# DKK3-Update – Das Troponin der Nephrologie

## Klinischer Hintergrund

Für Nephrologen wäre die Verfügbarkeit eines Biomarkers der aktiven bzw. fortschreitenden Nierenschädigung analog dem Troponin in der Kardiologie sehr hilfreich. Mit verschiedenen Scores kann zwar das allgemeine Progressionsrisiko errechnet werden, jedoch ist die Vorhersage, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein individueller Patient dialysepflichtig wird (insbesondere in den nächsten 24 Monaten), meist nicht möglich.

Die KDIGO-Leitlinien teilen die Nierenschädigung in verschiedene Stadien ein, die das Risiko der weiteren Progression anhand von GFR und Albuminurie beschreiben [1]. Trotzdem haben Patienten in denselben Kategorien (z. B. G3a/A2, also moderate GFR-Einschränkung und Albuminurie) eine teils ganz unterschiedliche renale Prognose, abhängig von der Grunderkrankung und weiteren Einflussfaktoren. Eine individuelle Voraussage der Progression ist deshalb nur schwer möglich.

Der KDIGO-Klassifikation liegen Daten aus der Publikation von Coresh et al. [2] von 1,7 Millionen Personen aus 35 Kohorten des „CKD Prognosis Consortium" zugrunde. Während der Langzeitbeobachtung von bis zu zehn Jahren wurden über 12.000 Personen terminal nierenInsuffizient. Dabei war das 10-Jahres-Dialyserisiko stark abhängig vom GFR-Verlauf der ersten zwei Beobachtungsjahre. Zum Beispiel: Bei einer Ausgangs-GFR von 20 ml/min/1,73 m² und einem GFR-Verlust von 57 % in den ersten zwei Beobachtungsjahren betrug das 10-Jahres-Dialyserisiko 100 %. Wenn dagegen die GFR in den ersten zwei Beobachtungsjahren stabil blieb, lag das 10-Jahres-Dialyserisiko nur bei etwas über 50 %. Mit einer Ausgangs-GFR von 65 ml/min/1,73 m² und stabiler Nierenfunktion hatten die Patienten ein 10-Jahres-Dialyserisiko von unter 1 %. Wenn jedoch in den ersten zwei Beobachtungsjahren die GFR um 57 % abfiel, betrug das 10-Jahres-Dialyserisiko immerhin 37 %.

### Das Wichtigste auf einen Blick

Der Verlust der GFR bzw. die Progression ist bei nierenkranken Patienten sehr variabel. DKK3 ist ein im Spontanurin messbarer Biomarker des tubulären Stresses bzw. der aktiven Nierenschädigung. DKK3 ist deshalb ein vielversprechender neuer Marker zur frühen Erkennung bzw. Vorhersage des individuellen Progressionsrisikos, sowohl bei akuten als auch bei chronischen Nierenerkrankungen, und zwar unabhängig von der Ursache der Nierenschädigung.

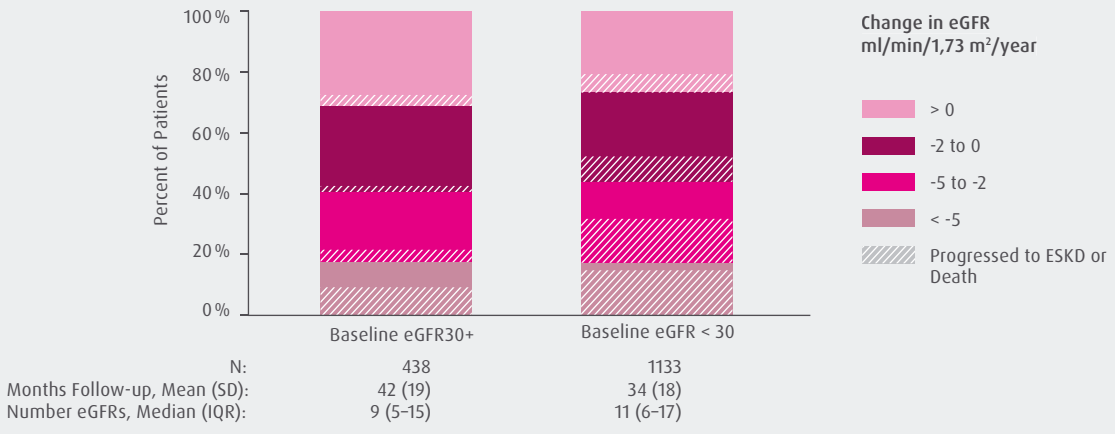



Abb. 1: Jährliche Änderung der eGFR (Change in eGFR) im Verlauf des Follow-up bei Patienten mit einer eGFR bei Studieneintritt > 30 ml/min/1,73 m² (linke Säule) und < 30 ml/min/1,73 m² (rechte Säule). Der mittlere Follow-up (in Monaten) und die Zahl der eGFR-Messungen in diesem Zeitraum ist unterhalb der Säulen angegeben. Die Schattierung in den Säulen gibt den Anteil der Patienten in jeder Kategorie an, der während der Nachuntersuchung eine Dialysepflichtigkeit (ESKD) entwickelte oder verstarb (Death). Copyright siehe S. 4.

LIMBACH GRUPPE

**Limbach Gruppe SE**
Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853 0
www.limbachgruppe.com

Diese Daten wurden in der internationalen CKD-OPPS-Studie („CKD Outcomes and Practice Patterns Study") für Deutschland bestätigt [3]. In 33 zufällig ausgewählten deutschen ambulanten Nierenzentren wurden 1.836 Patienten in den CKD-Stadien 3 und 4 eingeschlossen und im Mittel bis zu 37 Monate nachbeobachtet. Die durchschnittliche GFR lag im CKD-Stadium 4 bei 23 ml/min/1,73 $m^2$ und im CKD-Stadium 3 bei 40 ml/min/1,73 $m^2$. Im Verlauf hatten bis zu 45 % der Patienten eine messbare Progression, 18 % davon eine schnelle Progression mit mehr als 5 ml/min/1,73 $m^2$ GFR-Verlust pro Jahr. Bei zwei Dritteln der Patienten blieb die Nierenfunktion allerdings absolut stabil (Abbildung 1).

Je nach Aktivität der Grunderkrankung und weiteren Einflussfaktoren der Progression (z. B. Blutdruckkontrolle, Rauchen) ist es also offensichtlich gar nicht selten, dass Patienten selbst im CKD-Stadium 4 über Jahre eine stabile Nierenfunktion haben, ohne dass die Erkrankung zwingend in eine Dialysepflicht mündet. Diese Fälle bildet die „starre" KDIGO-Klassifikation nicht ab. Hinzu kommt, dass ein einzelner Patient auch gar nicht auf dem einmal begonnenen Kurvenverlauf der GFR bleiben muss; die Steigung der Progressionskurve kann sich beliebig ändern; sie kann steiler abfallen (Beschleunigung der Progression), abflachen, stabil bleiben oder sogar wieder ansteigen.

## Rechenmodelle versagen – oder: „Vorhersagen sind kompliziert, besonders wenn sie die Zukunft betreffen" (Niels Bohr)

Die multizentrische CRIC-Studie [4] schloss 3.386 Patienten im CKD-Stadium 2 bis 4 (eGFR: 20–70 ml/min/1,73 $m^2$) mit definierten Nierenerkrankungen ein. Das Follow-up betrug zwei Jahre, eine Progression war definiert als Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz oder Halbierung der Ausgangs-GFR. Die Patienten wurden eingeteilt in „Progression" oder „keine Progression". Anhand verschiedener Risiko-Rechenmodellen wurde dann die Risikoprädiktion überprüft (Modell 1 beinhaltete Alter, Geschlecht, Abstammung; Modell 2 beinhaltete zusätzlich die eGFR und die Proteinurie und Modell 3 ergänzte noch weitere Faktoren wie RAAS-Hemmung, Blutdruck, Diabetes-Status, BMI etc.). Im Ergebnis erlaubte keines der Modelle eine akzeptable individuelle Progressionsprädiktion.

Eine weitere Studie [5] zeigte, dass eine Vorhersage der CKD-Progression eigentlich nur möglich ist, wenn die eGFR regelmäßig bestimmt und der Kurvenverlauf beobachtet wird – unabhängig vom CKD-Stadium. Aufgrund der ausgeprägten intra-individuellen Schwankungen des Serumkreatinins sind jedoch relativ häufige Messungen und somit theoretisch überflüssige Konsultationen erforderlich.

## Was bedeutet Präzisionsmedizin in der Nephrologie?

In einer Zeit der immer weiter voranschreitenden Präzisionsmedizin kommt auch in der Nephrologie der Erforschung und Implementierung von Biomarkern eine zunehmende Bedeutung zu. Wyatt und Schlöndorff definierten vor einigen Jahren [6], was Präzisionsmedizin in der Nephrologie bedeutet: eine Beschreibung von Erkrankungen, die nicht mehr auf klinischen Parametern basiert, sondern auf der zugrunde liegenden molekularen Biologie. Ziel ist die Identifizierung spezifischer Biomarker und gezielter Therapien zur Verbesserung des klinischen Outcomes.

Ein vielversprechender molekularer Signaltransduktionsweg ist diesbezüglich der Wnt-β-Catenin-Signalweg („Wnt" ist ein lokales Signalprotein bei der Zellentwicklung und Catenine sind Verbindungsproteine der Zelladhäsion und des Zytoskeletts). In verschiedenen Tiermodellen der akuten oder chronischen Nierenschädigung [7] wurde die Bedeutung dieses Signalwegs eingehend erforscht. Eine große Rolle spielen dabei Tubuluszellen, da das tubulointerstitielle Kompartment den Großteil des Nierengewebes ausmacht. Dort entscheidet sich die CKD-Progression bzw. zeigt sich, ob es nach einer Nierenschädigung zur Regeneration, Reparation oder Progression kommt. Je nach Signalstärke bzw. zeitlichem Ein- und Ausschalten der Wnt-β-Catenin-Signalkaskade kann es zu einer unkontrollierten RAAS-Aktivierung, Inflammationsprozessen, Ablagerungen extrazellulärer Matrix und Fibroblastenaktivierung kommen.

## DKK3 als Biomarker für einen zeitnahen Nierenfunktionsverlust

Jüngst konnte gezeigt werden, dass ein wichtiges Steuerungsmolekül des Wnt-β-Catenin-Signalwegs das Glykoprotein „Dickkopf3" (DKK3) ist [8]. DKK3 wird von proximalen Tubuluszellen unter Stressbedingungen sezerniert und wirkt immunsuppressiv und profibrotisch. Die Interaktion zwischen DKK3 und dem Wnt-β-Catenin-Signalweg ist streng evolutionär konserviert und läuft hauptsächlich während der Embryonalentwicklung ab. Eine spätere DKK3-Aktivierung ist pathologisch und die tubuläre Sekretion von DKK3 in den Urin kann bei Nierenerkrankungen mittels ELISA gemessen und quantifiziert werden. Bei Nierengesunden ist DKK3 im Urin praktisch nicht nachweisbar; zur Ausscheidung kommt es erst bei einer akuten oder chronischen Nierenschädigung (siehe Abbildung 2).

Eine Studie aus Homburg (Saar) untersuchte prospektiv in zwei großen Kohorten die Eignung von DKK3 im Urin als potenziellem Biomarker für den CKD-Verlauf [9]. Eine Kohorte bestand aus 481 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung (betriebsärztlicher Dienst des Universitätsklinikums), unter denen auch Hypertoniker, Diabetiker, Adipöse etc. waren. Die andere Kohorte („CARE FOR HOMe") umfasste 575 Patienten mit definierter chronischer Nierenschädigung im

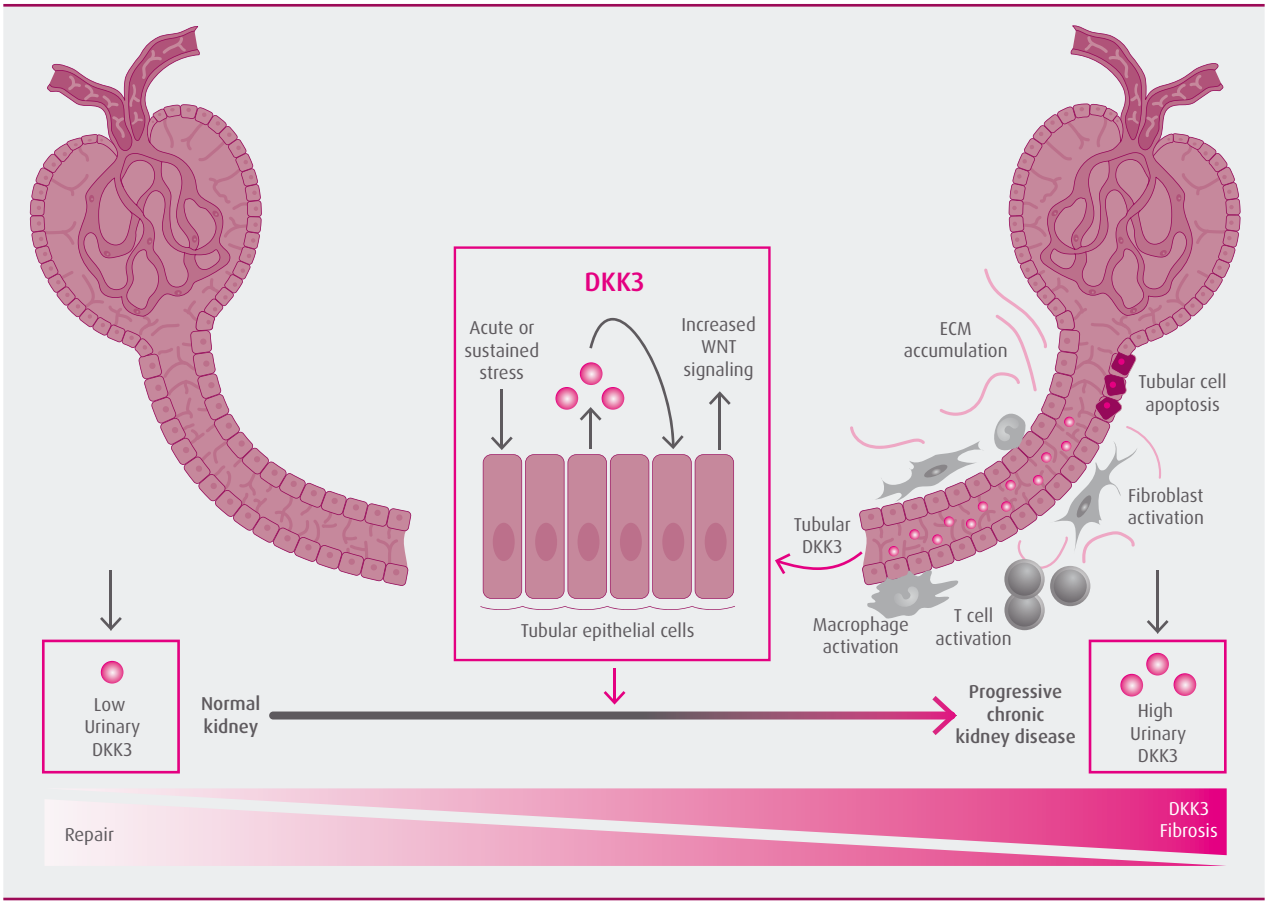



Abb. 2: Grundsätzlicher Wirkungsmechanismus von DKK3 (Abbildung aus [9] mit freundlicher Genehmigung des Copyright Clearance Center).

CKD-Stadium 2–4. In der Kohorte der Allgemeinbevölkerung lag die DKK3-Konzentration (bzw. die Urin-DKK3-Kreatinin-Ratio) im Median bei 33 pg/mg; bei CKD-Patienten war der Wert signifikant höher (Median: 431 pg/mg).

In der CARE-FOR-HOMe-Kohorte hatten zwei Drittel der Patienten einen Diabetes mellitus und/oder Hypertonie. Der prospektive Follow-up erstreckte sich über acht Jahre (im Mittel 5,2 ± 2,1 Jahre); Blut- und Urinkontrollen erfolgten jährlich. Die Analysen konnten schließlich mit insgesamt 2.035 Personenjahren erfolgen. Mit der statistischen Methode der sogenannten kubischen Spline-Interpolation wurde die Veränderung der eGFR in Abhängigkeit vom DKK3-Kreatinin-Quotienten dargestellt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem DKK3 im Urin < 200 pg/mg unabhängig von ihrer renalen Grunderkrankung in den folgenden zwölf Monaten keine Progression hatten. Bei erhöhten DKK3-Werten (> 1.000 pg/mg) betrug der GFR-Verlust im Folgejahr dagegen bis zu 10 %. Bei massiv erhöhter DKK3-Ausscheidung im Urin (> 4.000 pg/mg Kreatinin) kam es zu einem deutlichen GFR-Verlust von 4 bis 6 ml/min/1,73 $m^2$ jährlich, unabhängig von der Ursache der Nierenschädigung. Besonders bemerkenswert war die Beobachtung, dass DKK3 im Urin auch bei Patienten ohne Albuminurie einen eGFR-Abfall in den nächsten zwölf Monaten vorhersagte.

## Bestätigung der Vorhersagekraft von DKK3 in anderen Kohorten

Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse bei Patienten der STOP-IgAN-Studie (Patienten mit bioptisch gesicherter IgA-Nephropathie) evaluiert. Auch diesmal bestätigte sich, dass hohe DKK3-Werte (gemessen im Urin während der Run-in-Studienphase) einen kommenden GFR-Abfall anzeigten, mit GFR-Verlustraten von bis zu 30 % in sechs Monaten, wohingegen Patienten mit normalen DKK3-Werten eine stabile Nierenfunktion behielten. Sogar das Therapieansprechen auf die Immunsuppression konnte mittels DKK3 vorhergesagt werden.

## DKK3 bei kardiochirurgischen Patienten mit postoperativer AKI

Laut neueren Daten ist das (wiederholte) akute Nierenversagen eine wichtige Ursache für das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz. In einer weiteren Studie [10] wurde DKK3 zur Vorhersage eines postoperativen akuten Nierenversagens und des weiteren Verlaufs der Nierenfunktion nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen bei 733 Patienten evaluiert. Die Patienten hatten eine mittlere GFR von 89 ml/min/1,73 $m^2$; präoperativ wurden eGFR und DKK3 im Urin bestimmt und die Patienten dann bis zu drei Jahre (Median: 820 Tage) nachbeobachtet. 26,3 % der Patienten entwickelten postoperativ ein akutes

Nierenversagen; dabei zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit von dem präoperativen DKK3-Wert im Urin, das Risiko war entsprechend der DKK3-Höhe um bis zum Vierfachen erhöht. Dagegen entwickelten Patienten ohne Nachweis von DKK3 im Urin praktisch kein postoperatives akutes Nierenversagen. Es bestand auch eine signifikante unabhängige Assoziation zur Nierenfunktion bei der Entlassung sowie im weiteren Beobachtungszeitraum (persistierende Nierenfunktionseinschränkung oder Dialyse). DKK3 könnte somit in Zukunft auch zur Identifizierung von Risikopatienten und insbesondere auch zum Ergreifen präventiver Maßnahmen und zum Therapiemonitoring eingesetzt werden.

Autor:
Prof. Dr. Danilo Fliser, Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Nieren und Hochdruckkrankheiten, Homburg (Saar)

Literatur:

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern Suppl 2013; 3 (1). https://kdigo.org/guidelines
2. Coresh J, Turin TC, Matsushita K et al.: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. JAMA 2014; 311 (24): 2518–2531.
3. Reichel H, Zee J, Tu C et al.: Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 2020; 35 (5): 803–810.
4. Roy J, Shou H, Xie D et al.: Statistical Methods for Cohort Studies of CKD: Prediction Modeling. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12 (6): 1010–1017.
5. Rosansky SJ: Renal function trajectory is more important than chronic kidney disease stage for managing patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol 2012; 36: 1–10.
6. Wyatt CM, Schlöndorff D: Precision medicine comes of age in nephrology: identification of novel biomarkers and therapeutic targets for chronic kidney disease. Kidney Int 2016; 89 (4): 734–737.
7. Zhou D, Tan R, Fu H et al.: Wnt/β-catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. Lab Invest 2016; 96: 156–167.
8. Schunk SJ, Floege J, Fliser D et al.: WNT-β-catenin signalling – a versatile player in kidney injury and repair. Nat Rev Nephrol 2020. doi: 10.1038/s41581-020-00343-w. Online ahead of print.
9. 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.
10. 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.

Abbildung 1: © Helmut Reichel, Jarcy Zee, Charlotte Tu, Eric Young, Ronald L Pisoni, Bénédicte Stengel, Johannes Duttlinger, Gerhard Lonnemann, Bruce M Robinson, Roberto Pecoits-Filho, and Danilo Fliser. 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

Quelle:
DGfN-Mitteilungen 3/2020, mit freundlicher Genehmigung der DGfN
Stand: Februar/2021

Ihr Ansprechpartner:
E-Mail: nephrologie@limbachgruppe.com



Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 02/2021_V1