die Korrelation dieser Albuminkonzentrationen mit seinerseits durch Teststreifen gewonnenen Kreatinin-Werten erlaubt das Berichten des Albumin/Kreatinin-Quotienten. So erlaubt zum ersten Mal ein kolorimetrischer Teststreifen, auch im nur mäßig erhöhten Albuminurie-Bereich und noch darunter quantitative Bestimmungen durchzuführen, mit einer Nachweisgrenze, die mit der von HPLC und immunbasierten Albuminurietests vergleichbar ist [25].



**Abb. 5** Regressionsanalyse von Albumin im Urin mittels Meditape 11A Teststreifen und Immunonephelometrie. Offene Kreise entsprechen Werten innerhalb des Referenzintervalls, gefüllte Kreise entsprechen Werten oberhalb des Referenzintervalls [24].



**Abb. 6** Regressionsanalyse des Albumin/Kreatinin-Quotienten mittels Meditape 11A Teststreifen und klinischer Nasschemie [24].

## Albuminteststreifen für Urin als Ersatz für quantitative Technologien

Die Möglichkeit, kolorimetrische Teststreifen als direktes semi-quantitatives Werkzeug zur Abschätzung von Albumin und ACR im Urin einzusetzen, ist Gegenstand neuerer Studien.

Es wurde gezeigt, dass die semiquantitative Bestimmung des ACR ein zuverlässiger Test ist, um Patienten ohne pathologische Albuminurie zu identifizieren und so quantitative Tests zu vermeiden. In den entsprechenden Laboren wurden die Albumin-Test-Abläufe optimiert, indem nun die semiquantitative Messung des ACR mit Meditape 11A Teststreifen mit automatisierter Analyse am UC-3500 aufgenommen wurde [Abb. 7]. Hiermit konnte eine Verringerung der notwendigen quantitativen Tests um ca. 40% erreicht werden [26].

Die Implementierung des teststreifenbasierten Albuminurie-Screenings konnte so nicht nur den Arbeitsablauf im Labor verbessern, sondern auch beträchtliche wirtschaftliche Einsparungen erzielen, die in das häufigere Screening von Risikopatienten für CKD reinvestiert wurden [26, 27].

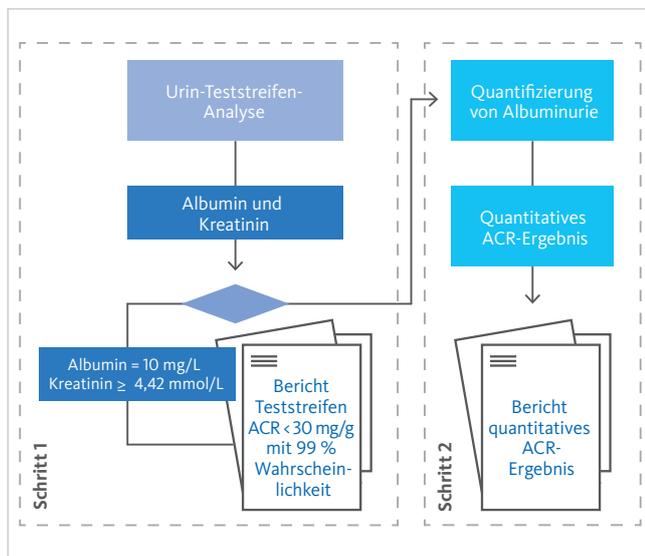


Abb. 7 Verbesserter Albuminurie-Screening-Ablauf durch teilweises Ersetzen der quantitativen Messtechnologien [26].

## Früherkennung im Rahmen von Routineuntersuchungen

Im Hinblick auf eine mögliche Früherkennung von CKD im Rahmen der medizinischen Grundversorgung wurde in jüngerer Zeit auch der Einsatz von Teststreifen zur Bestimmung von Proteinurie und ACR bewertet. Beide Parameter wurden mit dem Meditape 11A Teststreifen in Kombination mit dem UC-3500 Teststreifen-Analyse-

gerät bestimmt. Gemäß den KDIGO-Leitlinien [1] wurde Albuminurie definiert als Teststreifen-ACR  $\geq 30$  mg/g und Teststreifen-Proteinurie als „ $\geq$  Spuren“ oder Protein/Kreatinin-Quotient (PCR)  $\geq 150$  mg/g.

Die Risikoeinschätzung für CKD, basierend auf Proteinurie oder PCR, im Vergleich mit Teststreifen-ACR zeigte eine moderate ( $\kappa = 0,567$ ) bzw. substanzielle ( $\kappa = 0,683$ ) Übereinstimmung. Mehr als 30% der untersuchten Fälle zeigten ein mäßig erhöhtes Risiko für CKD nach ACR-Screening, waren aber negativ nach Proteinurie- oder PCR-Auswertung. Die dadurch bedingte Unterschätzung des Risikos für CKD, basierend auf der ausschließlichen Verwendung von Proteinurie oder PCR, verlangt daher nach einer Erwägung des Einsatzes von ACR-Teststreifen, um in der Grundversorgung frühe und asymptomatische Stadien von CKD in einem Screening erfassen zu können [28].

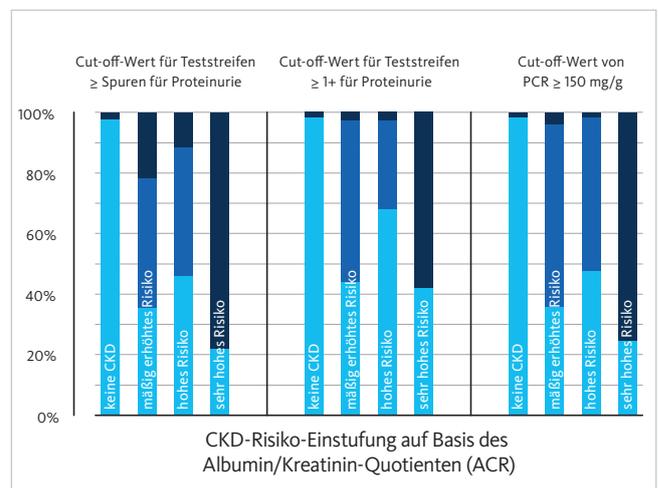


Abb. 8 Leistungsbewertung von Proteinteststreifen für Urin im Hinblick auf die Einstufung des CKD-Risikos verglichen mit dem Albumin/Kreatinin-Quotienten von kolorimetrischen Teststreifen [28].

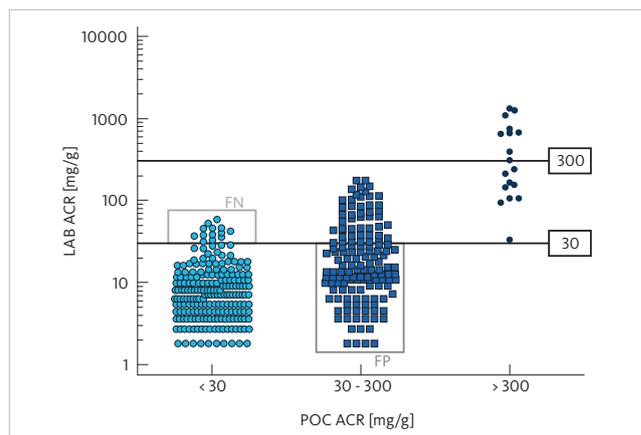
## ACR-Screening mit Teststreifen am Point-of-Care

Da die Prävalenz von CKD besonders in Entwicklungsländern mit niedrigem Sozialentwicklungsindex ansteigt [4], sind kostengünstige Screening-Maßnahmen besonders wichtig. Mit dem Meditape 12S und dem halbautomatischen Teststreifenleser UC-1000 ist die CMOS-Technologie auch als Point-of-Care-Lösung verfügbar.

Eine aktuelle Evaluation der diagnostischen Leistungsfähigkeit des UC-1000 zeigte eine hohe diagnostische Genauigkeit für die ACR im Hinblick auf ein Screening auf die Entstehung von CKD im Vergleich zu immunoturbidimetrischen Tests. Eine Sensitivität von 79%, eine Spezifität von 84%, ein positiv-prädiktiver Wert von 39% und ein negativ-prädiktiver Wert von 97% erlauben,

Albuminurie sicher auszuschließen. Verbleibende Verdachtsfälle auf Albuminurie müssen aber mit immunbasierten Tests bestätigt werden. Die Sensitivität erhöhte sich auf 89%, bei gezielter Untersuchung von Personen mit Diabetes, Bluthochdruck, HIV-Infektion oder einem Alter über 65 Jahren [29].

Die hohe diagnostische Leistungsfähigkeit dieser Point-of-Care-Lösung erlaubt so nicht nur, Albuminurie auszuschließen, sondern auch unnötige Albuminurie-Screenings zu vermeiden und ein regelmäßiges CKD-Screening am Point of Care aufzubauen.



**Abb. 9** Übereinstimmung zwischen ACR-Messung an der UC-1000 Point-of-Care-Lösung verglichen mit immun-basierter Diagnostik. LAB ACR: ACR mittels quantitativen immunbasierten Tests. POC ACR: ACR bestimmt am UC-1000. FN: Falsch-negativ. FP: Falsch-positiv [29].

## Literatur

- [1] **KDIGO (2012):** Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- [2] **Kronenberg F (2009):** Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 5(12): 677–89.
- [3] **Taal M and Brenner BM (2006):** Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 70: 1694–1705.
- [4] **GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020):** Global, regional, and national burden of chronic kidney disease 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395: 709–33.
- [5] **Evans P and Taal M (2011):** Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine* 39: 402–406.
- [6] **Golestaneh L et al. (2017):** All-Cause Costs Increase Exponentially with Increased Chronic Kidney Disease Stage. *Am J Manag Care* 23(10): AMJ Manag Care 23(10): 163–172
- [7] **Gandjour A et al. (2020):** Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One* 15(4): e0231375.
- [8] **Forouzanfar MH et al. (2017):** Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115mmHg, 1990–2015. *JAMA* 317(2): 165–182
- [9] **Khan MAB et al. (2020):** Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* 10(1): 107–111
- [10] **Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, Heinze G, Tripepi G and Oberbauer R (2015):** Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 30: iv113–iv118.
- [11] **Hoerger TJ et al. (2015):** The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 65(3): 403–11.
- [12] **Cassia MA et al. (2016):** Proteinuria and albuminuria at point of care. *Point of Care* 2(1): e8–e16
- [13] **Russo et al. (2007):** The normal kidney filters nephrotic levels of albumin that is retrieved by the proximal tubule cell: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 71: 504–513.
- [14] **Park JI et al. (2017):** Comparison of urine dipstick and albumin:creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 12: e0171106.
- [15] **Schnaper HW (2017):** The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 24(2): 107–116.
- [16] **Schumann GB and Colón VF (1980):** Urine cytology. Part II: renal cytology. *Am Fam Physician* 21(4): 102–6.
- [17] **Bachmann S et al. (1985):** Ultrastructural localization of Tamm-Horsefall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry. *Histochemistry* 83(6): 531–538
- [18] **Fairley JK et al. (1983):** Protein composition of urinary casts from healthy subjects and patients with glomerulonephritis. *Br Med J* 287(6408): 1838–1840
- [19] **Fairley KF and Birch DF (1982):** Haematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 21: 105–108.
- [20] **Yu Chu-Su et al. (2017):** Enhancing the Detection of Dysmorphic Red Blood Cells and Renal Tubular Epithelial Cells with a Modified Urinalysis Protocol. *Sci Rep* 7: 40521.
- [21] **Busby DE and Bakris GL (2004):** Comparison of commonly used assays for the detection of microalbuminuria. *J Clin Hypertens* 6 (11 Suppl 3): 8–12
- [22] **Decavele AS et al. (2012):** A sensitive test strip based albuminuria screening assay. *Clin Chem Lab Med* 50(4): 673–678
- [23] **Devadhasan JP and Kim S (2015):** Label free quantitative immunoassay for Hepatitis B. *Nanosci Nanotechnol* 15(1): 85–92.
- [24] **Delanghe JR et al. (2017):** Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strip. *Clin Chim Acta* 471: 107–112
- [25] **Oyaert M and Delanghe JR (2019):** Semiquantitative, Fully Automated Urine Test Strip Analysis. *J Clin Lab Anal* 33(5): e22870
- [26] **Salinas M et al. (2019):** Urinary albumin strip assay as a screening test to replace quantitative technology in certain conditions. *Clin Chem Lab Med* 57(2): 204–209
- [27] **Herráez Carrera Ó and Jarabon Bueno MDM (2020):** Cost analysis of the automated examination of urine with the Sysmex UN-Series™ in a Spanish population. *Pharmacoecoon Open* 4: 605–613.
- [28] **Nah EH et al. (2021):** Screening of Chronic Kidney Disease in Primary Health: Comparison of the Urine Dipstick Albumin-to-Creatinine Ratio and Dipstick Proteinuria. *Ann Public Health Reports* 5(1): 152–159
- [29] **Currin S et al. (2021):** Diagnostic accuracy of semiquantitative point of care urine albumin to creatinine ratio and urine dipstick analysis in a primary care resource limited setting in South Africa. *BMC Nephrology* 22: 103