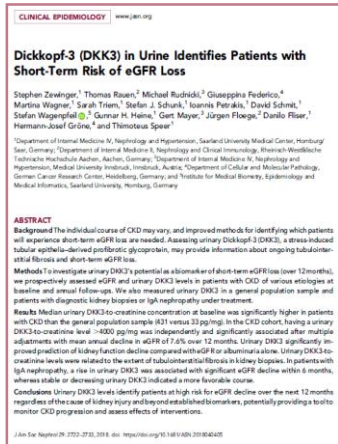


DKK3 – das Troponin der Nephrologie ?



JCI insight 2016



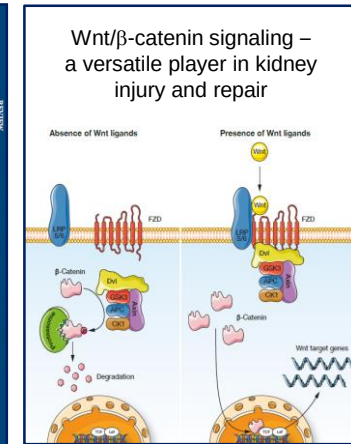
JASN 2018



Lancet 2019



NDT 2020



Nat Rev Nephrol 2020

Progression bei CKD

- Männlich, 44 Jahre
- bioptisch gesicherte IgA Nephropathie
- eGFR 62 ml/min/1,73m²; 2,2 g/Tag Proteinurie
- 131/81 mmHg
- antihypertensive Kombinationstherapie inkl. Ramipril 10 mg/tgl.

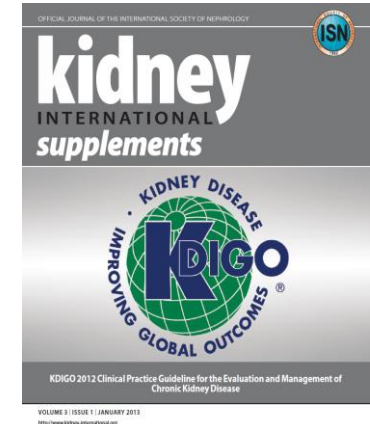
Wie ist der Nierenfunktionsverlauf in den nächsten 24 Monaten?

KDIGO – Leitlinien und CKD

KDIGO. *Kidney Int Suppl* 2013

Einteilung einer **Nierenschädigung** in verschiedene Stadien, die das Risiko der weiteren Progression der Nierenschädigung beschreiben anhand von **GFR** und **Albuminurie**

				Albuminausscheidung im Urin		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	mäßig erhöht	deutlich erhöht
				< 30 mg/g < 0,03 mg/mg < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 0,03-0,3 mg/mg 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 0,3 mg/mg > 30 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+



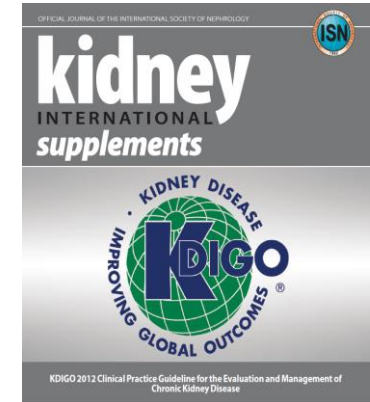
2013 wurde die Leitlinie zur Evaluation und Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung publiziert (**C**hronic **K**idney **D**isease)

KDIGO – Leitlinien und CKD

KDIGO. *Kidney Int Suppl* 2013

Einteilung einer **Nierenschädigung** in verschiedene Stadien, die das Risiko der weiteren Progression der Nierenschädigung beschreiben anhand von **GFR** und **Albuminurie**

				Albuminausscheidung im Urin		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	mäßig erhöht	deutlich erhöht
				< 30 mg/g < 0,03 mg/mg < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 0,03-0,3 mg/mg 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 0,3 mg/mg > 30 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+



2013 wurde die Leitlinie zur Evaluation und Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung publiziert (**C**hronic **K**idney **D**isease)

Progression bei CKD

Corresh et al. **JAMA** 2014

First eGFR in the 2-year baseline period	Follow-up time after the last eGFR	Percent decline in eGFR during the 2-year baseline period					
		57% decline	40% decline	30% decline	25% decline	20% decline	Stable
20	1 year	63%	31%	19%	15%	11%	3.9%
	3 year	97%	72%	52%	43%	34%	13%
	5 year	100%	94%	80%	71%	60%	26%
	10 year	100%	100%	99%	97%	92%	57%
35	1 year	20%	8.1%	4.8%	3.7%	2.7%	0.95%
	3 year	54%	25%	16%	12%	9.2%	3.3%
	5 year	82%	47%	31%	25%	19%	7.0%
	10 year	99%	83%	64%	55%	44%	18%
50	1 year	5.0%	1.9%	1.1%	0.86%	0.63%	0.23%
	3 year	16%	6.4%	3.8%	3.0%	2.2%	0.80%
	5 year	32%	14%	8.1%	6.4%	4.7%	1.7%
	10 year	66%	33%	21%	17%	12%	4.8%
65	1 year	0.71%	0.20%	0.090%	0.061%	0.037%	0.014%
	3 year	3.9%	1.1%	0.49%	0.34%	0.21%	0.079%
	5 year	12%	3.5%	1.6%	1.1%	0.68%	0.26%
	10 year	37%	12%	5.5%	3.9%	2.4%	0.90%
80	1 year	0.45%	0.12%	0.054%	0.038%	0.023%	0.0090%
	3 year	2.5%	0.70%	0.31%	0.21%	0.13%	0.050%
	5 year	7.9%	2.2%	1.0%	0.69%	0.42%	0.16%
	10 year	25%	7.7%	3.4%	2.4%	1.5%	0.58%

Colors indicating absolute risk gradient (based on percentiles of the cells in the table):

100%	73%	43%	20%	12%	5.2%	3.1%	1.1%	0.62%	0.16%	0.01%
------	-----	-----	-----	-----	------	------	------	-------	-------	-------

1,7 Mil. Personen
35 Kohorten
(CKD Prognosis Consortium)

bis zu **10 Jahre** follow-up
12.344 Personen im
CKD Stadium 5D
(Dialyse)

Progression bei CKD

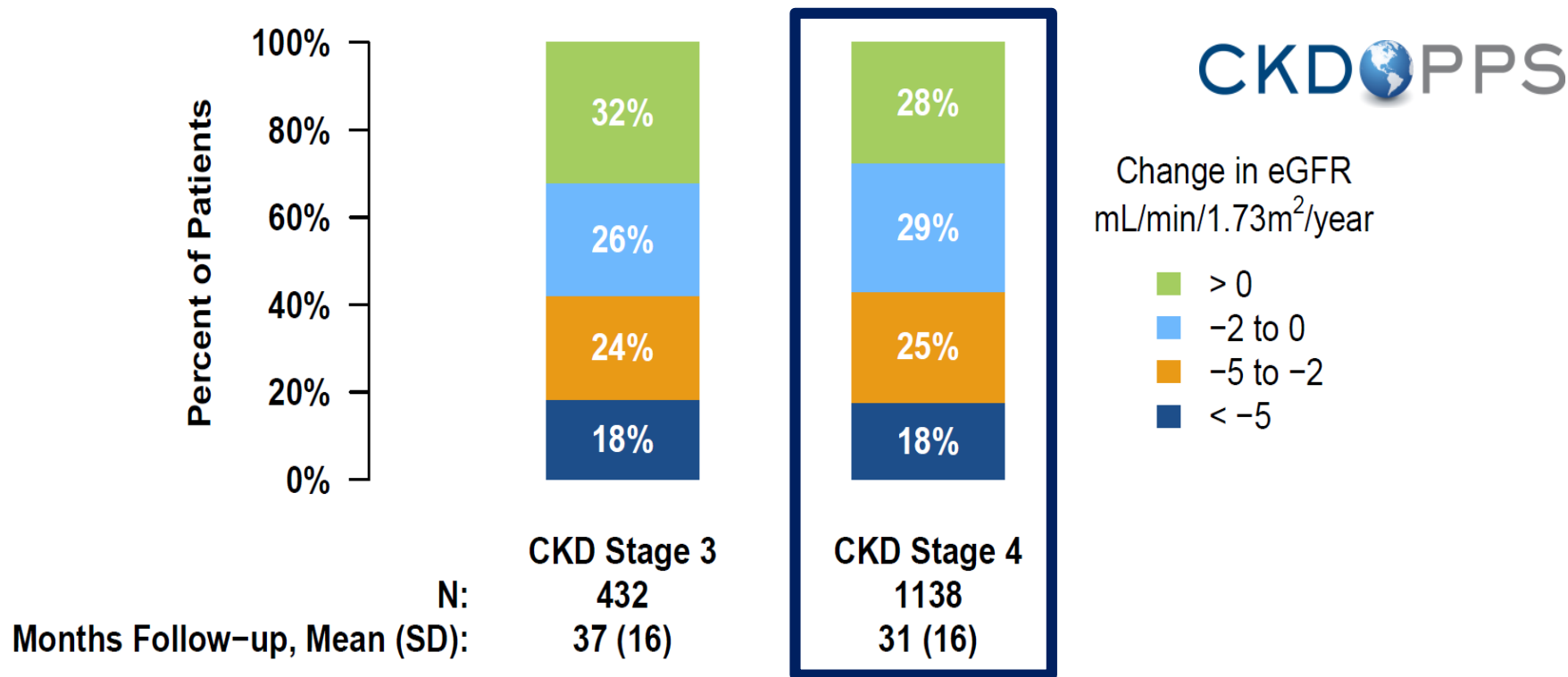
Reichel et al. *NDT* 2020

	Overall	Stage 3	Stage 4
N	1,836	483	1,353
Age (years)	75 (67-81)	74 (65-78)	76 (68-82)
Male	58%	64%	56%
Primary Cause of CKD			
Diabetes	29%	24%	31%
Hypertension	33%	35%	32%
Polycystic Kidney Disease	4%	3%	4%
Tubulointerstitial Nephritis	6%	7%	6%
Other	26%	29%	25%
Comorbidities			
Diabetes	43%	40%	43%
Hypertension	86%	86%	86%
Heart Failure	11%	6%	12%
Coronary Artery Disease	29%	29%	28%
eGFR (mL/min/1.73m²)	25 (21-31)	40 (35-48)	23 (19-26)

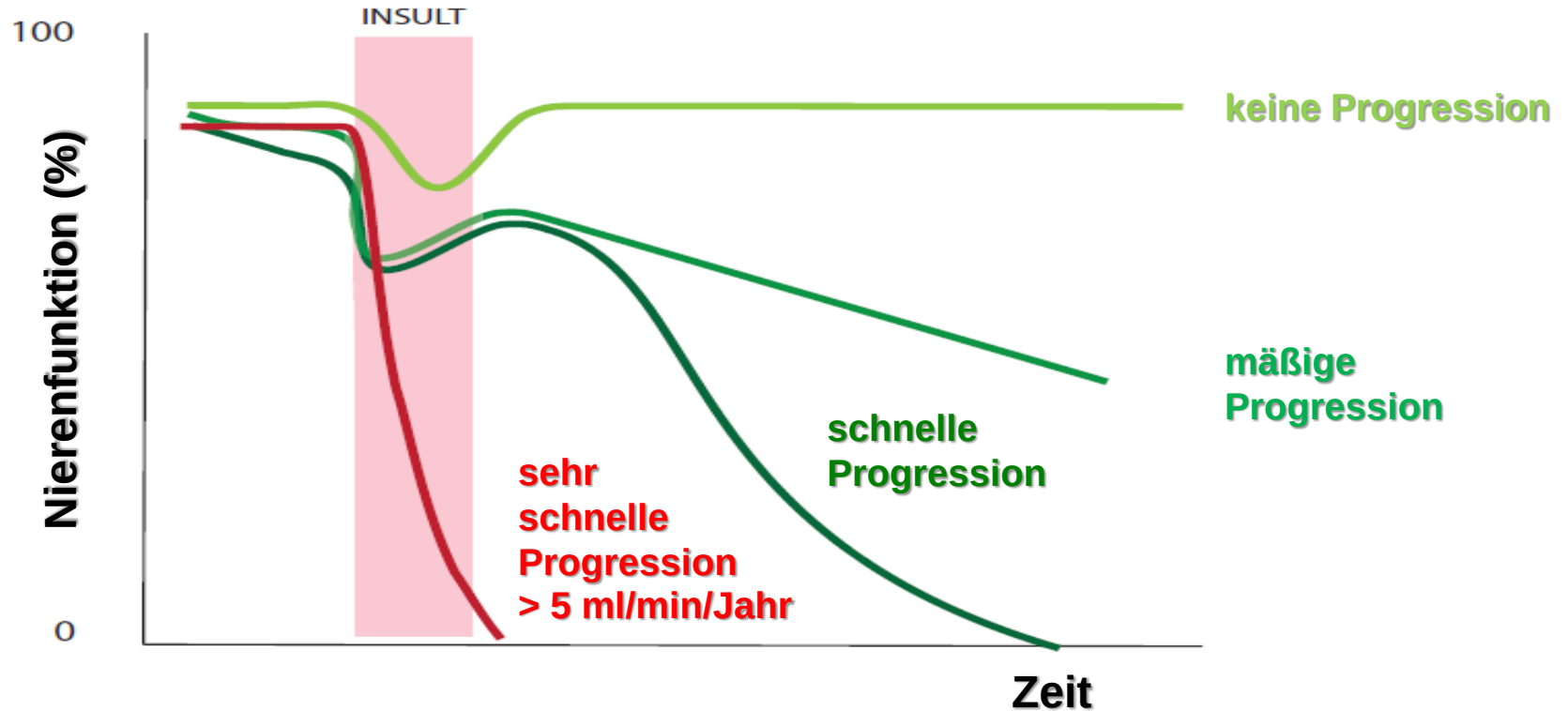
CKDPPS

Progression bei CKD

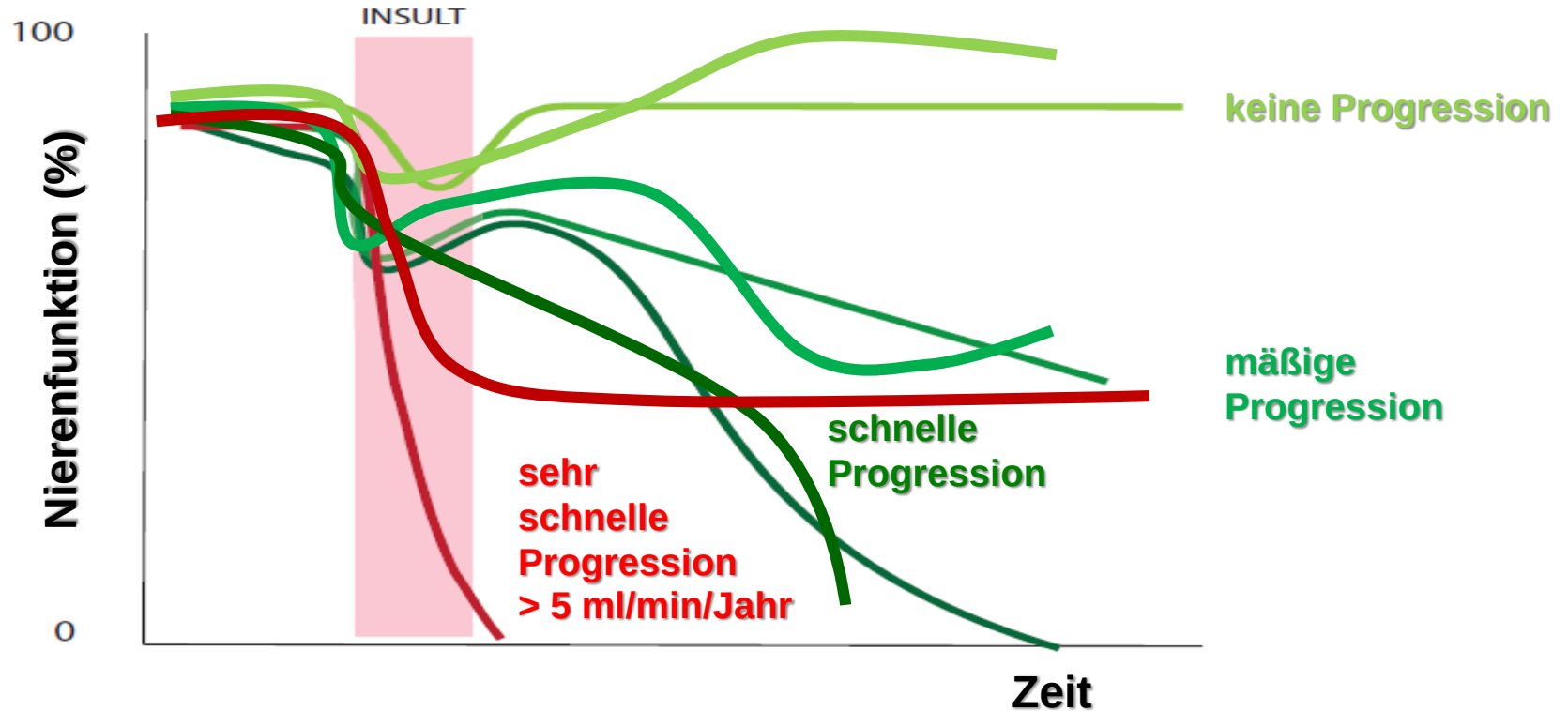
Reichel et al. *NDT* 2020



Progression bei CKD



Progression bei CKD

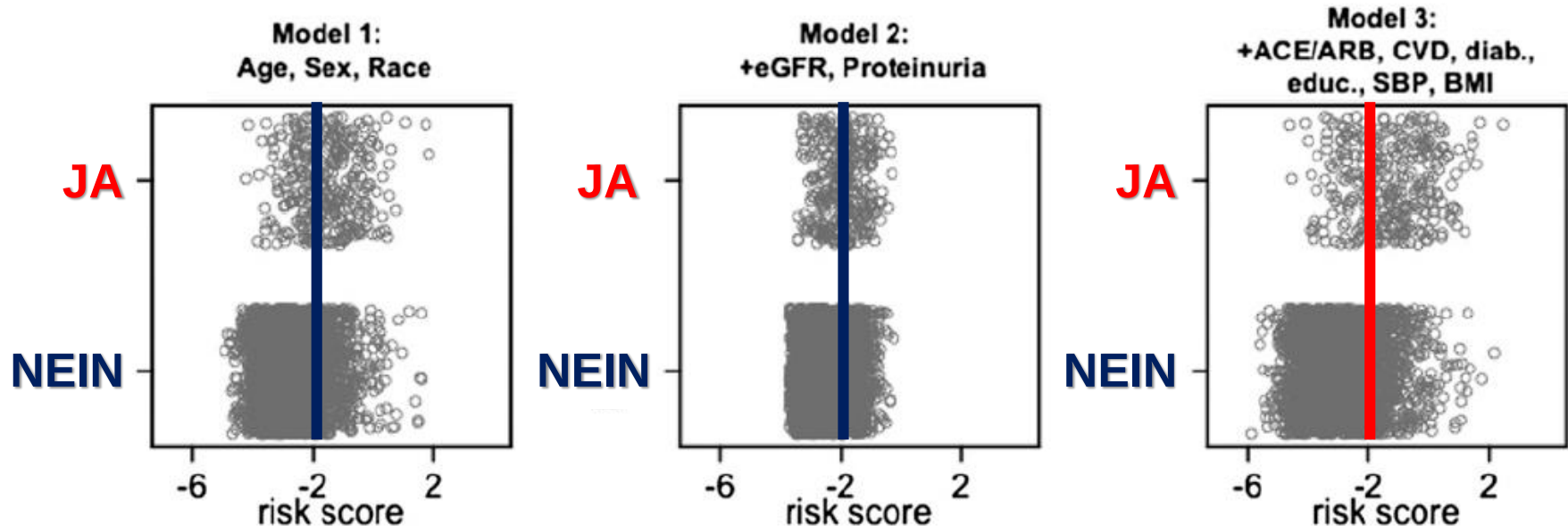


Progression bei CKD

Roy et al. **CJASN** 2017

CRIC study

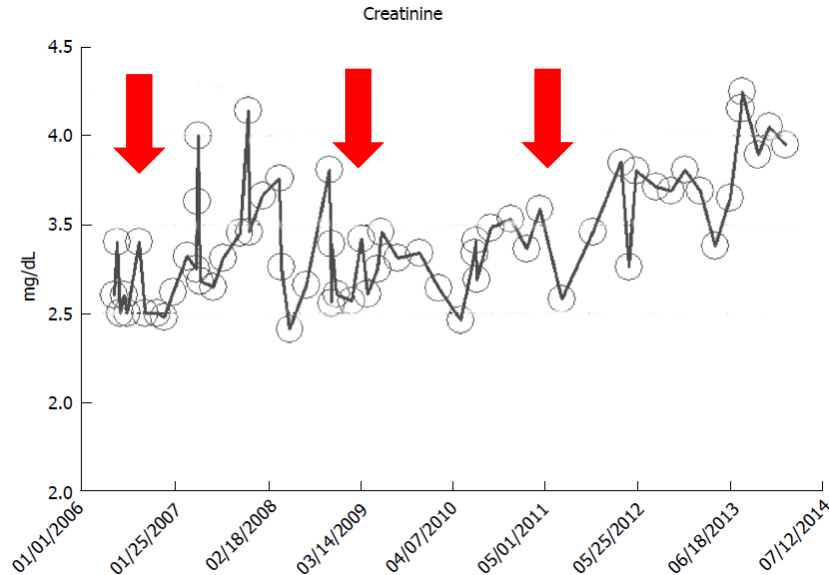
- 3.386 Patienten mit CKD Stadium 2-4 (eGFR 20–70 ml/min/1.73m²)
- follow-up 2 Jahre mit **Progression** definiert als ESKD oder Halbierung der eGFR



Progression bei CKD

Rosansky. *Am J Nephrol* 2012

Renal Function Trajectory Is More Important than Chronic Kidney Disease Stage for Managing Patients with Chronic Kidney Disease



- eine fortschreitende CKD kann nur mittels wiederholter Bestimmung der Nierenfunktion (**eGFR**) sicher erkannt werden
- allerdings sind aufgrund der häufig ausgeprägten **Schwankungen** vom **Serum-Kreatinin** viele Messungen und dementsprechend überflüssige ambulante Untersuchungen notwendig

Progression bei CKD



Prediction is very difficult, especially if it's about the future.

Niels Henrik David Bohr (1885 – 1962)

Nobel Preis für Physik 1922

Precision medicine comes of age in nephrology: identification of novel **biomarkers** and **therapeutic targets** for CKD

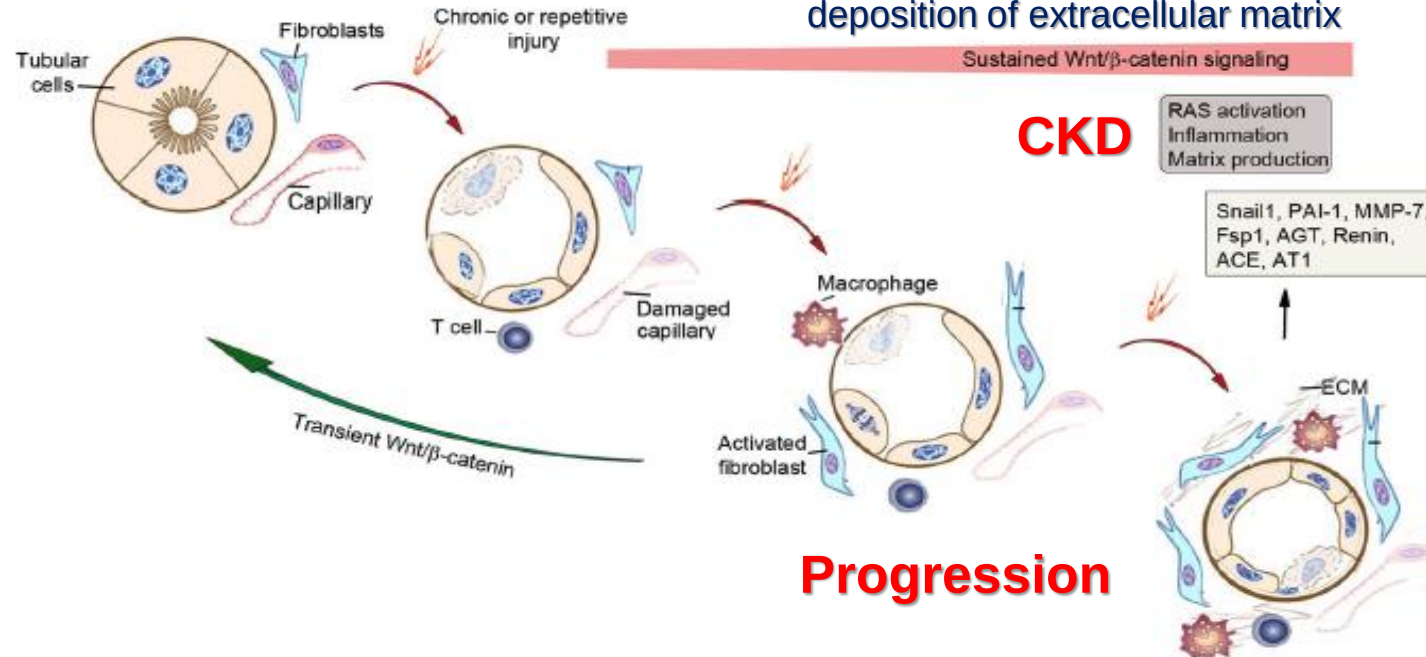
The goal of “*precision medicine*” is to ***characterize diseases based on the underlying molecular biology***, in order to identify specific biomarkers and therapeutic targets that will ultimately improve clinical outcomes.

Wnt Signalweg und Progression

Zhou et al. *Lab Invest* 2016

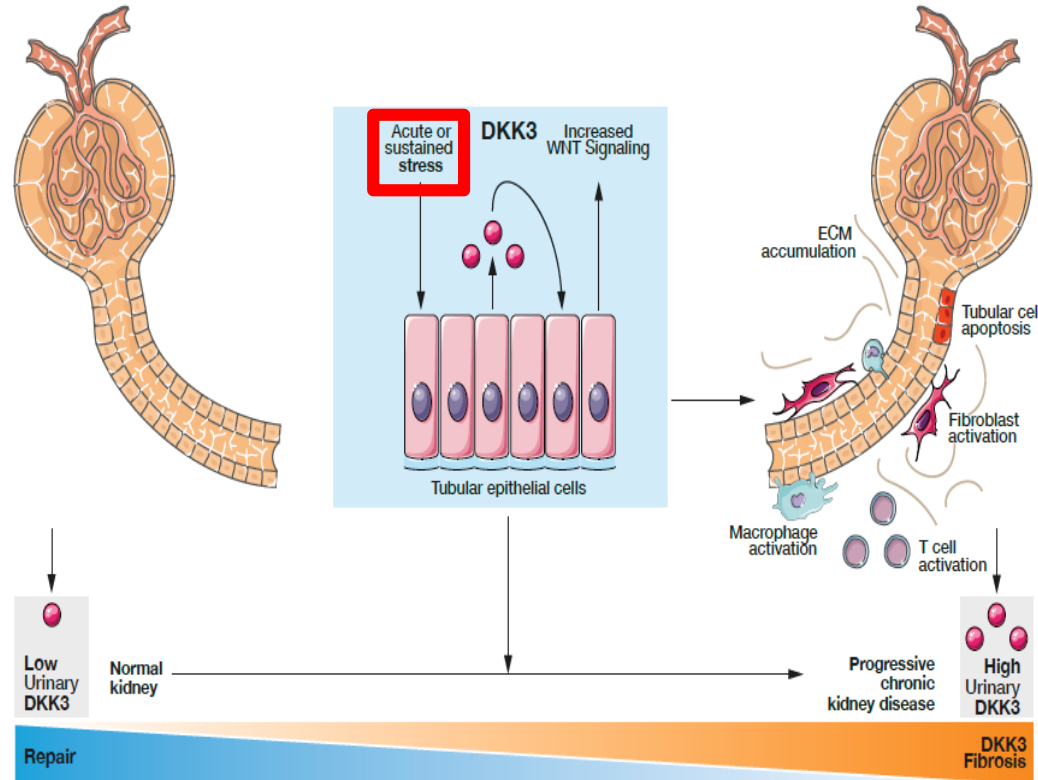
Regeneration/Reparatur

Sustained Wnt/ β -catenin signaling causes uncontrolled fibroblast activation, RAS activation, inflammation and excessive deposition of extracellular matrix



DKK3 und CKD Progression

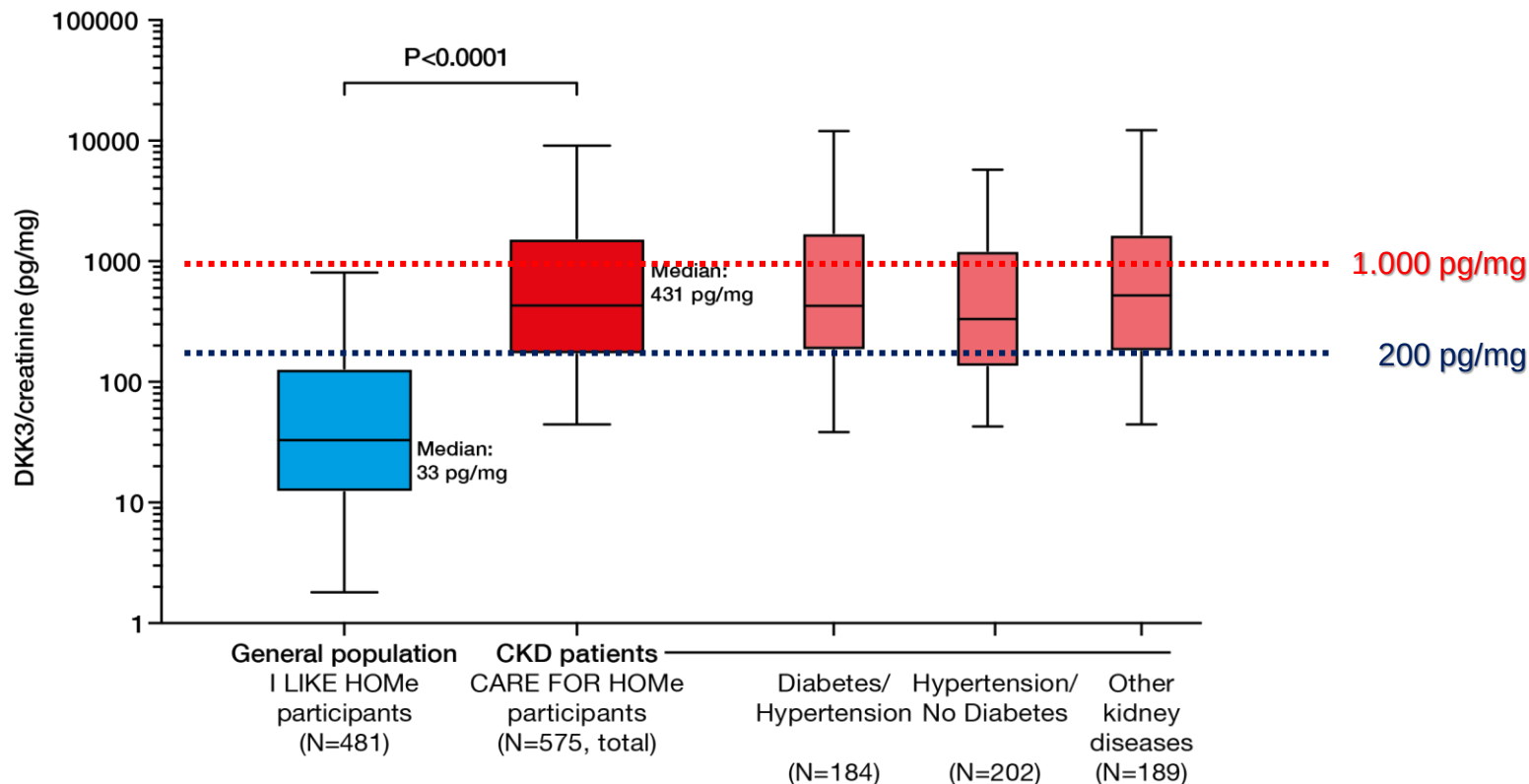
Speer et al. *Nat Rev Nephrol* 2020



- proximale Tubuluszellen sezernieren **DKK3** unter **Stressbedingungen**; es wirkt immunsuppressiv und pro-fibrotisch
- mittels **ELISA** kann DKK3 im **Urin** gemessen werden
- bei **nierengesunden** Tieren und Menschen ist DKK3 im **Urin nicht nachweisbar**

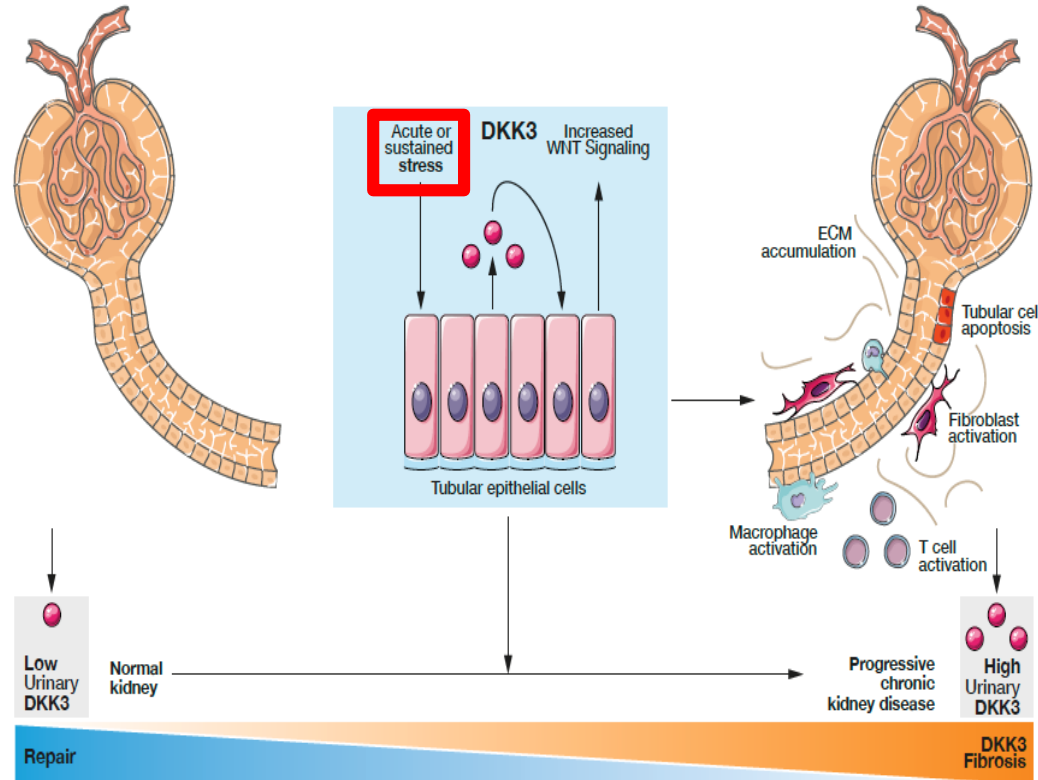
DKK3 und CKD Progression

Zewinger et al. *JASN* 2018



DKK3 und CKD Progression

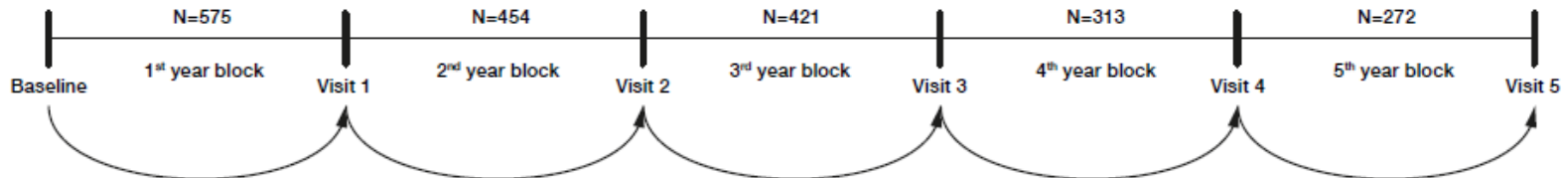
Speer et al. *Nat Rev Nephrol* 2020



- die **DKK3** Konzentration im Urin korreliert signifikant mit der **CKD Progression** bei Patienten mit progredienter (aktiver) Nierenschädigung
- der Nachweis von DKK3 im Urin ist **unabhängig** von der **Ursache** der Schädigung

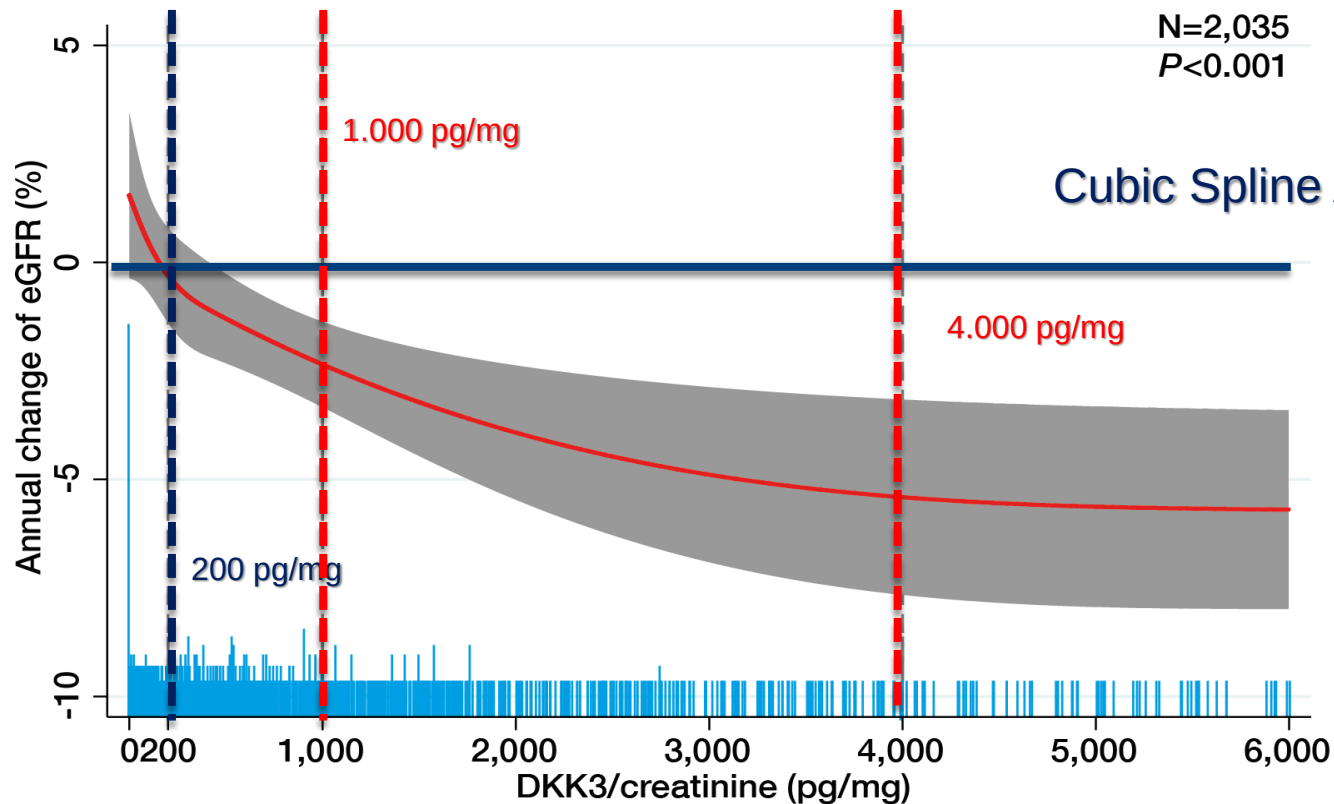
CARE FOR HOME Studie

- 575 Patienten mit CKD Stadium 2-4 (GFR >15 ml/min/1,73m²)
- vor allem Patienten mit **Diabetes mellitus** und/oder **Hypertonie**
- prospektiver follow-up 8 Jahre (5.2 ± 2.1 Jahre)
- **jährliche Kontrollen** mit Blut- und Urinproben
- insgesamt 2,035 Personen-Jahre zur Verfügung für Analysen

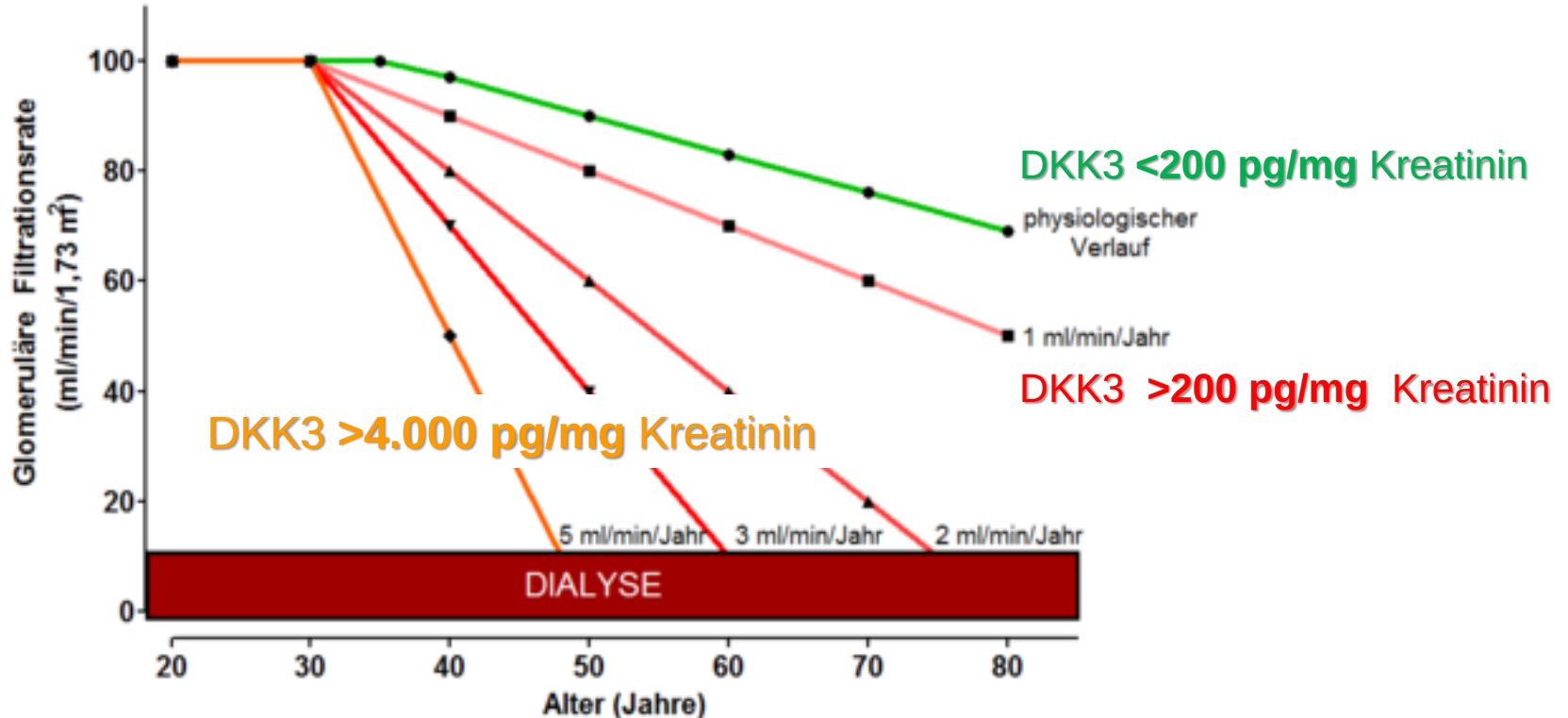


DKK3 und CKD Progression

Zewinger et al. *JASN* 2018

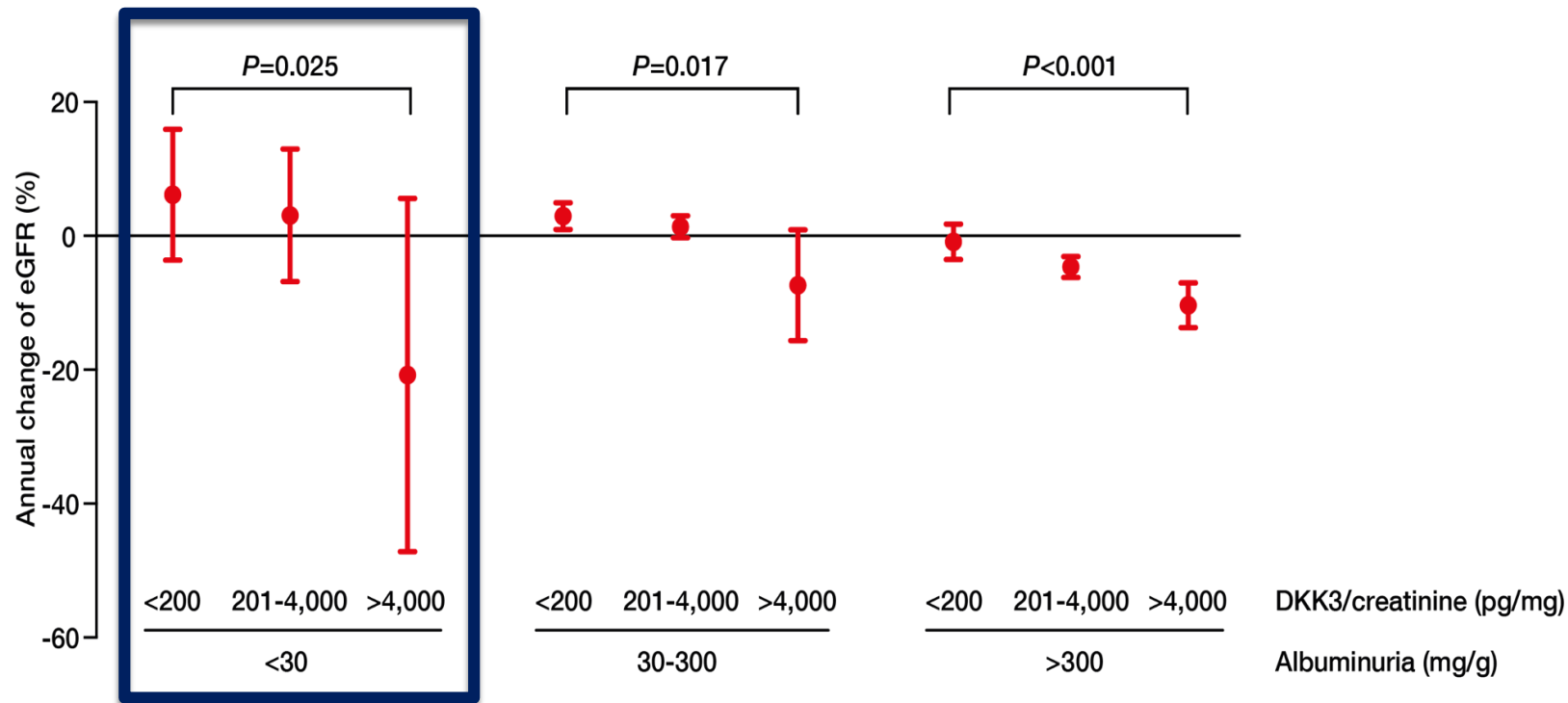


DKK3 + eGFR zur Abschätzung der Progression



DKK3 und CKD Progression

Zewinger et al. **JASN** 2018



STOP IgAN Studie

- Patienten mit **bioptisch-gesicherter IgA Nephropathie (IgAN)**
- 6 Monate run-in Phase mit supportiver Therapie (RAAS Blockade) adjustiert anhand der Proteinurie
- Patienten mit persistierender Proteinuria ($>0,75$ g/Tag) wurden randomisiert zur supportiven Therapie oder supportiven Therapie plus Immunosuppression

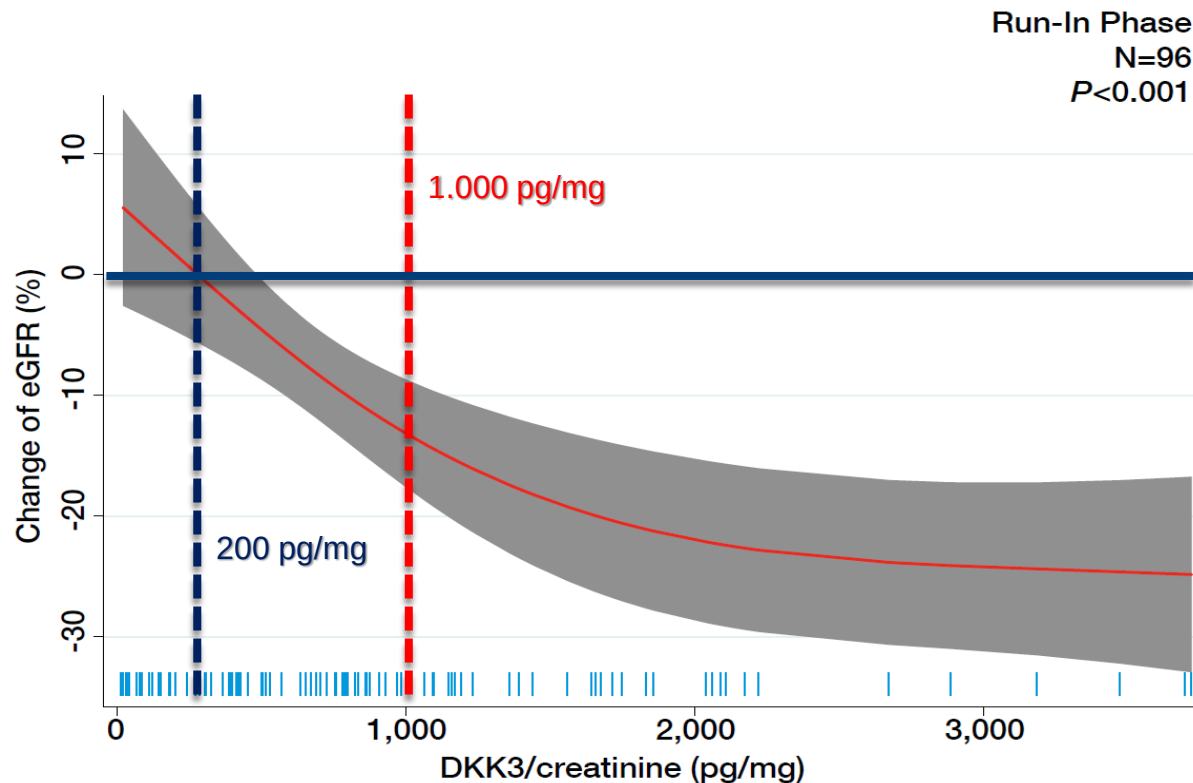
Progression bei CKD

- Männlich, 44 Jahre
- bioptisch gesicherte IgA Nephropathie
- eGFR 62 ml/min/1,73m²; 2,2 g/Tag Proteinurie
- 131/81 mmHg
- antihypertensive Kombinationstherapie inkl. Ramipril 10 mg/tgl.

Wie ist der Nierenfunktionsverlauf in den nächsten 24 Monaten?

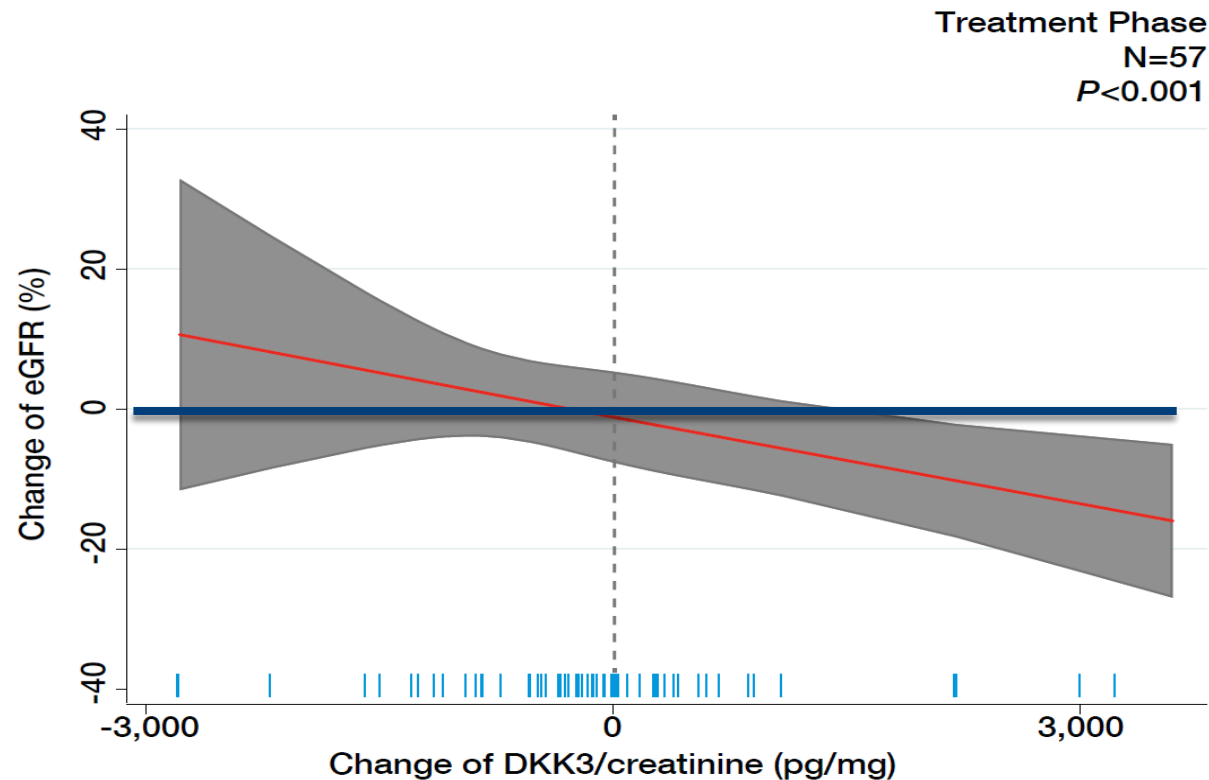
DKK3 und CKD Progression

Zewinger et al. **JASN** 2018

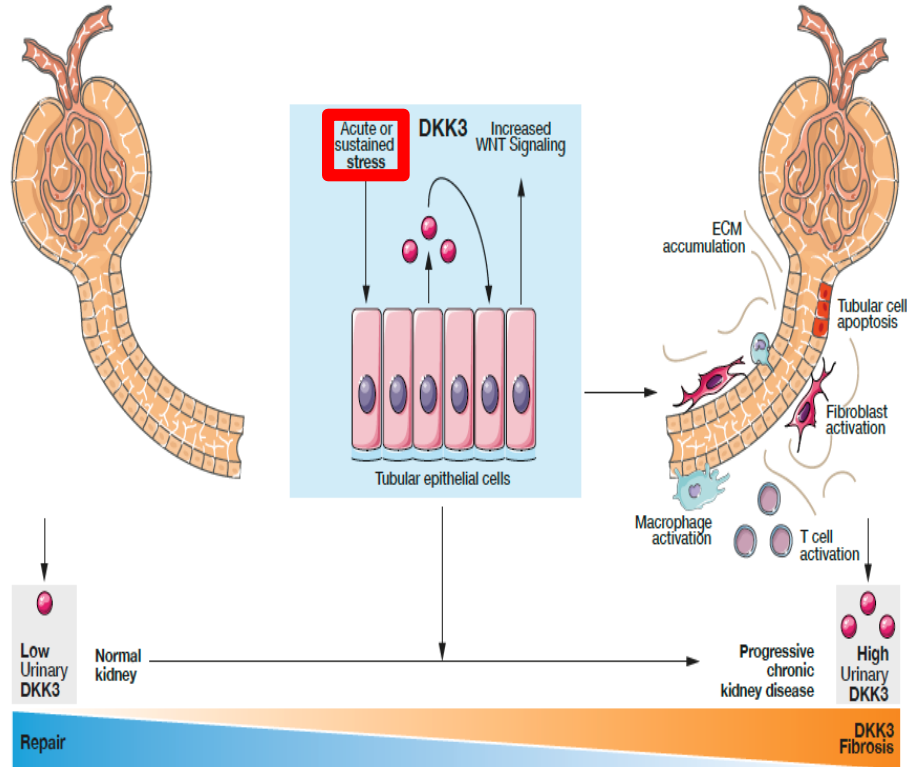


DKK3 und CKD Therapie

Zewinger et al. **JASN** 2018



Zusammenfassung I



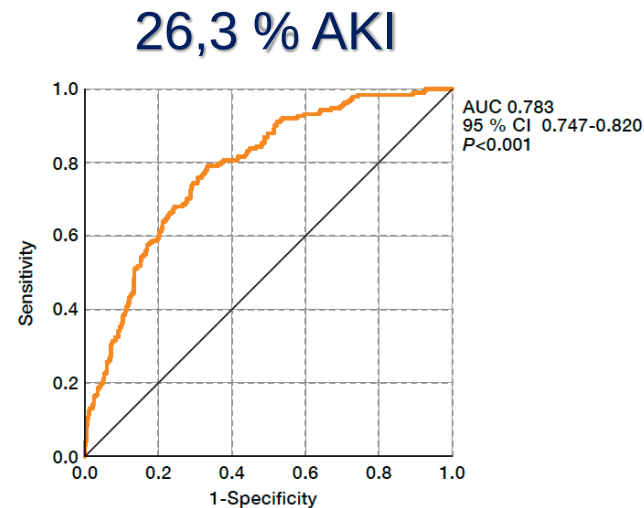
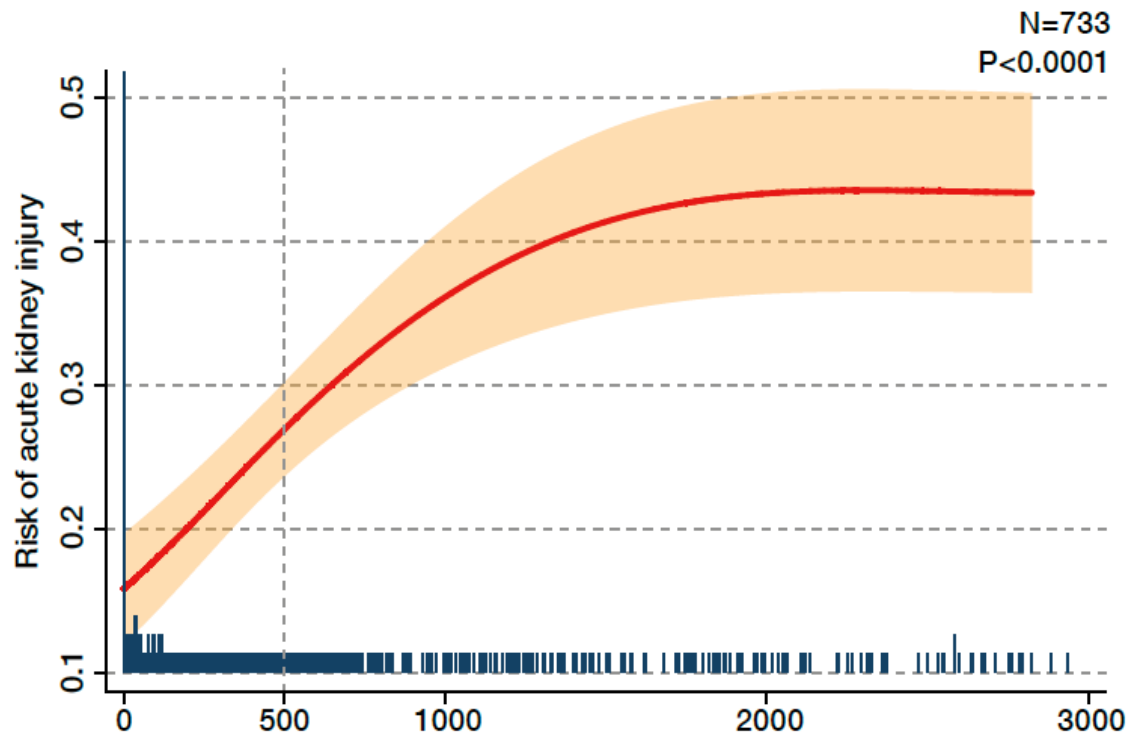
- der **GFR-Verlust** (Progression) ist bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung **individuell sehr variabel**
- **DKK3** ist ein im Urin messbarer **Biomarker** des tubulären Stresses und **der individuellen Progression**, d.h. ein Marker für akuten und/oder fortschreitenden Nierenschaden, **unabhängig von der Ursache**

HTC Studie

- 733 Patienten vor elektivem kardio-chirurgischem Eingriff, mit einer mittleren **eGFR** von **89 ml/min/1,73m²**
- Kontrolle der Nierenfunktion (eGFR) vor dem Eingriff, nach stationärer Entlassung und bis zu 3 Jahre danach (**Median 820 Tage**)
- Messung von DKK3 im Urin **vor** dem operativen Eingriff

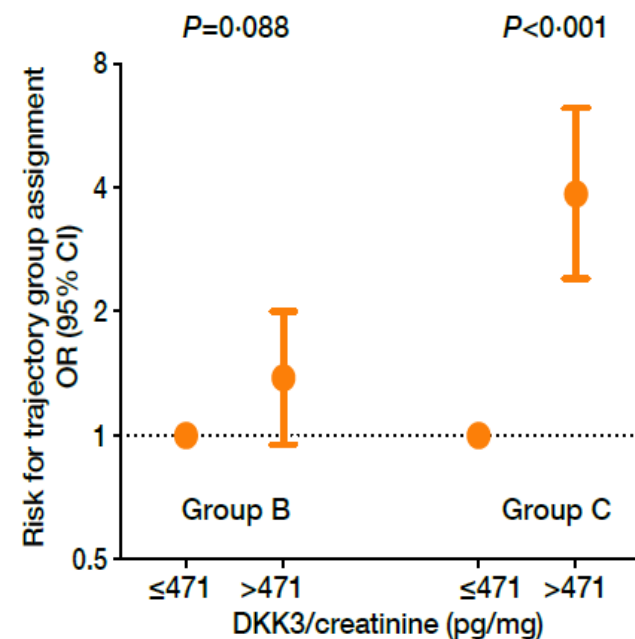
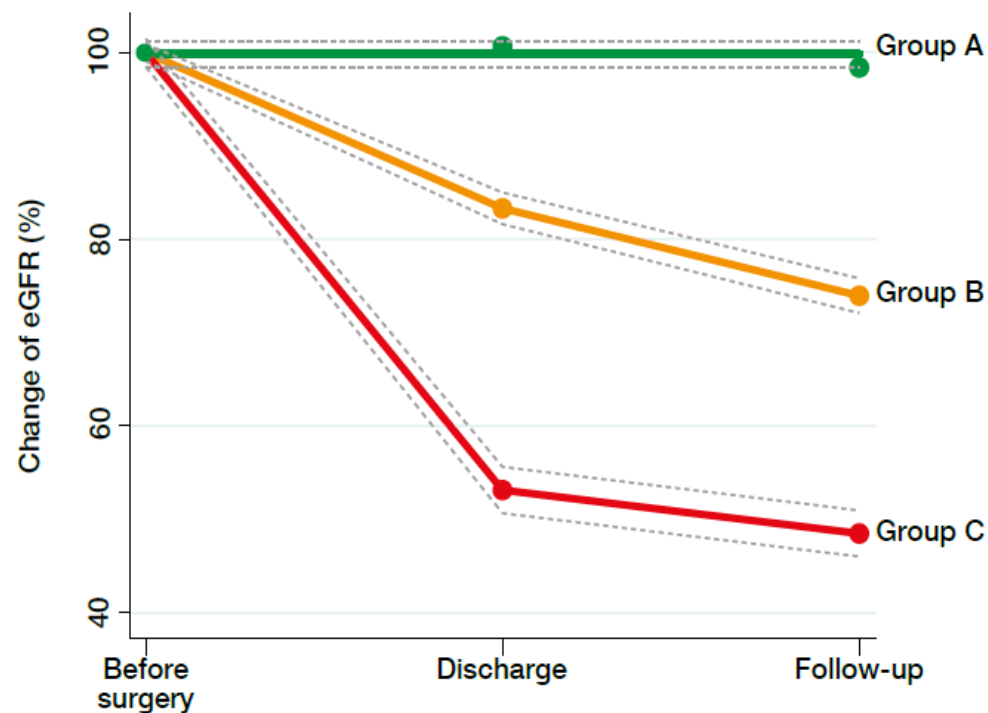
DKK3 und AKI Prädiktion

Schunk et al. *Lancet* 2019

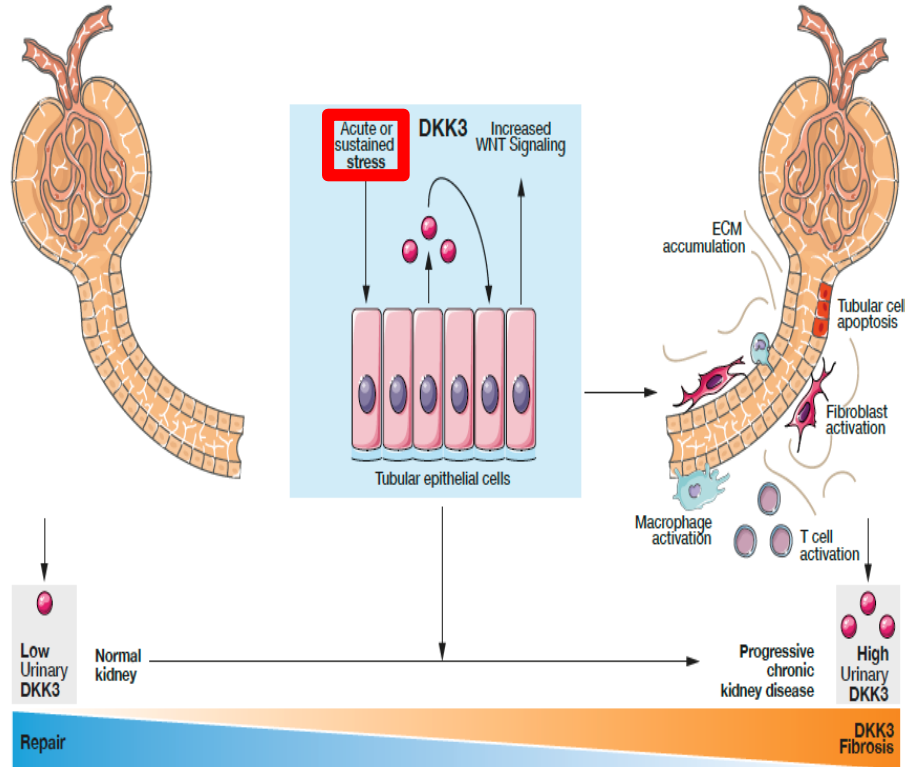


DKK3 und AKI-CKD Transition

Schunk et al. *Lancet* 2019



Zusammenfassung II



- die Bestimmung von DKK3 erfolgt durch **Testung im Spontanurin** (vorzugsweise morgens)
- DKK3 unterscheidet zwischen **gesund/krank** bzw. **aktiver/nicht-aktiver** Nierenschädigung
- möglicher **Verlaufsparmeter** bei therapeutischen Eingriffen zur Verlangsamung der Progression