

Dickkopf 3 (Dkk3)

Neuer Biomarker zur nicht invasiven Diagnose einer chronischen Nierenschädigung

Klinischer Hintergrund

Eine chronische Nierenschädigung verläuft ungeachtet der Ursachen in der Regel schleichend, ohne schwerwiegende subjektive Beschwerden, weshalb sie lange unerkannt bleiben kann. Wenn erste ernsthafte Beschwerden auftreten, ist meist ein fortgeschrittenes Stadium der Nierenschädigung erreicht, welches erfahrungsgemäß nicht mehr umkehrbar ist. Infolgedessen tritt ein terminales, dialysepflichtiges Nierenversagen ein.

Seit Kurzem liegen erstmals repräsentative Daten zur Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands vor. Im Rahmen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ wurden 7.116 Männer und Frauen untersucht. Eine bedeutende Einschränkung der Nierenfunktion, d.h. eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, findet sich demnach bei circa 2,3% aller Personen zwischen 18 und 79 Jahren (Abbildung 1) [1]. Auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet wären dies fast 1,9 Millionen Betroffene.

In der Untersuchung von Girndt et al. zeigte sich auch, dass vielen Menschen gar nicht bewusst ist, dass bei ihnen eine bedeutende Nierenschädigung vorliegt [1]. Nur 28% der untersuchten Personen war dies bekannt. Dabei waren Bluthochdruck und Diabetes mellitus wesentliche Risikofaktoren für das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz [1], wie dies auch weltweit der Fall ist.

Das Wichtigste auf einen Blick

Ungeachtet der Ursachen ist der Verlauf einer chronischen Nierenschädigung gekennzeichnet durch die fortschreitende Vernarbung des Nierengewebes in Form einer tubulo-interstitiellen Fibrose. Sie ist die Endstrecke aller progredient verlaufenden Nierenschädigungen, die letztendlich zum endgültigen Nierenversagen führen. Bisher konnte man sie nur invasiv mittels Nierenbiopsie nachweisen. Dickkopf 3 (Dkk3) ist ein neuer Biomarker zur nicht invasiven Diagnose der tubulo-interstitiellen Fibrose. Der Test ermöglicht eine einfache (ELISA) und frühe Erkennung der fortschreitenden Nierenvernarbung.

Hauptursachen für eine chronisch fortschreitende Nierenschädigung in Deutschland sind:

- Arterieller Bluthochdruck und vaskuläre Nierenschädigung,
- Diabetes mellitus,
- akute Nierenschädigungen, z.B. im Rahmen von großen operativen Eingriffen oder schweren internistischen Erkrankungen, die zur bleibenden (chronischen) Niereninsuffizienz führen,
- immunologisch (Glomerulonephritis) und genetisch (Zystennieren) bedingte Nierenkrankheiten,
- Einnahme/Verabreichung von nierenschädigenden Medikamenten (z.B. nicht steroidale Entzündungshemmer).

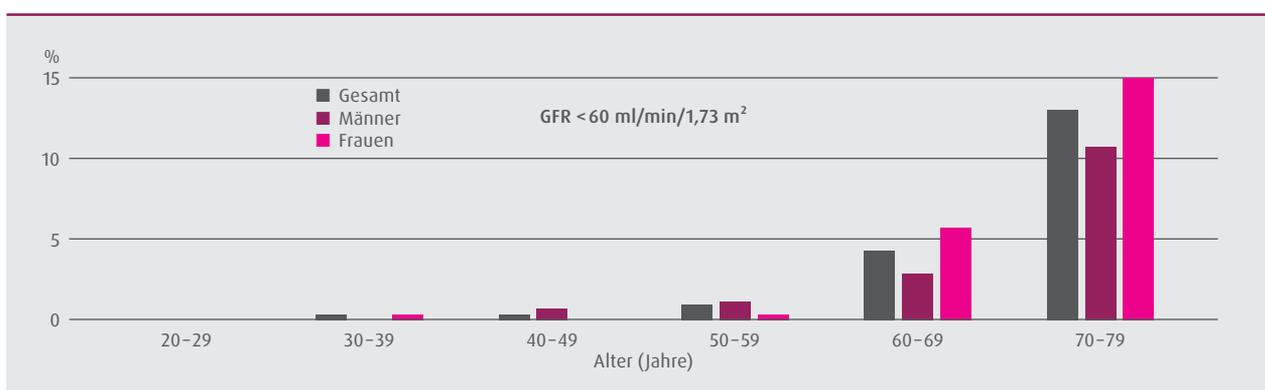


Abb. 1. Chronische Niereninsuffizienz in Deutschland. Bei 2,3% aller Personen zwischen 18 und 79 Jahren liegt eine Einschränkung der Nierenfunktion vor (definiert als $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Alter ist ein wichtiger Einflussfaktor (Girndt et al.: Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 85-91).

Der Verlauf einer chronischen Nierenschädigung ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Vernarbung des Nierengewebes. Dies zeigt sich vor allem in Form einer fortschreitenden, unumkehrbaren interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IF/TA) – auch als tubulo-interstitielle Fibrose bezeichnet (Abbildung 2) –, die letztendlich zum endgültigen Nierenversagen führt [2]. Die eindeutige Feststellung einer fortschreitenden Vernarbung des Nierengewebes war bisher nur mittels invasiver Diagnostik möglich, d.h. durch Nierenbiopsie und Gewebeatnahme zur pathologischen Begutachtung. Für den Patienten schonendere, einfachere und kostengünstigere Methoden hierfür gab es nicht. Das aber ist von großer Bedeutung, da man gefährdete Patienten besser erkennen und intensiver betreuen könnte. Dies beinhaltet nicht nur eine striktere Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle, sondern auch eine Aufklärung der Betroffenen über das Vorliegen einer Nierenschädigung. So können auch präventive Maßnahmen ergriffen werden, um weiteren Nierenschaden abzuwenden, wie z.B. die Vermeidung von schädigenden Medikamenten, oder Vorsichtsmaßnahmen vor elektiven diagnostischen Maßnahmen mit Röntgenkontrastmitteln und/oder invasiven therapeutischen Eingriffen.

Die bisher verwendeten indirekten Nierenschädigungsmarker wie Albuminurie/Proteinurie geben weder Aufschluss über das Bestehen einer Gewebevernarbung, noch darüber, ob dieser fatale Prozess fortschreitet. Zudem liegt bei vielen Patienten mit definitiver Nierenschädigung gar keine signifikante Albuminurie/Proteinurie vor, wie eine kürzlich pub-

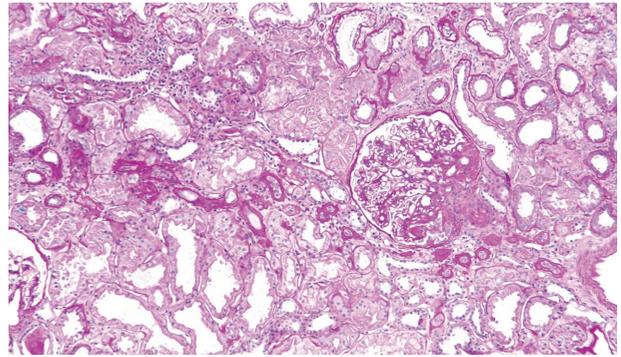


Abb. 2. Gewebeeränderungen bei progredienter chronischer Nierenschädigung. In der Mitte des Biopsieschnittes sind tubulo-interstitielle Veränderungen zu erkennen.

lizierte Arbeit zeigte [3]. So fassten Porrini et al. zusammen, dass z. B. bei bis zu 50% aller Diabetiker mit fortschreitender Niereninsuffizienz gar keine oder nur eine minimale Albuminurie vorliegt (Abbildung 3) [3].

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 den qualitativen Zustand des Nierengewebes aus. So ist es auch nicht möglich, anhand einer einzelnen Bestimmung von Kreatinin oder Cystatin C im Blut den individuellen Verlauf einer chronischen Nierenschädigung sicher vorherzusagen. Zudem nimmt bei älteren Menschen die GFR altersbedingt ab, auch ohne nennenswerte strukturelle Veränderungen des Nierengewebes.

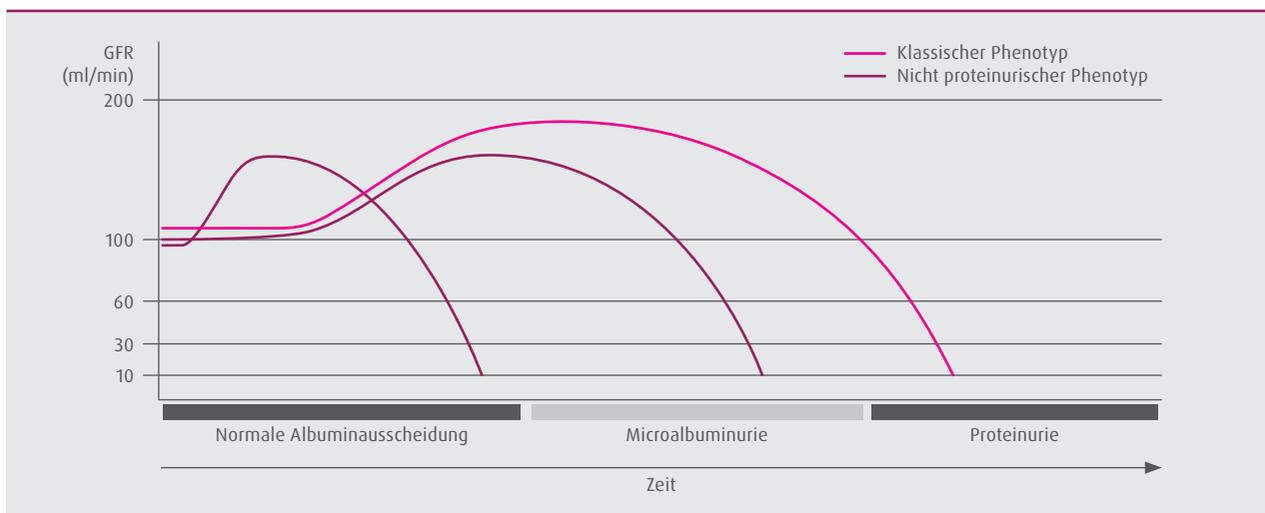


Abb. 3. Verschiedene Verläufe einer chronischen Nierenschädigung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Bei bis zu 50% aller Diabetiker mit progredienter Niereninsuffizienz liegt gar keine oder nur eine minimale Albuminurie vor (modifiziert nach Porrini et al.: Lancet Diab Endocrinol 2015; 3: 382-391).

Dickkopf 3 (Dkk3)

Dickkopf 3 (Dkk3) ist ein neuer Biomarker zur nicht invasiven Diagnose einer progredienten tubulo-interstitiellen Fibrose. In verschiedenen Tiermodellen einer chronischen Nierenschädigung und bei Menschen mit bioptisch gesicherter chronischer Nierenschädigung korrelierte die Menge des im Urin ausgeschiedenen pro-fibrotischen Glykoproteins Dkk3 signifikant mit dem Grad der tubulo-interstitiellen Fibrose [4]. Dabei ging die Aktivität der fortschreitenden Vernarbung des Nierengewebes einher mit hohen Dkk3-Werten im Urin der Versuchstiere.

Dkk3 wird von geschädigten bzw. „gestressten“ Tubuluszellen in den Urin freigesetzt. Somit wird eine bedeutende Nierenschädigung bereits früh angezeigt. Im weiteren Verlauf steigt die im Urin ausgeschiedene Menge des profibrotisch wirkenden Dkk3 parallel zur Ausprägung bzw. Aktivität des Fibrosierungsprozesses im Tubulo-Interstitium der Nieren an.

Der neu entwickelte Dkk3 ELISA ermöglicht die Früherkennung einer chronisch fortschreitenden Nierenvernarbung mit einer einfachen Bestimmung von Dkk3 im Urin. Sie eignet sich deshalb hervorragend als Zusatzinformation zur GFR, einem etablierten Parameter der Nierenfunktion, um den individuellen Verlauf einer chronischen Nierenschädigung besser abzuschätzen.

Indikation

Nicht invasive Diagnose einer chronischen Nierenschädigung (tubulo-interstitielle Fibrose) bei Patienten mit $GFR > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, mit oder ohne Albuminurie/Proteinurie.

Befundbeurteilung

Die Interpretation der Dkk3-Ergebnisse sollte immer in Verbindung mit der GFR erfolgen.

■ Negatives Ergebnis: $< 420 \text{ pg/ml}$

Die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Nierenschädigung ist gering. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z.B. langjähriger Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, sollte eine Kontrolle alle 6–12 Monate erfolgen.

■ Grenzwertiges Ergebnis: $420\text{--}600 \text{ pg/ml}$

Eine chronische Nierenschädigung kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. o.) sollte eine Kontrolle in 3–6 Monaten erfolgen.

■ Positives Ergebnis: $> 600 \text{ pg/ml}$

Eine chronische Nierenschädigung liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor. Die diagnostische Spezifität liegt bei $> 90\%$ (nicht biopsiertes Kontrollkollektiv vom betriebsärztlichen Dienst vs. biopsierte Patienten mit Nierenerkrankung und tubulo-interstitieller Fibrose).

KDIGO-Klassifikation einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) mittels GFR und Albuminurie

Die Zahlen in den Kästchen beschreiben die Empfehlung zum Monitoring (Zahl der Bestimmungen pro Jahr).				Albuminausscheidung im Urin		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	mäßig erhöht	deutlich erhöht
				$< 30 \text{ mg/g}$ $< 0,03 \text{ mg/mg}$ $< 3 \text{ mg/mmol}$	$30\text{--}300 \text{ mg/g}$ $0,03\text{--}0,3 \text{ mg/mg}$ $3\text{--}30 \text{ mg/mmol}$	$> 300 \text{ mg/g}$ $> 0,3 \text{ mg/mg}$ $> 30 \text{ mg/mmol}$
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min/1,73 m^2)	G1	normal oder hoch	≥ 90	1	1	2
	G2	leicht erniedrigt	60–89	1	1	2
	G3a	leicht bis mäßig erniedrigt	45–59	1	2	3
	G3b	mäßig bis deutlich erniedrigt	30–44	2	3	3
	G4	deutlich erniedrigt	15–29	3	3	4+
	G5	Nierenversagen	< 15	4+	4+	4+

Die Messung von **Dkk3** im Urin in Verbindung mit der GFR-Bestimmung in den Stadien G1–G3a erlaubt eine bessere Abschätzung des individuellen Verlaufs einer chronischen Nierenschädigung. Insbesondere bei Älteren kann die GFR altersbedingt erniedrigt sein, ohne dass nennenswerte strukturelle Veränderungen des Nierengewebes bestehen.

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

Hinweise zur Präanalytik	
Probenmaterial	2 ml Spontanurin
Probentransport	Standardtransport (tiefgefroren)
Methode	ELISA

Autorin:

Dr. Martina Fliser, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al.: The Prevalence of Renal Failure. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 85-91
2. Farris AB, Colvin RB: Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21: 289-300
3. Porrini E, Ruggenenti 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
4. Federico G, Meister M, Mathow D et al.: Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. J Clin Invest Insight 2016; 1: e84916.

Stand: Februar/2017

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502 0