

Dickkopf 3 (DKK3) – Update

Biomarker zur sicheren Diagnose einer progredienten CKD

Klinischer Hintergrund

Weltweit leiden schätzungsweise mehr als 750 Millionen Menschen an einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) [1]. Die häufigsten Ursachen sind ein langjähriger Diabetes mellitus und/oder arterieller Hypertonus, immunologische und genetische Nierenerkrankungen, aber auch Nierenschädigungen durch Medikamente (z.B. nichtsteroidale Entzündungshemmer) oder nach akutem Nierenversagen. In Deutschland wird jährlich bei über 12.000 Patient:innen eine chronische Nierenersatztherapie eingeleitet. Zudem haben nierenkranke Menschen eine Reihe von ernstesten Begleiterkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Beides geht mit hohen Gesundheitskosten und leider auch mit einer hohen Sterblichkeit einher [2]. Die sichere frühzeitige Erkennung einer fortschreitenden Nierenschädigung – unabhängig von deren Ursache – ist deshalb von herausragender Bedeutung, insbesondere da Betroffene lange Zeit keine gravierenden Symptome haben [1]. Laboruntersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion wie Kreatinin oder Cystatin C im Blut sowie die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zeigen zwar die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Untersuchung an, geben aber keine Auskunft über den weiteren Verlauf der Nierenerkrankung. Die Prognose des individuellen Verlaufs einer chronischen Nierenschädigung auf Basis einer einzelnen eGFR-Bestimmung ist daher nicht möglich.

Dickkopf 3 (DKK3) als Biomarker für einen zeitnahen Nierenfunktionsverlust

Dickkopf 3 (DKK3) ist ein Glykoprotein, welches den Wnt-Signalweg moduliert. Experimentelle Studien zeigten, dass der Wnt-Signalweg eine überragende Rolle bei der Progression von sowohl akuten als auch chronischen Nierenschädigungen spielt [3]. DKK3 wird von „gestressten“ Tubuluszellen in den Urin freigesetzt und ist daher unabhängig von der Ursache ein sehr früher Indikator für eine bedeutende und vor allem fortschreitende Nierenschädigung [3]. Der IVDR-zertifizierte DKK3-ELISA (ReFiNE®) ermöglicht die Erkennung einer progredienten CKD mit einer einfachen Bestimmung von DKK3 im Urin. Sie eignet sich deshalb hervorragend als Zusatzinformation zur eGFR, um den individuellen Verlauf einer Nierenschädigung besser abzuschätzen. Dies wurde mittlerweile in vielen Studien an erwachsenen Patient:innen mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen und CKD-Stadien

Das Wichtigste auf einen Blick

- DKK3 im Urin (DKK3) ist ein unabhängiger Prädiktor für den Nierenfunktionsverlust in den darauffolgenden 6 bis 12 Monaten.
- Therapeutische Maßnahmen zur Verlangsamung der CKD-Progression können im Sinne einer personalisierten Medizin überwacht werden.

[4–9] und auch bei Kindern mit einer progredienten CKD belegt [10–13]. Die Ergebnisse dieser Studien bestätigten, dass die DKK3-Konzentration ein unabhängiger Prädiktor für den Nierenfunktionsverlust in den darauffolgenden 6 bis 12 Monaten ist. So fanden z. B. Zewinger et al. [4] bei 575 Patient:innen mit Nierenerkrankungen unterschiedlicher Genese und CKD-Stadium 2–4, dass DKK3 den kurzfristigen Nierenfunktionsverlust sicher vorhersagte. Beispielsweise verloren Patient:innen, deren DKK3-Spiegel 4.000 pg/mg Kreatinin überstieg, durchschnittlich fast 8,0 % der GFR pro Jahr. Ähnliche Daten liegen mittlerweile auch für Kinder und Jugendliche vor [10].

Beeindruckend sind auch die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten multizentrischen europäischen Studie bei 3.232 Patient:innen mit Typ-2-Diabetes mellitus in der hausärztlichen Versorgung (Abbildung 1) [9]. Die Messung von DKK3 identifizierte über die etablierten Biomarker eGFR und Albuminurie hinaus Patient:innen mit hohem Risiko für einen signifikanten Verlust der Nierenfunktion in der Folgezeit. In der Primärversorgung kann die Messung von DKK3 somit dazu beitragen, Hochrisikopatient:innen sehr früh zu identifizieren, welche von einer intensivierten Behandlung profitieren. Norwegische Forscher:innen konnten darüber hinaus zeigen, dass erhöhte DKK3-Werte mit einem größeren Verlust der Nierenfunktion bei älteren Personen in der Allgemeinbevölkerung assoziiert waren, unabhängig von etablierten CKD-Risikofaktoren [14]. Ein negativer DKK3-Wert bei Älteren mit niedriger eGFR schließt somit ein signifikantes „Nierenproblem“ aus. Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse an mittlerweile mehr als 13.000 Personen, dass die Bestimmung von DKK3 im Urin in Verbindung mit der eGFR eine zuverlässigere Abschätzung des künftigen Verlaufs einer CKD erlaubt. Dies gilt auch z. B. für Patient:innen nach erfolgreicher Nierenlebenspende [8].

Die Messung von DKK3 im Urin kann daher die Behandlung von nierenkranken Patient:innen im Sinne einer personalisierten Medizin bereichern, da damit auch therapeutische Maßnahmen zur Verlangsamung der CKD-Progression überwacht und ggf. intensiviert werden können, sowohl bei Erwachsenen [4] als auch bei Kindern [10] mit CKD (Abbildung 2).

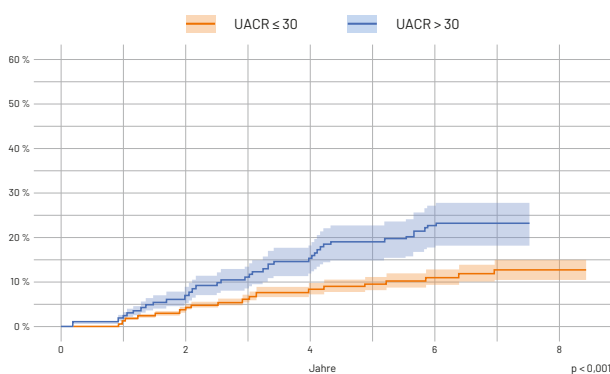
DKK3 und AKI-CKD-Transition

Eine akute Nierenschädigung (AKI) – insbesondere wiederholt – ist eine häufige Ursache für eine progrediente

CKD [15]. Daher können AKI und CKD als eine Art „Nierenschädigungskontinuum“ angesehen werden. Der klinische Nutzen der Messung von DKK3 als Prädiktor für ein postoperatives AKI und vor allem für den anschließenden Übergang in eine fortschreitende CKD mit weiterem Verlust der GFR (sog. AKI-CKD-Transition) wurde erstmals bei Patient:innen gezeigt, die sich einer elektiven Herzoperation unterzogen [15]. Mittlerweile wurden diese Befunde in weiteren Arbeiten bei Erwachsenen und Kindern mit akuter Nierenschädigung und sogar bei postmortaler Nierenspende bestätigt [16–18].

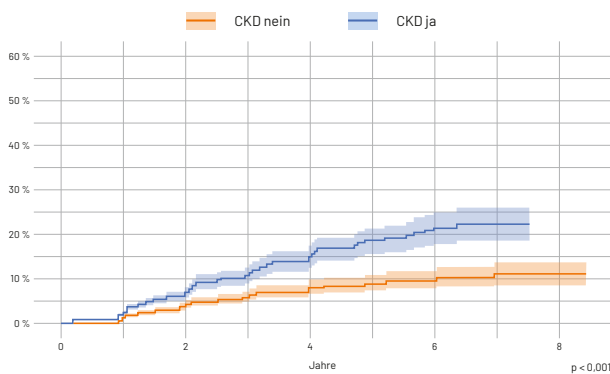
A

UACR

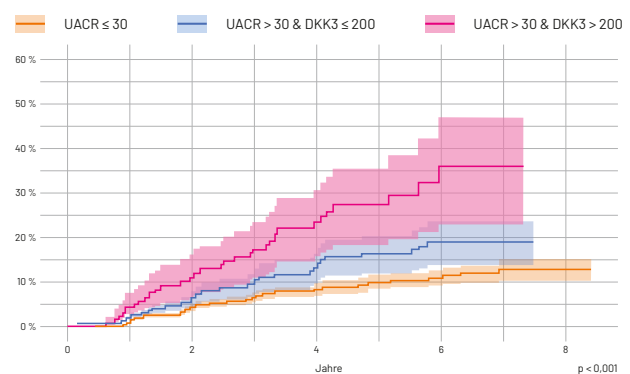


B

CKD



UACR + DKK3



CKD + DKK3

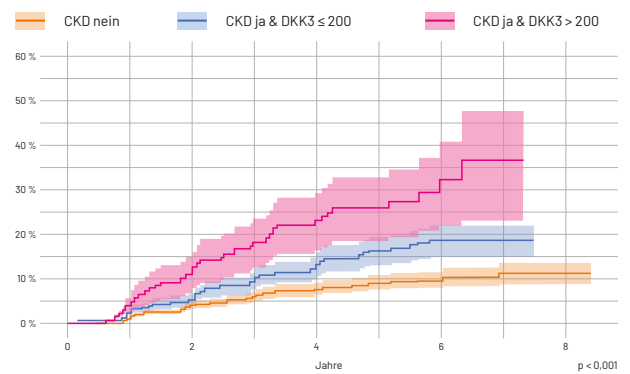


Abbildung 1: DKK3 und kombinierter Nierenendpunkt bei 3.232 Patient:innen mit Typ-2-Diabetes und medianer Beobachtungszeit von 4,26 Jahren (modifiziert nach [9]). Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus eGFR-Abfall $\geq 40\%$, Anstieg der Albuminurie auf mindestens 30 mg/g , Progression zu terminaler Niereninsuffizienz und Tod durch Nierenversagen. Kaplan-Meier-Kurven für DKK3-Werte $\leq 200\text{ pg/mg}$ Kreatinin und $> 200\text{ pg/mg}$ Kreatinin in Kombination mit einem Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) $> 30\text{ mg/g}$ Kreatinin (A) oder dem Vorliegen einer CKD gemäß der KDIGO-Klassifikation (B). Hohe DKK3-Werte waren im Vergleich zur jeweiligen Referenzgruppe (normaler UACR oder keine CKD) mit einem signifikant ($p < 0,001$) höheren Risiko für den kombinierten Nierenendpunkt assoziiert.

Indikation

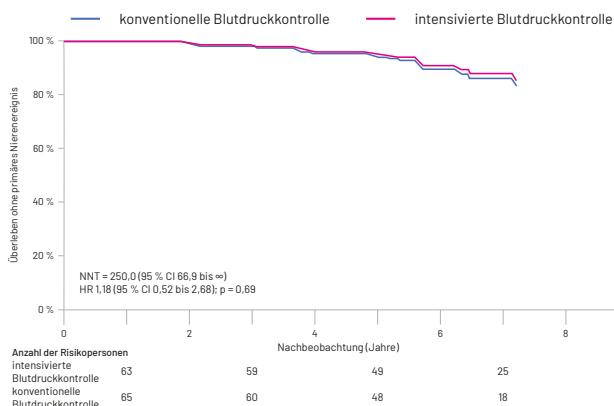
Nachweis oder Ausschluss einer aktiven bzw. progredienten Nierenschädigung bei:

- immunologisch (z. B. ANCA-Vaskulitis) und genetisch (z. B. ADPKD) bedingten Nierenerkrankungen
- arteriellem Bluthochdruck und/oder Diabetes mellitus
- akuter Nierenschädigung, z. B. im Rahmen von großen operativen Eingriffen, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen kann

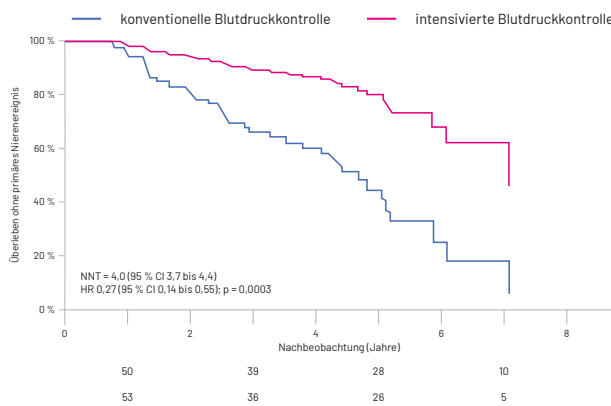
- Einnahme/Verabreichung von nierenschädigenden Medikamenten wie z. B. nichtsteroidalen Entzündungshemmern oder onkologische Therapien
- Erkrankungen, die eine chronische Nierenschädigung verursachen können, wie z. B. Herz- oder Lungenerkrankungen
- jede unklare Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Menschen mit altersbedingt verminderter eGFR ohne Risikofaktoren für eine CKD

A

DKK3 im Urin ≤ 1.689 pg/mg Kreatinin



DKK3 im Urin > 1.689 pg/mg Kreatinin



B

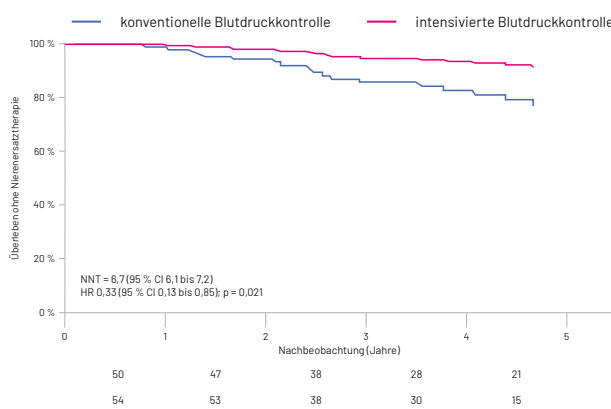
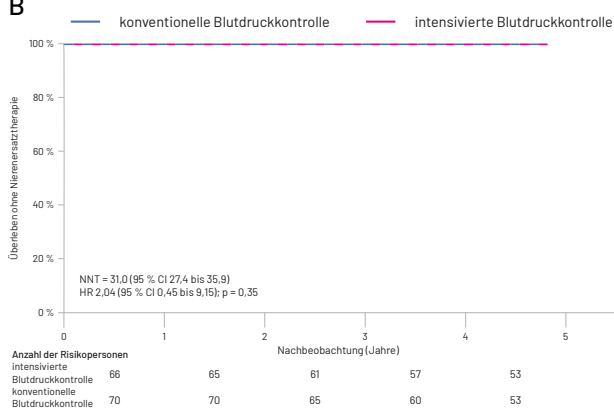


Abbildung 2. DKK3 sagt den Effekt einer intensivierten Blutdrucksenkung voraus (modifiziert nach [10]). (A) Überleben ohne primäres Nierenereignis und (B) Überleben ohne Nierenersatztherapie bei Teilnehmern der ESCAPE-Studie, die randomisiert entweder einer konventionellen (blaue Linie) oder einer intensivierten (magentafarbene Linie) Blutdrucksenkung zugeteilt wurden. Die Auswertung erfolgte anhand des DKK3-Medians der Studienpopulation. NNT – number needed-to-treat, HR – hazard ratio.

Befundbeurteilung

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

Negatives Ergebnis:

DKK3 < 200 pg/mg Kreatinin

Es liegt keine Progression der chronischen Nierenschädigung vor. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. langjährigem 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. Die DKK3-Werte in der rechten Spalte dienen als Orientierung.

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 Patient:innen mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen im CKD-Stadium 2–4 [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.

Wichtiger Hinweis

Erniedrigte Werte

- nicht sachgemäße Urinlagerung

Erhöhte Werte

- Fieber/Infekt (z. B. Harnwegsinfekt)
- akute interstitielle Nierenschädigung
- ggf. bei nierentransplantierten Patient:innen mit Eigennieren in situ (Verlauf!)

Hinweise zu Präanalytik

Probenmaterial	2 ml Spontanurin
Probentransport	Standardtransport (gekühlt)
Methode	ELISA

Autorinnen und Autoren:

Dr. Martina Fliser, MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg
Prof. Dr. Peter Findeisen, MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg

Literatur:

- Francis A, Harhay MN, Ong ACM et al.: Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024; 20(7): 473–485.
- GBD 2021 Forecasting Collaborators: Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403(10440): 2204–2256.
- Schunk SJ, Flöge J, Fliser D, Speer T: Wnt/β-catenin signaling – a versatile player in kidney injury and repair. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(3): 172–184.
- Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M et al.: Dickkopf-3(DKK3) in urine identifies patients with short-term risk of eGFR loss. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(11): 2722–2733.
- Sánchez-Alamo B, García-Iñigo FG, Shabaka A et al.: Urinary Dickkopf-3(DKK3): a new biomarker for CKD progression and mortality? *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(12): 2199–2207.
- Schunk SJ, Beisswenger C, Ritzmann F et al.: Measurement of urinary Dickkopf-3 uncovered silent progressive kidney injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kidney Int* 2021; 100(5): 1081–1091.
- Pieper D, Sandek A, Schäfer AK et al.: Urinary Dickkopf-3 as a potential marker for estimated glomerular filtration rate decline in patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(23): e036637.
- Schuster A, Steine L, Banas B, Bergler T: Dickkopf 3 as a new monitoring tool for kidney function after living kidney donation. *J Clin Med* 2024; 13(23): 7454.
- Keller F, Schunk S, Denicolò S et al.: Dickkopf-3(DKK3) and the progression of diabetic kidney disease in primary health care. *Diabetes* 2026; 75(1): 135–144.
- Speer T, Schunk SJ, Sarakpi T et al.: Urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children with chronic kidney disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7(6): 405–414.
- Dahmer-Heath M, Gerß J, Fliser D et al.: Urinary Dickkopf-3 Reflects Disease Severity and Predicts Short-Term Kidney Function Decline in Renal Ciliopathies. *Kidney Int Rep* 2024; 10(1): 197–208.
- Boeckhaus J, Tönshoff B, Weber LT et al.: Urinary Dickkopf-related protein 3 as a novel biomarker for kidney function decline in children with Alport syndrome. *Ped Nephrol* 2025; 40(7): 2205–2213.
- Dittrich K, Marczak E, Wagner R et al.: Urinary Dickkopf-Related Protein 3 – a potential long-term biomarker for progressive CKD in children. *Kidney Int Rep* 2025; 10(5): 1582–1586.
- Norvik JV, Fliser D, Eriksen BO et al.: Urinary Dickkopf-3 predicts GFR loss in the general population. *Kidney Int Rep* 2025; 10(10): 3407–3415.
- Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M et al.: Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 2019; 394(10197): 488–496.
- Roscigno G, Quintavalle C, Biondi-Zoccai G et al.: Urinary dickkopf-3 and contrast-associated kidney damage. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(21): 2667–2676.
- Hu J, Zhou Y, Huamg H et al.: Prediction of urinary dickkopf-3 for AKI, sepsis-associated AKI and PICU mortality in children. *Pediatr Res* 2023; 93(6): 1651–1658.
- De Fallois J, Günzel A, Daniel C et al.: Deceased donor urinary Dickkopf-3 associates with future allograft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2025; 25(3): 516–530.

Stand – Juli 2026