

Therapeutische Ansätze in der Veterinärmedizin

Das nicht selektive Adsorbens, Aktivkohle (*Carbo medicinalis*), hat eine lange Tradition als Fett- und Toxinbinder im Darm gerade bei akuten Intoxikationen jeglicher Art (Wei et al., 2017; Dodmann, 2015). Der Nachteil besteht darin, dass Aktivkohle nahezu jedes Medikament aufgrund der nicht vorhandenen Selektivität adsorbiert (Dodmann, 2015), und auch zu nutritiven Defiziten führen kann.

Aktivkohle besteht zudem aus Splintern und Fragmenten (Schulman et al., 2015), die sowohl verklumpen, als auch die Darmzotten und Magenschleimhaut reizen können. Bekannte Nebenwirkung von Aktivkohle beim Tier sind v. a. Erbrechen (mit hoher Prävalenz), Durchfall und Verstopfung, abdominale Krämpfe und Koliken (Lee, 2010). In Asien ist ein spezifisches Carbon-Präparat, das Adsorbens AST-120 (s.o.), zur gezielten Bindung urämischer Toxine bereits seit Jahren im Einsatz in der Humanmedizin und bei Katzen. Schmidt et al. (2012) konnten zeigen, dass AST-120 ebenso wie beim Menschen auch zur Senkung des Indoxylsulfatspiegels bei der Katze führt. In der Veterinärmedizin steht seit Kurzem Renaltec® als spezifisches Adsorbens auf Carbon-Basis für Indol und p-Kresol zur Verfügung. Renaltec® ist als selektiver Hochleistungsadsorber für Katzen auf dem Markt. Es weist ge-

genüber dem bereits selektiveren AST-120, eine um den Faktor 10 verkleinerte Porengröße auf und bindet dadurch hochselektiv Indol und p-Kresol. Eine Vergleichsstudie zeigt eine gegenüber AST-120 überlegene Adsorptionswirkung von Renaltec® bei der Katze (Internal report).

Senkung des Indoxylsulfats im Serum

In einer explorativen Studie wurde zudem untersucht, ob die Gabe von Renaltec® Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Indoxylsulfat bei klinisch unauffälligen Senior Katzen im Alter von 11 - 16 Jahren hat. Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (n = 12) erhielt täglich über acht Wochen 500 mg Renaltec® (Porus® One). Da Renaltec® mit Feuchtfutter gemischt werden sollte, jedoch alle Katzen mit einem Trockenfutter ernährt wurden, wurde Renaltec® gemeinsam mit einem pastösen Katzensnack (Add One®, 10 g, Porus GmbH) verabreicht. Die Kontrollgruppe (n = 6) erhielt nur das Trockenfutter. Alle zwei Wochen wurden allen Tieren Blut- und alle vier Wochen Urinproben entnommen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass bei den Katzen in der Renaltec®-Gruppe die Serum-Indoxylsulfat-Spiegel im Vergleich zur Baseline signifikant um mehr als 60 % sanken. Renaltec® steht bislang nur für Katzen als Tieren mit der höchsten Prävalenz an CKD zur Verfügung.

Fazit

In der veterinärmedizinischen Diagnostik und Therapie chronischer Nierenerkrankungen sollte Indoxylsulfat als pathogener Faktor und als Biomarker eine größere Beachtung finden. Das spezifische Adsorbens Renaltec® bindet die Vorstufen urämischer Toxine effektiv im Darm. Die Adsorptionskapazität für Indol bei Katzen ist bei Renaltec® deutlich höher als bei dem entsprechenden Humanpräparat AST-120. In einer explorativen Studie konnte Renaltec® die Serumkonzentrationen von Indoxylsulfat bei Katzen um mehr als 60 % senken. Allerdings besteht in der Veterinärmedizin noch weiterer Forschungsbedarf in Bezug auf die Bedeutung von Indoxylsulfat am Gesamtgeschehen der chronischen Nierenerkrankung vergleichbar beim Menschen. Renaltec® scheint hier ein vielversprechender Therapieansatz zur Senkung des Indoxylsulfat-Spiegels im Blut zu sein.

Literatur bei der Verfasserin.

Interessenkonflikt

Der Text wurde mit Unterstützung der Porus® GmbH erstellt.

Korrespondenzadresse:

Barbara Welsch
Tierärztin, Medizin- und
Wissenschaftsjournalistin
Höhenstadter Str. 27
81671 München
welsch@medscript.de
www.medscript.de

NEU

Porus® One: Damit urämische Toxine Katzen nicht an die Nieren gehen



(Inhaltsstoff: Renaltec®)

1 x täglich einen Stick über das Futter geben

Porus® One ist ein selektiver Hochleistungs-Adsorber, der die Vorstufen urämischer Toxine bereits im Darm abfängt, so dass daraus keine urämischen Toxine mehr gebildet werden können.

HENRY SCHEIN®
ANIMAL HEALTH

Exklusiv-Vertrieb Deutschland:
Henry Schein Vet GmbH
Am Neumarkt 34 | D-22041 Hamburg
www.henryschein-vet.de

Hersteller:
Porus GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10 | D-40789 Monheim
www.porus.one

Tierarzt-
exklusiv

500 mg

PORUS ONE

500 mg

PORUS ONE

www.porus.one

SONDERDRUCK AUS

KLEINTIERMEDIZIN

22. Jahrgang 2019 · Nr. 1 · Januar/Februar · Seite 34 – 40
Terra-Verlag GmbH · Neuhauser Str. 21 · D-78464 Konstanz · Tel. 0 75 31/81 22-0 · Fax 0 75 31/81 22-99

www.dr-vet.net

Die Bedeutung des Urämietoxins Indoxylsulfat für den Verlauf chronischer Nierenerkrankungen

Barbara Welsch

In Kürze

In der Humanmedizin werden die urämischen Toxine Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat intensiv erforscht, weil sie die Progression chronischer Nierenerkrankungen (CKD) vorantreiben, das Herz-Kreislaufsystem schädigen und den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen können. Diagnostisch kann Indoxylsulfat als ein Biomarker für die Progression von Nierenfunktionsstörungen dienen. In der veterinärmedizinischen Diagnostik und Therapie von chronischen Nierenerkrankungen sind Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat erst seit Kurzem im Fokus der Forschung. Erste Studien weisen nach, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Urämietoxinen und chronischen Nierenerkrankungen bei Hunden und Katzen besteht. Um die Serumspiegel von Indoxylsulfat zu senken, sind innovative Therapieansätze mit Spezial-Adsorbentien vielversprechend.

Einleitung

Unter urämischen Toxinen versteht man harnpflichtige Substanzen mit toxischer

Wirkung, die bei physiologischer Nierenfunktion ausgeschieden, bei einer Nierenschädigung jedoch retiniert werden. Im Unterschied zu anderen retinierten Substanzen wie Harnstoff oder Kreatinin sind Urämietoxine bereits Dosis-unab-

hängig toxisch. Die urämischen Toxine sind verantwortlich für klinische Symptome der Urämie insbesondere in den späten Stadien einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease / CKD) (Lisowska-Myjak et al., 2014).



Abb.1: Hohe Wasseraufnahme und entsprechend große Harnmengen gehören zu den ersten Symptomen einer CKD.
© ChristArt_fotolia.com.jpg

Vielzahl urämischer Toxine

Zu den urämischen Toxinen gehören eine Vielzahl von Stoffen, die sich hinsichtlich ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften und ihres biologischen Verhaltens stark unterscheiden. Man teilt sie aufgrund ihrer Größe sowie des Lösungs- und Verteilungsverhaltens im Blut in wasserlösliche kleine (< 500 Dalton /DA), wasserlösliche mittlere bis große (≥ 500 Dalton) und Protein-gebundene urämische Toxine ein (Meijers et al., 2008). Protein-gebundene Toxine lassen sich mit üblichen Dialyse-Methoden nicht aus dem Blut filtern und stellen daher ein Problem bei der Hämodialyse von Nierenpatienten dar.

Um die Eigenschaften, Auswirkungen und Folgen Protein-gebundener Urämietoxine besser zu verstehen, sind sie seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung in der Humanmedizin. (Jansen et al., 2017) In der US National Library of Medicine National Institutes of Health (pubmed/NCBI) sind alleine 3.230 Studien gelistet, die sich mit Urämietoxinen beschäftigen.

Zu den wichtigsten Vertretern von Urä-

metoxinen gehören Indoxylsulfat (IS) und para-Kresylsulfat (pKS), die beide Protein-gebunden sind. Beide Toxine haben ihren Ursprung in der mikrobiellen Proteinverdauung im Darm, weswegen sie zu den Pathogenen der sogenannten Darm-Nieren-Achse gezählt werden.

Indoxylsulfat und para-Kresyl-sulfat

Indoxylsulfat stellt das Endprodukt des Abbaus der aromatischen Aminosäure Tryptophan dar. Im Colon spaltet die mikrobielle Tryptophanase Indol von Tryptophan ab. Indol gelangt durch die Darmwand ins Blut und schließlich in die Leber, wo es zu Indoxylsulfat metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden wird (Cummings et al., 1983; Motojima et al., 2003; Wikoff et al., 2009). Indoxylsulfat liegt im Blutplasma zu 90 % an Albumin gebunden vor (Sudlow et al., 1975; Meijers et al., 2008). Auch die Entstehung von para-Kresylsulfat beginnt im Rahmen der mikrobiellen Verdauung im Darm (Gryp et al., 2017). Wie Indoxylsulfat wird auch para-Kresylsulfat im Blut

an Albumin gebunden (Vanholder et al., 2014). Bei Dialysepatienten in der Humanmedizin korrelieren hohe Spiegel von freiem Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat mit Mortalität, daher befassen sich zahlreiche humanmedizinische Studien mit den pathogenen Wirkungen von Indoxylsulfat (1.189 Treffer unter pubmed/NCBI) und para-Kresylsulfat (214 Treffer).

Pathomechanismen in der Niere

Untersuchungen bei Versuchstieren und bei Menschen zeigen, dass die Abnahme der Nierenfunktion bei einer CKD zu einer Akkumulation von Indoxylsulfat in den Zellen des proximalen Tubulus (Taki et al., 2006) führt. Indoxylsulfat löst in den Tubuluszellen oxidativen Stress aus (Dou et al., 2007), hemmt die Epithelproliferation, führt zu Entzündungsreaktionen, einer Glomerulosklerose und interstitiellen Fibrose (Kawakami et al., 2010; Bolati et al., 2011).

All diese Faktoren führen gemeinsam zu einem Teufelskreis aus abnehmender Nierenfunktion, zunehmender Akkumulation von Indoxylsulfat und damit der weiteren Progression der CKD (Niwa und Shimizu, 2012). In Studien bei Versuchstieren, Menschen (Niwa et al., 1997) sowie Hunden und Katzen (Cheng et al., 2015) wurde eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung und dem Anstieg der Konzentration von Indoxylsulfat im Serum beschrieben.

Weitere Studien weisen darauf hin, dass Indoxylsulfat den Phosphatstoffwechsel beeinflusst und damit einen weiteren wichtigen Faktor für die Progression der CKD fördern kann (Kazama, et al. 2013; Shimada et al., 2004; Kurosu et al., 2006; Shimizu et al., 2011). Insgesamt besteht eine deutliche Relation zwischen dem Anstieg der Indoxylsulfat-Konzentration und der Prognose der chronischen Nierenerkrankung beim Menschen (Taki und Niwa, 2007).

Pathologische Folgen für den Gesamtorganismus

Verschiedene Studien berichten, dass Indoxylsulfat die endotheliale Proliferation hemmt und zu vaskulären Schäden führt (Dou et al., 2004). Weitere kardiovaskuläre Schäden betreffen direkt die Aorta, deren Kalzifikation und Elastizitätsverlust durch Indoxylsulfat beschleunigt werden (Adijiang et al., 2008). Eine Induktion der kardialen Fibrosierung wird ebenso beschrieben (Lekawanvijit et al., 2010). Über oxidative Prozesse fördert Indoxylsulfat zudem die Zellalterung im gesamten Organismus (Yu et al., 2011). Neue Studien zeigen, dass Indoxylsulfat die Darmbakterien verändert, zu einer Dysbiose führt und solche Bakterien fördert, die Aminosäuren zu Indol, der Vorstufe des Indoxylsulfates umbauen, so dass noch mehr Indoxylsulfat gebildet wird (Khodor et al., 2017; Lau et al., 2018). Dies konnte erstmalig auch für Katzen aufgezeigt werden (Summers et al., 2018).

In Zellkulturen wirkte Indoxylsulfat toxisch auf Osteoblasten, indem es oxidativen Stress verursachte (Kazama, et al., 2013). Über die Senkung der FGF-23 (Fibroblast-Growth-Factor-23)-Aktivität ist Indoxylsulfat zudem an einem von der Nierentätigkeit unabhängigen Anstieg des Phosphatspiegels (Chen et al., 2018, Shimada et al., 2004) beteiligt. Para-Kresylsulfat wird vor allem mit einer erhöhten Gesamtmortalität und insbesondere mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität von Patienten mit CKD in Verbindung gebracht (Wu et al., 2011; Vanholder et al., 2014). Para-Kresylsulfat soll darüber hinaus eine Insulinresistenz induzieren können (Koppe et al., 2013).

Ansätze zur Problemlösung in der Humanmedizin

In der Humanmedizin wird intensiv an therapeutischen Ansätzen zur Senkung der Blutspiegel von Urämietoxi-

nen geforscht. In Europa wurde hierzu eigens die European Uremic Toxin Work Group (EUtox) gegründet. Neben Verbesserungen der Dialysetechniken stehen hier Methoden im Fokus der Forschung, die die Darm-Niere-Achse durchbrechen und damit den Übertritt der Vorstufen der Urämietoxine aus dem Darm ins Blut verhindern sollen.

Diätetische Maßnahmen

In der Therapie von Nierenerkrankungen wurde bislang eine Proteinrestriktion zur Reduktion toxischer Abbauprodukte des Proteinstoffwechsels empfohlen. Um eine Eiweißmangelernährung zu vermeiden, ist die Proteinrestriktion jedoch limitiert (Ferber, 2017).

Mikrobiom

Die direkte Beeinflussung des Darm-Mikrobioms über Probiotika hat in der Regel, wenn überhaupt, nur kurzfristigen Erfolg. Das gilt auch für den kompletten Austausch des Mikrobioms durch die Abtötung der körpereigenen Darmflora mit Antibiotika und die anschließende Transplantation eines günstigeren Mikrobioms (Mc Farlane et al., 2018).

Spezifische Adsorptionsmittel

Zur Bindung von Indol und p-Kresol im Darm sowie anschließender Ausschleusung der Vorstufen der Toxine über den Kot ist das Adsorbens AST-120 bereits seit vielen Jahren weit verbreitet und intensiv erforscht. AST-120 besteht aus sphärischen 0,2 – 0,4 mm großen Carbonpartikeln mit hochaffiner Oberfläche für verschiedene organische Verbindungen (Marier et al., 2006). Im Darm bindet es v.a. Indol und p-Kresol (Niwa et al., 1993; Niwa et al., 1997). Die Gabe von AST-120 führt bei Patienten mit CKD dosisabhängig zu einer Senkung der Indoxylsulfat-Konzentrationen. In experimentelle Studien konnte gezeigt werden, dass AST-120 renale und vaskuläre Schäden sowie Schädigungen des Knochens verhindern kann. Beobachtungsstudien mit Patienten mit milder bis moderater CKD zeigten eine Reduktion der Progression der CKD durch AST-120 (Owada et al., 1997, Shoji et al., 2007; Yamaguchi et al., 2016). Die Reduktion klinischer Symptome wurde beim Menschen 14 Tage nach dem Einsatz von AST-120 in aktuellen Studien (Yamaguchi et al., 2016) nachgewiesen: AST-120 führte zu einer Reduktion klinischer Symptome der Urämie, sowie der Anämie in Zusammenhang mit CKD.

Veterinärmedizinische Studien

In der Humanmedizin wurde in zahlreichen experimentellen Studien die Bedeutung von Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat für den Verlauf und die Mortalität bei CKD an Versuchstieren demonstriert. Veterinärmedizinische Studien zur Bedeutung von Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat bei Hunden und Katzen als CKD-Patienten gibt es derzeit jedoch nur wenige (Cheng et al., 2015; Chen et al., 2018; Summers et al., 2018).

Studie: Indoxylsulfat als Biomarker

In der Studie von Cheng et al. (2015) verglichen die Wissenschaftler die Blutkonzentrationen an Indoxylsulfat bei nicht-azotämischen Tieren (63 Hunde, 16 Katzen) und azotämischen Tieren (66 Hunde, 69 Katzen). Die Indoxylsulfat-Level waren bei den azotämischen Tieren signifikant höher (P<0,01) als bei den nicht-azotämischen Tieren (median [IQR] 20,4 (9,5) mg/L vs. 7,2 (8,8) mg/L Hunde; median [IQR] 21 (18,9) mg/L vs. 14,8 (12,3) mg/L Katzen). Darüber hinaus war die Indoxylsulfat-Konzentration signifikant mit dem Blutharnstoff, dem Serum Kreatinin und den Phosphat-Konzentrationen korreliert. Hunde mit akuter Nierenläsion hatten höhere Indoxylsulfatwerte als solche mit chronischer Nierenerkrankung. Die Indoxylsulfat-Werte korrelierten auch mit der IRIS (IRIS = International Renal Interest Society) Einteilung der Stadien bzw. der Schweregrade der CKD. Höhere IRIS-Stadien waren auch mit höheren Indoxylsulfatwerten verbunden.

Studie: Voraussagewert von Indoxylsulfat

Chen et al. (2018) untersuchten erstmals, ob ein Zusammenhang zwischen den Indoxylsulfat-Konzentrationen im Blut und der Prognose chronischer Nie-

Tabelle 3: Für die Hunde ergab sich folgende Aufteilung:

Hunde	IRIS-Stadium 2	IRIS-Stadium 3
Progressionsgruppe	2	12
Nicht-Progressionsgruppe	8	8

Tabelle 4: Für die Katzen ergab sich folgende Aufteilung:

Katzen	IRIS-Stadium 2	IRIS-Stadium 3	IRIS-Stadium 4
Progressionsgruppe	12	12	5
Nicht-Progressionsgruppe	16	13	

renerkrankungen bei Hunden und Katzen besteht.

Hierzu wurden die Blut- und Urinproben von 36 Hunden und 58 Katzen mit natürlich entstandener chronischer Nierenerkrankung aus Privatbesitz analysiert. Es wurden nur Tiere ab dem IRIS-Stadium 2 (Hund Serum Kreatinin > 125 mmol/L; Katzen Serum Kreatinin > 140 mmol/L) eingeschlossen. Alle Tiere wurden entsprechend der IRIS-Leitlinien behandelt. Über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten wurden einmal monatlich neben Indoxylsulfat auch die Werte für Harnstoff, Kreatinin, Phosphat, Kalzium, Hämoglobin, Hämatokrit und Albumin im Blut bestimmt. Darüber hinaus wurden Alter, Blutdruck und Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPC) festgestellt. Die Therapie der Tiere (Diät, Medikamente und Supplemente) wurde dokumentiert. Die Tiere wurden je nach Verlauf des Kreatininwerts im Studienzeitraum in eine Progressionsgruppe und eine Nicht-Progressionsgruppe eingeteilt. Als Kriterium für eine Progression galt ein Anstieg des Kreatininwerts von 0,5 mg/dL innerhalb eines IRIS-Stadiums oder der Wechsel in das nächsthöhere IRIS-Stadium.

Beim Vergleich der Indoxylsulfat-Konzentrationen in den Progressionsgruppen und den Nicht-Progressionsgruppen zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Indoxylsulfatwerte bei Katzen mit progressiver CKD waren signifikant höher als bei den Tieren in der Nicht-Progressionsgruppe (median [IQR] 15,8 [12,1 – 20,9] mg/L vs. 9,7 [6,7–12,6] mg/L; P < 0,05).

Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei den Hunden: Progressionsgruppe 17,8 [11,2 – 34,4] mg/L vs. Nicht-Progressionsgruppe 7,4 [6,4 – 11,7] mg/L; P < 0,05. Um zu berücksichtigen, dass die Indoxylsulfatwerte auch mit dem Stadium der Erkrankung steigen (Cheng et al., 2015), wurden die Indoxylsulfatwerte auch bei Tieren im gleichen IRIS-Stadium verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Tendenz der erhöhten Indoxylsulfatwerte bei einer CKD-Progression auch innerhalb der verschiedenen IRIS-Stadien beobachtet werden konnte: Hunde und Katzen mit progressiver CKD in Stadium 2 hatten höhere Indoxylsulfatwerte als Tiere mit nicht progressiver Erkrankung im gleichen Stadium. Das galt auch für die Tiere in Stadium 3. Daraus schlossen die Autoren, dass die Indoxylsulfatwerte einen Voraussagewert für die Progression der CKD haben. Darüber hinaus korrelierten die Indoxylsulfat-Konzentrationen auch mit anderen bekannten Prädiktoren der CKD-Progression, wie niedriger Hämatokrit, niedriges Hämoglobin, niedriges Albumin und hohe Phosphatkonzentrationen (Chakrabarti et al., 2012).

Die Autoren beider Studien schreiben Indoxylsulfat bei Hunden und Katzen eine große Bedeutung als Biomarker für die Einschränkung der Nierenfunktion und als Prädiktor der CKD-Progression zu. Sie sind darüber hinaus auch davon überzeugt, dass Indoxylsulfat eine wichtige Rolle bei der Progression der Erkrankung spielt. Neue Ansätze bei der Behandlung der CKD beschäftigen sich daher gezielt mit den Möglichkeiten, die Indoxylsulfat-Konzentrationen zu senken.



Abb.2: Die Urämiesymptome bei einer CKD werden von Urämietoxinen wie Indoxylsulfat verursacht.