

Serum-Werte des urämischen Toxins Indoxylsulfat (IS)

in geriatrischen Katzen, bestimmt mit einer LC/MS-MS Methode (API5500) nach täglicher Gabe von Renaltec® im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Die besonderen Bedürfnisse der Senioren

Im Alter nimmt bei vielen Katzen die Filtrationsleistung der Nieren kontinuierlich ab. Der Eiweißbedarf der obligat karnivoren Katze bleibt aber bestehen. Das führt zu einem Dilemma: Einerseits soll der Proteinanteil in der Ernährung limitiert sein, um stickstoffhaltige Abbauprodukte zu reduzieren. Andererseits braucht gerade die alternde Katze mit ihrer verstärkten Neigung zu chronischen Erkrankungen genügend hochwertiges Eiweiß. Eine sinnvolle Alternative scheint die selektive Bindung von Abbau-Produkten im Darm und deren kontinuierliche Ausscheidung über den Kot zu sein.

Aus dem Futterprotein wird die Aminosäure Tryptophan zu Indol abgebaut, aus dem das **urämische Toxin Indoxylsulfat (IS)** synthetisiert wird. Während IS von der Katze (und vom Hund) bei gut funktionierenden Nieren über den Urin ausgeschieden wird, macht der Überschuss an Indoxylsulfat Probleme, weil er nicht vollständig ausgeschieden werden kann.

Mit **Renaltec®** wurde ein selektiver Hochleistungsadsorber entwickelt, den die Katze täglich über ihr Feuchtfutter problemlos aufnimmt. In einer Pilot-Studie wurde ermittelt, in welchem Ausmaß die tägliche Gabe von 500 mg Renaltec® über acht Wochen hinweg Indol im Dickdarm bindet und ausscheidet und ob dann auch die entsprechenden Serum-Indoxylsulfat-Spiegel sinken und in welchem Ausmaß sie das gegebenenfalls tun.

Material und Methoden

Auswahl der Tiere

Das Ziel war, Katzen auszusuchen, die obwohl klinisch unauffällig, aufgrund Ihres Alters mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine reduzierte Filtrationsleistung ihrer Nieren zeigen. Alle Katzen in dieser Studie sollten daher mindestens 10 Jahre alt sein. Zum Zeitpunkt der Studie standen 18 Tiere beiderlei Geschlechts zur Verfügung, die diese Altersvorgabe erfüllten.



Zuordnung zur Renaltec®-Gruppe und zur unbehandelten Kontrolle

Fast alle älteren Tiere sind an Trockenfutter bei gleichzeitig höherer Wasseraufnahme gewöhnt und einige verweigern auch kleine Mengen Nassfutter. Da Renaltec® aus festen, trockenen Kügelchen besteht, muss es mit einer kleinen Menge (10g) Feuchtfutter gemischt werden, damit es sicher oral aufgenommen wird. Die Nassfutter-Verweigerer mussten vorab der Kontroll-Gruppe zugeordnet werden, die restlichen Tiere wurden zufällig den beiden Gruppen zugeordnet: Renaltec®-Gruppe (n=12), Kontroll-Gruppe (n=6).

Renaltec®-Gruppe (n=12)



Kontroll-Gruppe (n=6)



Alle Katzen erhielten dieselbe tägliche Dosis von 500 mg Renaltec® verabreicht mit einem 10 g Feuchtfutter-Snack. Nach vollständiger Aufnahme desselben wurde allen Katzen ein identisches Seniorfutter ad libitum angeboten.

Blutproben

Alle 56 Blutproben (18x3) wurden von Tierärztinnen/Tierärzten einer kooperierenden Praxis genommen. Die Entnahme fand jeweils in nüchternem Zustand am Vormittag in der gewohnten Umgebung der Tiere statt und verlief deshalb unaufgeregt und schnell. Ein Teil jeder Blutprobe wurde zur Bestimmung der nierenrelevanten Parameter an IDEXX versandt. Der andere Teil wurde in EDTA-Plasma-Röhrchen überführt, zu Ardena Biolanalytical Laboratory (ABL) in den Niederlanden zur IS-Messung geschickt an Tag 0, 28 und 56.

Modifizierung und Validierung der analytischen Methode zur Bestimmung von humanem Indoxylsulfat (IS) in Katzen-Plasma

ABL hatte eine publizierte Methode zur Bestimmung von IS beim Menschen im Labor etabliert und sie für die Untersuchung von Katzenplasma modifiziert. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

Qualifizierung	Analyse
500 µg/l – 500 000 µg/l	500 µg/l – 500 000 µg/l
	100 µg/l – 500 000 µg/l

Der Rahmen für die IS-Werte wurde dabei, basierend auf den wenigen publizierten Daten für IS bei Katzen, auf 100 µg/l bis 500 000 µg/l festgelegt.

Ergebnisse

Ergebnisse der Serumproben Krea, SDMA, P

Nachdem keines der Tiere klinisch auffällig war, wurden die Serumwerte von Kreatinin, Phosphat und SDMA, die sich typischerweise bei reduzierter Filtrationsleistung der Nieren verändern, analysiert. Für die Referenzbereiche der einzelnen Parameter orientierten wir uns an MORITZ A.(2014), für die Phosphatwerte diente die dort angegebene Spanne von 2,1–5,2 mg/dl als Bezug.

Während der **Kreatininwert** zu Beginn der Pilot-Studie nur bei 1 von 18 Tieren erhöht war (248 µmol/l), war es überraschend, dass auch der „Früherkennungs-Parameter“ Symmetrisches Dimethylarginin **SDMA** trotz des hohen Alters nur bei 3 von 18 Tieren erhöht war. Allerdings ging der SDMA Wert bei 2 von 3 Tieren – alle waren in der Renaltec®-Gruppe – im Verlauf von 8 Wochen in den Normbereich zurück, beim dritten Tier war er ebenfalls rückläufig.

Renaltec®-Gruppe Serumwerte p (= anorganisches Phosphat) erhöht

Studienbeginn (6 von 12 erhöht)



Studienende (1 von 12 erhöht)



Ergebnisse zu Indoxylsulfat (IS) im Serum

Die Serum-Werte von Indoxylsulfat variierten sowohl beim Ausgangswert am Tag 0, als auch bei den Messungen am Tag 28 bzw. Tag 56 innerhalb der Individuen beträchtlich. Der höchste Wert lag in der Renaltec®-Gruppe am Tag 0 bei 6.180 µg/dl und sank bis zum Tag 56 auf 346 µg/dl. Der niedrigste Ausgangswert lag am Tag 0 bei 382 µg/dl und reduzierte sich auf 100 µg/dl am Tag 56.

In der unbehandelten Kontrollgruppe lag der höchste Startwert am Tag 0 bei 763 µg/dl und stieg bis zum Tag 56 auf 1.410 µg/dl, der niedrigste Startwert lag bei 45 µg/dl und zeigte sich am Tag 56 mit 50 µg/dl praktisch unverändert. Vergleicht man die Baseline-Werte am Tag 0 mit denen am Tag 56, so zeigen die Mittelwerte in der Renaltec®-Gruppe eine signifikante Senkung von >60 % ($p = 0,0058$) Bei der unbehandelten Gruppe zeigte sich über die Dauer von 56 Tagen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,5670$).

Renaltec®-Gruppe (n=6)

Ø Start-Wert:
1.638 µg/dl

Ø End-Wert:
647 µg/dl

Ø Senkung von > 60 % ($p = 0,0058$)

Kontroll-Gruppe (n=12)

Ø Start-Wert:
324 µg/dl

Ø End-Wert:
600 µg/dl

Ø kein Unterschied ($p = 0,5670$)

Bemerkenswert ist der Vergleich der beiden Gruppen, Renaltec® gegen unbehandelt, der mit einem **deskriptiven Wert von $p = 0,0619$** einen deutlichen Trend zu signifikanter Senkung von Indoxylsulfat zeigt.

Ergebnisse zum Körpergewicht

Die Katzen unterschieden sich nicht nur im Alter (11–16 Jahre) sondern auch im Körpergewicht, das über die 56 Tage ein Spannweite von 2,5 bis 7,7 kg einnahm. Das durchschnittliche Körpergewicht blieb während der Dauer der Studie unverändert.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, **Renaltec®** wurde von der entsprechenden Gruppe über den gesamten Zeitraum von 56 Tagen mit dem Futter sehr gut aufgenommen und vertragen.

Die unterschiedlichen absoluten Werte an **Indoxylsulfat (IS)** erklären sich durch die Unterschiede an täglich aufgenommener Futtermenge, KGW, Alter u. vermuteter GFR. Die Serum-Werte an Indoxylsulfat (IS) wurden nach 8 Wochen im Durchschnitt um mehr als 60 % im Vergleich zum Ausgangswert gesenkt.

Es ist anzunehmen, dass die permanente Bindung und Ausscheidung von Indol durch die selektive Bindung an Renaltec® im Dickdarm und die dadurch eintretende Reduktion von IS im Serum zu einer **dauerhaften Entlastung der Nieren** von diesem schädlichen urämischen Toxin führt. Diese Studie konnte eine deutliche Senkung der IS-Serum-Werte an alten, aber klinisch unauffälligen, also relativ gesunden Katzen zeigen. Aufgrund der Laborwerte hätte man allenfalls bei 3 von 18 Tieren die Verdachts-Diagnose CNE im IRIS-Stadium I oder II a gestellt.

Gerade bei der CNE besteht das Dilemma, dass sie oft lange Zeit inapparent verläuft und viele Tiere spät diagnostiziert werden. Der Einsatz eines hochselektiven Adsorbers wie Renaltec® über das Futter, der, in jeder Art von verabreichtem Futter die schädlichen Abbauprodukte mancher Proteine schon über die Bindung und Elimination ihrer Vorstufen, die verbleibenden Nephronen stärkt, könnte eine elegante Methode sein, die Nieren der Katze in einem frühen Stadium sinnvoll zu entlasten und damit potentiell die Lebensqualität lange auf einem hohen Niveau zu halten.

M. v.d. Meijden, Ardena Bioanalytical Laboratory, 9403 AJ Assen, Niederlande // N. Kowollik, Porus GmbH, 40789 Monheim

