

Dickkopf 3 (DKK3) – Update

Neuer Biomarker zur Diagnose einer progredienten chronischen Nierenschädigung

Klinischer Hintergrund

Der Verlauf einer progredienten chronischen Nierenschädigung ist ungeachtet der Ursache gekennzeichnet durch eine zunehmende Vernarbung des Nierengewebes in Form einer tubulointerstitiellen Fibrose [1]. Deren eindeutige Feststellung war bisher nur invasiv durch Nierenbiopsie und histopathologische Begutachtung möglich. Jedoch ist der Biopsiebefund nur eine Momentaufnahme ohne Information über die Progression der tubulointerstitiellen Fibrose. Auch die bisher verwendeten, indirekten Nierenschädigungsmarker wie die Albuminurie geben weder Aufschluss über das Bestehen einer tubulointerstitiellen Fibrose, noch darüber, ob dieser fatale Prozess fortschreitet.

Zudem liegt bei bis zu 50 % aller Patienten mit Typ-2-Diabetes und fortschreitender Niereninsuffizienz gar keine oder nur eine minimale Albuminurie vor, wie kürzlich Porrini et al. zeigten (Abbildung 1) [2].

Das Wichtigste auf einen Blick

Der Verlauf einer chronischen Nierenschädigung ist gekennzeichnet durch die fortschreitende Vernarbung des Nierengewebes in Form einer tubulointerstitiellen Fibrose. **Dickkopf 3 (DKK3)** ist ein neuer Biomarker zur Diagnose einer progredienten Nierenvernarbung. Der DKK3-ELISA im Urin ermöglicht eine einfache Erkennung der Progression von chronischen Nierenschädigungen, unabhängig von deren Ursache.

Auch Laborparameter zur Erfassung der Nierenfunktion, wie z. B. das Kreatinin oder Cystatin C im Blut (und die daraus errechnete GFR [eGFR]), spiegeln zwar die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Bestimmung wider, sagen aber ebenfalls nichts über die Progression einer Nierenerkrankung aus. So ist es auch nicht möglich, anhand einer einzelnen Bestimmung der eGFR den individuellen Verlauf einer chronischen Nierenschädigung sicher vorherzusagen.

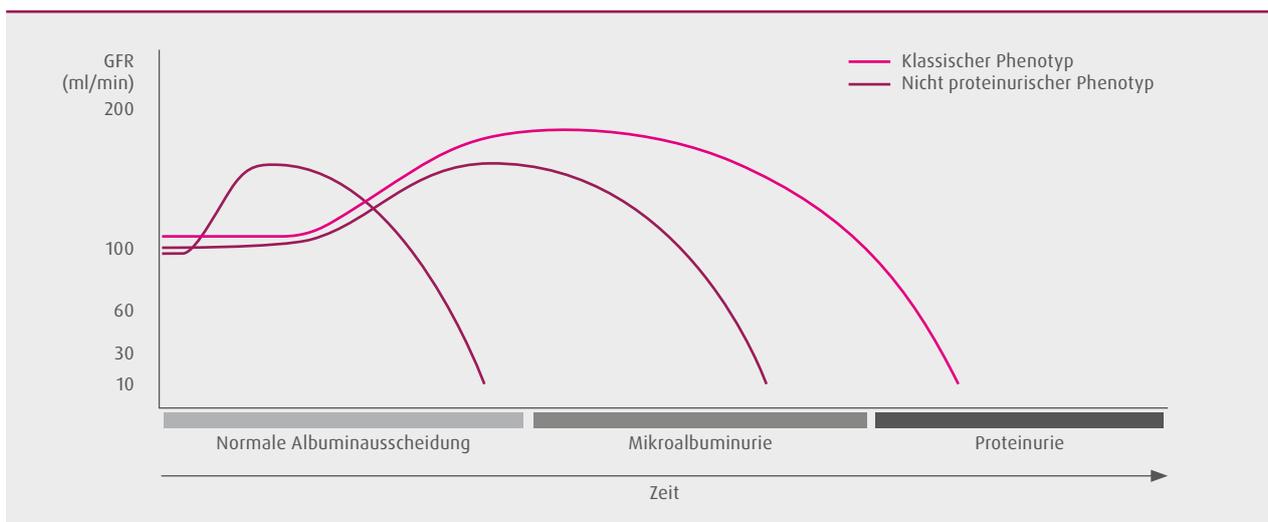


Abb. 1: Verschiedene Verläufe einer chronischen Nierenschädigung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Bei bis zu 50 % aller Diabetiker mit progredienter Niereninsuffizienz liegt gar keine oder nur eine minimale Albuminurie vor (modifiziert nach Porrini et al.: Lancet Diab Endocrinol 2015; 3: 382-391).

Dickkopf 3 (DKK3)

DKK3 ist ein neuer Biomarker zur Diagnose einer progredienten tubulointerstitiellen Fibrose. DKK3 gehört zu einer Familie von Glykoproteinen (DKK1-4), welche u. a. den Wnt-Signalweg modulieren [3]. Dieser Signalweg ist in unterschiedlichen Zellaktivitäten involviert, so z. B. Proliferation, Migration und Genexpression fibrogener Cytokine. In einer Reihe von experimentellen Arbeiten konnte belegt werden, dass der Wnt-Signalweg auch bei der Progression von chronischen Nierenerkrankungen beteiligt ist [4, 5].

In verschiedenen Nierenschädigungsmodellen und bei Menschen mit bioptisch gesicherter chronischer Nierenerkrankung (Abbildung 2) korrelierte die Menge des im Urin ausgeschiedenen profibrotisch wirkenden DKK3 signifikant mit dem Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose [6]. Dabei waren steigende Werte von DKK3 im Urin der Versuchstiere mit der Aktivitätszunahme des Vernarbungsprozesses eng assoziiert.

DKK3 wird von „gestressten“ Tubuluszellen in den Urin freigesetzt. Somit wird eine bedeutende Nierenschädigung bereits früh angezeigt. Der neu entwickelte DKK3-ELISA ermöglicht die Erkennung einer chronisch fortschreitenden Nierenvernarbung mit einer einfachen Bestimmung von DKK3 im Urin. Sie eignet sich deshalb hervorragend als Zusatzinformation zur eGFR, um den individuellen Verlauf einer chronischen Nierenschädigung besser abzuschätzen.

Dies wurde in einer Langzeitbeobachtungsstudie an 575 Patienten mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen und CKD-Stadien 2-4 gezeigt (Manuskript ist zur Publikation eingereicht). Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten betrug $5,1 \pm 2,1$ Jahre, die längste individuelle Beobachtungszeitdauer über 8 Jahre. Die Patienten wurden in jährlichen Abständen

nachuntersucht und eGFR und Albuminurie wurden ermittelt. Mit einem aufwändigen biometrischen Verfahren wurden bei allen Studienteilnehmern die jeweils jährlich gemessenen DKK3-Konzentrationen im Urin in Korrelation zu den darauffolgenden jährlichen Veränderungen der Nierenfunktion (eGFR) gesetzt. Für diese Analyse standen insgesamt 2.035 Personen-Jahre zur Verfügung.

Es zeigte sich, dass die DKK3-Konzentration im Urin ein unabhängiger Indikator für den Nierenfunktionsverlust war. So hatten z. B. Patienten mit DKK3-Werten im Urin von über 4.000 pg/mg Kreatinin einen durchschnittlichen jährlichen GFR-Verlust von fast 8,0%. Dies war hoch signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich gegenüber Patienten mit DKK3-Konzentrationen im Urin unter 200 pg/mg Kreatinin, die keine Progression ihrer Nierenerkrankung zeigten. Sämtliche Ergebnisse der statistischen Analyse wurden für bedeutende Einflussfaktoren der Progression korrigiert, wie z. B. Alter, Geschlecht, Rauchen, Blutdruck und insbesondere eGFR und Albuminurie.

Indikation

Nachweis oder Ausschluss einer progredienten chronischen Nierenschädigung bei:

- immunologisch (z. B. Glomerulonephritis) und genetisch (z. B. Zystennieren) bedingten primären Nierenerkrankungen,
- arteriellem Bluthochdruck,
- Diabetes mellitus,
- akuter Nierenschädigung z. B. im Rahmen von großen operativen Eingriffen oder nach Präeklampsie, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen kann,
- Einnahme/Verabreichung von nierenschädigenden Medikamenten, (z. B. nicht steroidale Entzündungshemmer, Zytostatika).

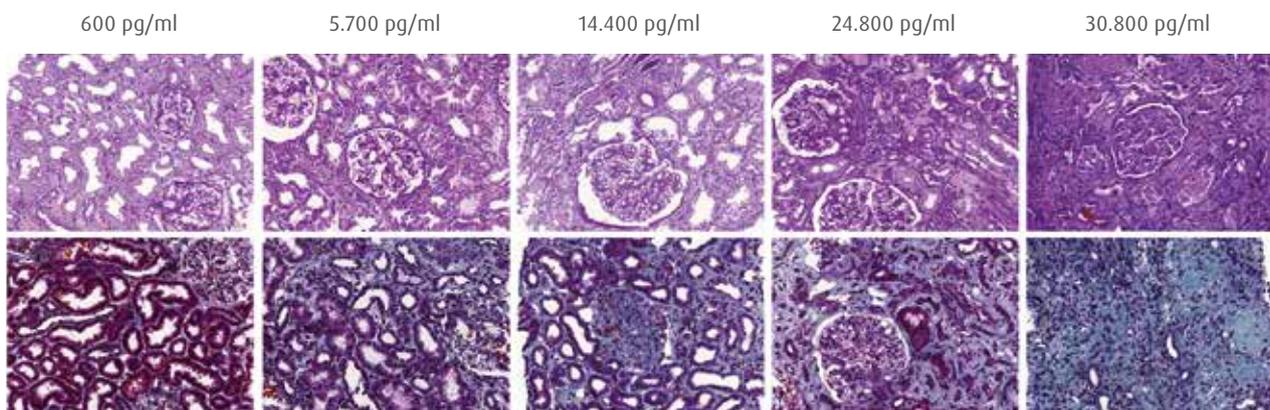


Abb. 2: DKK3 und tubulointerstitielle Fibrose beim Menschen. Die fortschreitende Vernarbung des Nierengewebes korreliert signifikant mit der Konzentration des profibrotischen Moleküls DKK3 im Urin der biopsierten Patienten (modifiziert nach Federico et al.: J Clin Invest Insight 2016; 1: e84916).

Befundbeurteilung

Die Interpretation der DKK3-Ergebnisse sollte immer in Verbindung mit der GFR erfolgen.

Negatives Ergebnis	
DKK3 < 200 pg/mg Kreatinin	Es liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Progression der chronischen Nierenschädigung vor. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. langjähriger Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, sollte eine Kontrolle alle 6-12 Monate erfolgen.

Positives Ergebnis	
DKK3 > 200 pg/mg Kreatinin	Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt eine progrediente chronische Nierenschädigung vor. Der jährliche Verlust der GFR korreliert mit der Höhe der DKK3-Konzentration im Urin.
DKK3 > 1.000 pg/mg Kreatinin	ist mit einem mittleren jährlichen GFR-Verlust von 2,4 % assoziiert (95% Konfidenzintervall von -4,6 % bis -0,2 % pro Jahr) im Vergleich zu DKK3-Werten unter 200 pg/mg Kreatinin im Urin.
DKK3 > 4.000 pg/mg Kreatinin	ist mit einem mittleren jährlichen GFR-Verlust von 7,6 % assoziiert (95% Konfidenzintervall von -10,9 % bis -4,2% pro Jahr) im Vergleich zu DKK3-Werten unter 200 pg/mg Kreatinin im Urin.

Die Angaben beziehen sich auf eine Analyse von Daten einer Langzeitbeobachtungsstudie an 575 Patienten mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen im CKD-Stadium 2-4.

Präanalytik

Vorzugsweise wird die Messung von DKK3 im frischen Morgenurin durchgeführt. Untersuchungen haben gezeigt, dass DKK3 in kühl gelagerten Urinproben (bei 4 °C) mindestens 24 Stunden stabil ist, eine längere Lagerung sollte vermieden werden. Alternativ können die Urinproben sofort bei -20 °C bis zur Bestimmung eingefroren werden. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren sollte vermieden werden.

Erniedrigte Werte

- Nicht sachgemäße Urinlagerung

Erhöhte Werte

- Fieber/Infekte (z. B. Harnwegsinfekte)
- Akute interstitielle Nierenschädigung
- Ggf. bei nierentransplantierten Patienten mit Eigennieren in situ

Hinweise zur Präanalytik	
Probenmaterial	2 ml Spontanurin
Probentransport	tiefgefroren
Methode	ELISA

Autorin:

Dr. Martina Fliser, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Farris AB, Colvin RB: Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 289–300.
2. Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE et al.: ERA-EDTA diabetes working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function with type 2 diabetes. *Lancet Diab Endocrinol* 2015; 3: 382–391.
3. Niehrs C: Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 2006; 25: 7469–7481.
4. Zhou D, Tan RJ, Fu H et al.: Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest* 2016; 96: 156–167.
5. Gröne EF, Federico G, Nelson PJ et al.: The hormetic functions of Wnt pathways in tubular injury. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2017; 469: 899–906.
6. Federico G, Meister M, Mathow D et al.: Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *J Clin Invest* 2016; 1: e84916.

Stand: Februar/2018

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Martina Fliser
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin
Fachbereichsleiterin Nephrologie
E-Mail: nephrologie@limbachgruppe.com
Telefon: +49 6221 3432-432

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 86027-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-efeld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com