

1
2023



fachpraxis[®]

Urämie ist mehr als die Folge
von Harnstoff und Kreatinin

– Urämische Toxine bei der Katze –


Dechra

Urämie ist mehr als die Folge von Harnstoff und Kreatinin – Urämische Toxine bei der Katze –

Urämische Toxine sind Substanzen, die bei verminderter Nierenfunktion im Organismus **akkumulieren**. Die systemischen Auswirkungen der urämischen Toxine sind vielfältig und **teilweise lebensbedrohlich**.

Der Begriff **Urämie** beschreibt die Gesamtheit der klinischen Symptome, die im Rahmen der Nierenerkrankung unter Einfluss dieser Toxine beobachtet werden können.

Hierzu zählen nicht nur die typischen **gastrointestinalen Symptome, Elektrolytveränderungen, Polyurie und Polydipsie**, sondern auch **kardiovaskuläre Auswirkungen**^{1,2}.

In der Humanmedizin wird der Reduktion der urämischen Toxine schon lange eine große Aufmerksamkeit geschenkt. Die European Uremic Toxin Workgroup der European Society of Artificial Organs listet aktuell **130 urämische Toxine**, die im **Zusammenhang mit Nierenerkrankungen bei Menschen** beschrieben sind³. Ein großes Problem bei Menschen mit chronischer Nierenerkrankung ist unter anderem die hohe **kardiovaskuläre Toxizität**. Kardiale Erkrankungen als Folge der hohen Konzentration urämischer Toxine stellen eine der **häufigsten Todesursachen** bei nierenkranken Menschen dar.

Über den Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und kardialer Erkrankung bei Hund und Katze wird ebenfalls diskutiert⁴.



Über die Autorin

Dr. Dorothee Dahlem
Oberärztin Innere Medizin
Kleintierklinik Ettlingen

Diplomate of Internal Medicine
(ECVIM)

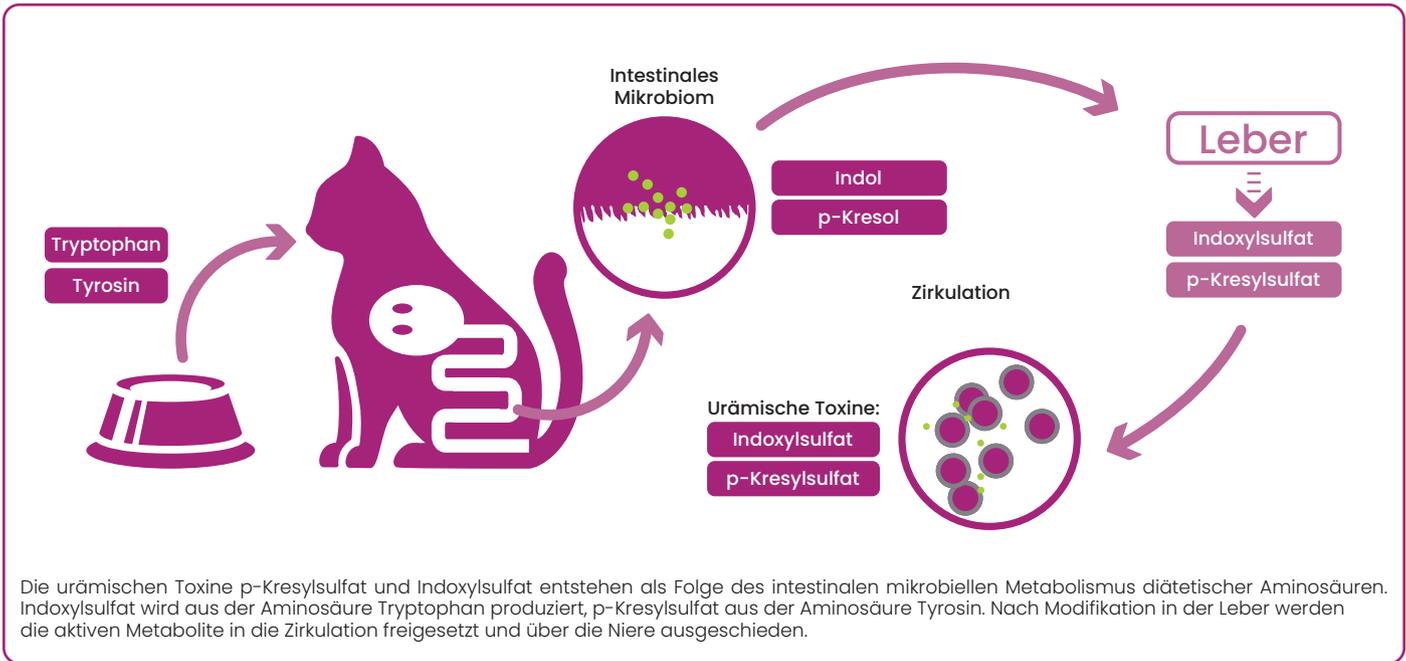
Fachtierärztin für Klein- und
Heimtiere

Basierend auf der Molekülgröße und Proteinbindung lassen sich die urämischen Toxine in 3 Gruppen klassifizieren:

- **Wasserlösliche Moleküle:**
<500 Da, zum Beispiel **Harnstoff, Kreatinin**
- **Proteine mittlerer Größe:**
>500 Da, zum Beispiel **Leptin, β 2-Mikroglobulin**
- **Proteingebundene Moleküle**, zum Beispiel **Indole und Phenole**

Durch den Einsatz der Hämodialyse in der Humanmedizin kann die Konzentration wasserlöslicher urämischer Toxine effektiv reduziert werden. Proteine mittlerer Größe können unter Verwendung spezifischer Dialysemembranen entfernt werden. **Proteingebundene, große Moleküle** lassen sich allerdings **nicht durch Hämodialyse eliminieren**. Sie können ihre **toxischen Effekte trotz Hämodialyse** entfalten^{1,3}.

In der Humanmedizin und der Veterinärmedizin kommt der Entwicklung therapeutischer Strategien zur **Reduktion der proteingebundenen Toxine** eine zentrale Bedeutung zu.



Die urämischen Toxine p-Kresylsulfat und Indoxylsulfat entstehen als Folge des intestinalen mikrobiellen Metabolismus diätetischer Aminosäuren. Indoxylsulfat wird aus der Aminosäure Tryptophan produziert, p-Kresylsulfat aus der Aminosäure Tyrosin. Nach Modifikation in der Leber werden die aktiven Metabolite in die Zirkulation freigesetzt und über die Niere ausgeschieden.

Abbildung 1: Produktionsweg ausgewählter urämischer Toxine

Die Kenntnis über die Vielfalt und Auswirkungen der urämischen Toxine ist auch von **diagnostischem Nutzen**.

Die bislang kommerziell zur Verfügung stehenden renalen Biomarker, wie **Harnstoff, Kreatinin, SDMA und Cystatin C** erlauben recht viel Spielraum bei der genauen Klassifizierung der Nierenerkrankung. Die Messung weiterer **urämischer Toxine** könnte eine **genauere Charakterisierung der Nierenerkrankung erlauben (Lokalisation, Progression, Schweregrad)**, wodurch die Überlegung therapeutischer Strategien erleichtert werden kann.

Produktion der urämischen Toxine

Die Bildung urämischer Toxine erfolgt **aus Aminosäuren** unter dem **Einfluss des intestinalen Mikrobioms**.

Spezifische Aminosäuren dienen als Grundlage zur Produktion. **Tryptophan** bietet die Ursprungssubstanz zur Entstehung des urämischen Toxins **Indoxylsulfat**. Das urämische Toxin **p-Kresylsulfat** entsteht aus der Aminosäure **Tyrosin** (Abbildung 1).



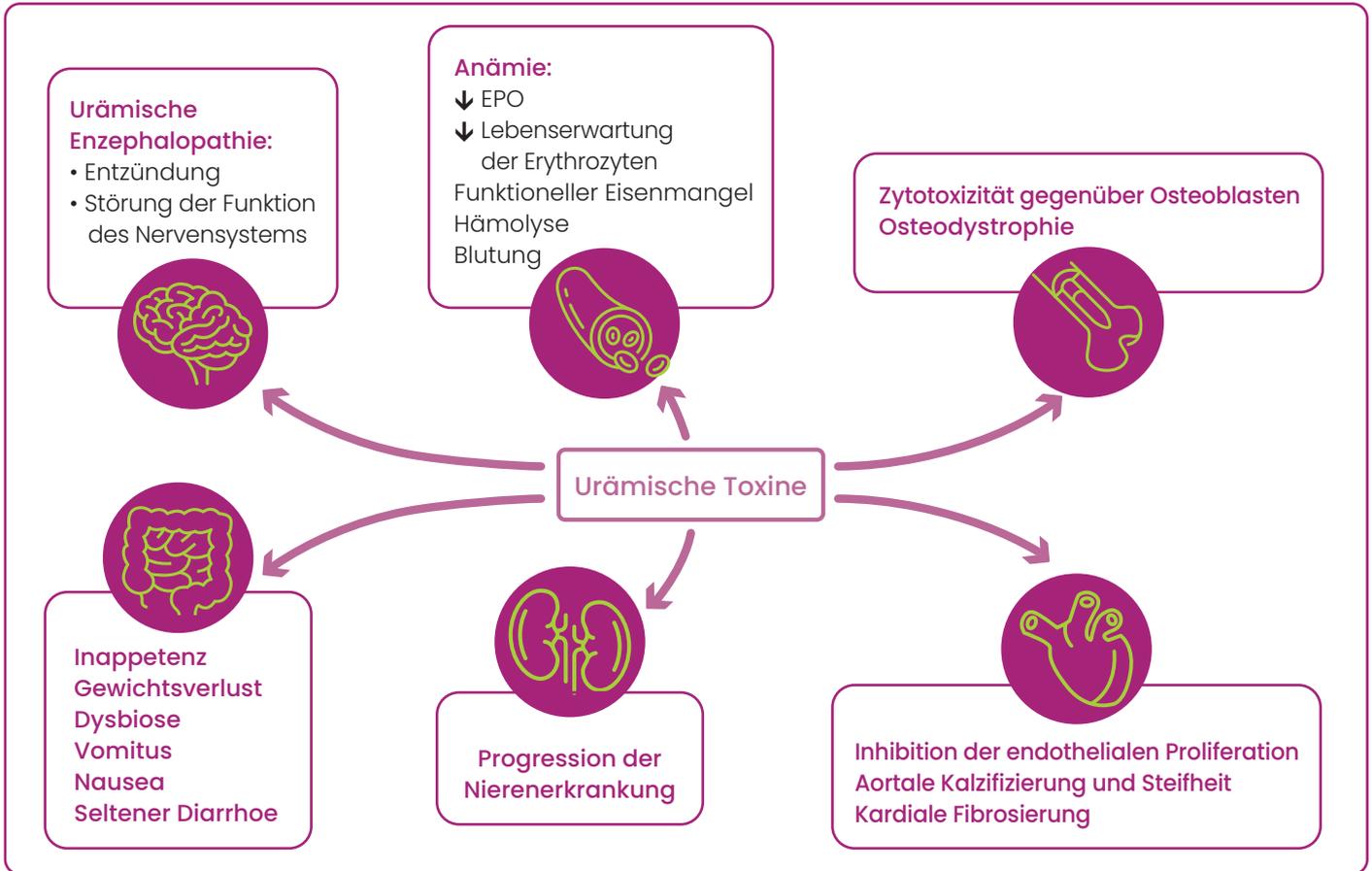


Abbildung 2: Auswirkungen urämischer Toxine

Die Auswirkungen der urämischen Toxine sind vielfältig:

- Einige induzieren die **Produktion freier Radikale**, wodurch das nierenspezifische Antioxidationssystem erschöpft wird²⁵. Die Konsequenz ist eine **Schädigung der renalen Tubuluszellen** und eine **Progression der Nierenerkrankung**.
- Weitere Folgeerscheinungen an der Niere sind die Förderung der **renalen Fibrosierung** und der **glomerulären Sklerose** sowie die Induktion von **Entzündung** innerhalb des renalen Parenchyms². Das erklärt den progressiven Charakter der chronischen Nierenerkrankung.
- Weitere Folgen der urämischen Toxine sind eine **Resistenz gegenüber Parathormon** mit nachfolgender **Osteodystrophie**, die **Reduktion der Erythropoietin-Produktion** und eine **Störung des Nervensystems**².
- Die beschriebenen **kardiovaskulären Auswirkungen** beinhalten die **Inhibition der endothelialen Proliferation** der Gefäße und die Steigerung der **aortalen Kalzifizierung**².

In Zusammenhang mit den gastrointestinalen Symptomen im Rahmen der Nierenerkrankung wurde der Begriff der **Darm-Nieren-Achse** geprägt.

- Gastrointestinale Symptome liefern oft den **ersten Hinweis auf eine Nierenerkrankung**. Im Vordergrund stehen **Inappetenz, Vomitus und Gewichtsverlust**. Seltener sind **Diarrhoe und Nausea** beschrieben. Gastrointestinale Ulzerationen werden kaum bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung nachgewiesen.

Die urämischen Toxine beeinflussen entweder direkt die **Chemorezeptortriggerzone** und das **zentrale Appetitzentrum** oder beeinträchtigen das **intestinale Mikrobiom**.

- Die **Vielfalt und Anzahl des intestinalen Mikrobioms** sind unter dem Einfluss urämischer Toxine **reduziert**⁶.

Die Auswirkungen urämischer Toxine erklären die **Vielzahl der Symptome und labordiagnostischen Befunde**, die bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung zu beobachten sind (Abbildung 2).

Therapieansätze

Die Therapieansätze bei chronisch nierenkranken Katzen fokussieren sich vor allem auf die **Reduktion der Konzentration von urämischen Toxinen, die nicht durch Hämodialyse reduziert werden können**.

Zu den wichtigen wasserunlöslichen urämischen Toxinen, deren Auswirkungen auch bei der nierenkranken Katze bekannt sind, zählen **Indoxylsulfat und p-Kresylsulfat**^{2,3}.

- Die Reduktion der urämischen Toxine kann unter anderem durch die **Modifikation der Diät** erreicht werden. **Nierendiäten** sind proteinreduziert, wodurch weniger Bausteine für die Produktion urämischer Toxine geliefert werden⁷. Die Nierendiät ist eine effektive Maßnahme zur Verlangsamung der Progression der chronischen Nierenerkrankung. Die strikte Verabreichung einer Nierendiät reduziert die Wahrscheinlichkeit urämischer Episoden in Zusammenhang mit der chronischen Nierenerkrankung.

Kenntnisse von Nierendiäten

- ↓ Protein
- ↓ Phosphat
- ↓ Natrium
- ↑ Omega-3-polyungesättigte Fettsäuren
- ↑ Antioxidantien

- Ein weiterer Therapieansatz zur Reduktion urämischer Toxine ist der Einsatz von **Präbiotika und Probiotika**. Diese modulieren das intestinale Mikrobiom, wodurch Bakterien in ihrer Konzentration reduziert werden, die an der Synthese der Vorstufen urämischer Toxine beteiligt sind⁸ (Abbildung 3). **Wenige Untersuchungen** existieren bislang über die ideale Zusammensetzung des Probiotikums. Der Einsatz von **Betain** und probiotischen Substanzen konnte eine Reduktion spezifischer urämischer Toxine bewirken und hatte positive Auswirkungen auf die Morbidität der betroffenen Katzen, die sich unter anderem in einer Gewichtszunahme widerspiegelte⁹.

Toxinproduzierende Bakterien

p-Kresylsulfat

- Bacteroides
- Lactobacillus
- Enterobacter
- Bifidobacterium
- Clostridium

Indoxylsulfat

- Escherichia coli
- Proteus vulgaris
- Bacteroides spp.

Dysbiose

↑ Urämische Symptome
 ↑ Oxidativer Stress
 ↑ Entzündung
 => ↑ Konzentration proteingebundener urämischer Toxine

Eubiose

↓ Urämische Symptome
 ↓ Oxidativer Stress
 ↓ Entzündung
 ↓ Metabolische Komplikationen
 ↓ Kardiovaskuläre Erkrankungen
 => ↓ Konzentration proteingebundener urämischer Toxine

Abbildung 3: Folgen der Dysbiose

Folgen der Eubiose

- In diesem Zusammenhang könnte auch die Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms durch eine **Kottransplantation** von Bedeutung sein. Bislang liegen noch **keine veterinärmedizinische Daten** vor, die diese Hypothese unterstützen. In der Humanmedizin konnte die Effektivität der Kottransplantation zur Regulation des intestinalen Mikrobioms in Zusammenhang mit einer Nierenerkrankung in einzelnen Untersuchungen bewiesen werden¹⁰.
- Im Einsatz befindet sich bei Katzen zudem ein **intestinales Adsorbens, Renaltec® (Porus One®)**, das die **Vorstufe des urämischen Toxins** Indoxylsulfat bindet und dadurch zu einer Reduktion der Konzentration des Toxins beiträgt (Abbildung 4). Die Bindungskapazität beruht auf der Ladung und Größe der einzelnen Substanzen. Die **gebundenen Vorstufen werden mit dem Kot ausgeschieden**, wodurch die **systemischen Auswirkungen reduziert** werden¹¹ (Abbildung 5).



Abbildung 4: Selektive Bindung urämischer Vorstufen durch Renaltec®

Humanmedizinische Analoga zu Porus® One wie AST-120 zeigten sich **effektiv in der Reduktion der Konzentration von Indoxylsulfat**.

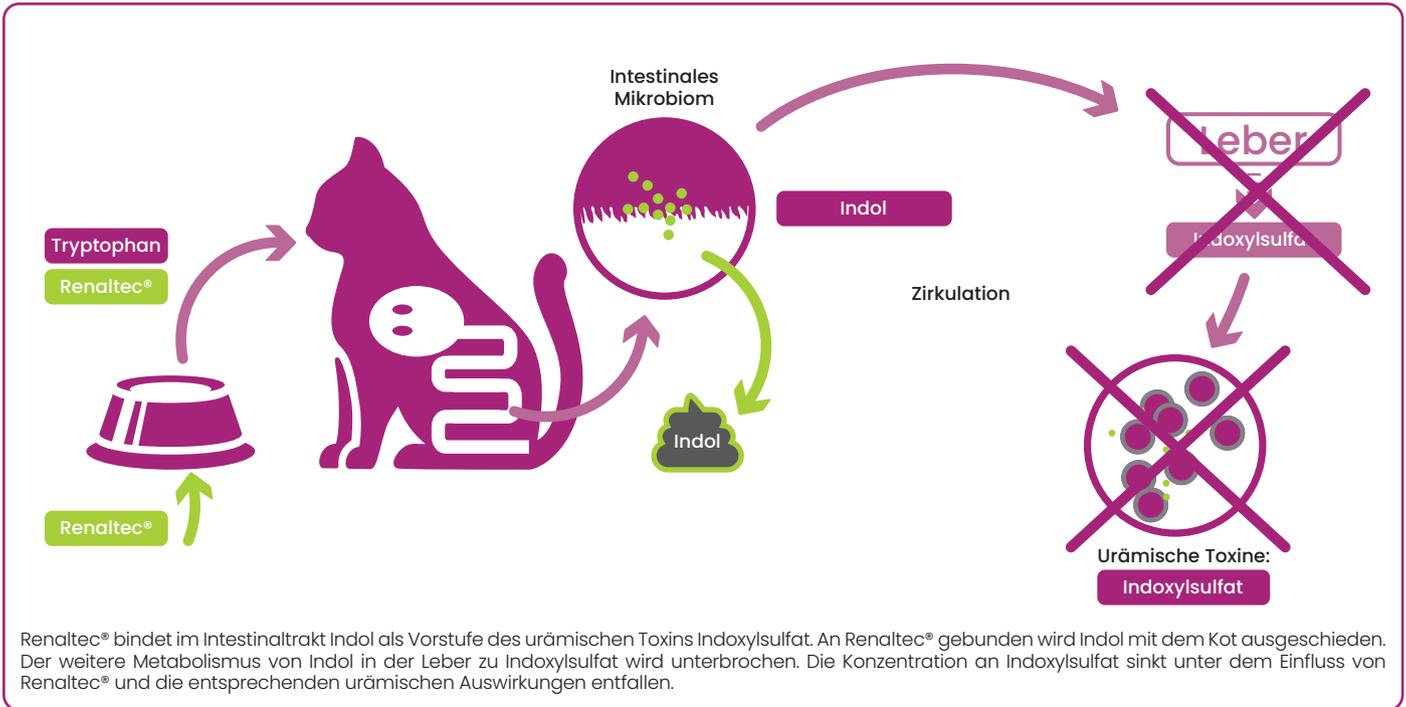


Abbildung 5: Funktion des intestinalen Adsorbens Renaltec®

Therapieoptionen zur Reduktion urämischer Toxine

Hämodialyse

- Nur bei wasserlöslichen kleinen Molekülen, zum Beispiel Harnstoff und Kreatinin

Nierendiät

Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms

- Probiotika/Präbiotika
- Kottransplantation

Intestinale Adsorbentien

- Renaltec®

Ausblick in die Zukunft

Trotzdem der Nutzen der genannten Therapieansätze in der Veterinärmedizin häufig noch bewiesen werden muss, liegen uns Daten aus der Humanmedizin vor, die vielversprechend sind¹². **Durch die effektive Reduktion der Konzentration urämischer Toxine bei nierenkranken Katzen kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessert werden und es besteht auch Hoffnung auf eine Verlängerung der Lebenszeit.** Der Ansatz zur Reduktion der Konzentration urämischer Toxine ist seit langem die erste Aussicht auf eine **Reduktion der Morbidität und Mortalität betroffener Katzen.**

Für weitere Tipps und Informationen besuchen
Sie www.dechra.de/porus-one oder
www.dechra.at/porus-one



DE



AT



Spannende Hintergrundinformationen zu den urämischen
Toxinen und Porus® One.



Quellen:

1. Falconi CA, Da Cruz Junho CV, Fogaça-Ruiz F, et al. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. *Front. Physiol. Sec. Renal Physiology and Pathophysiology*. 2021;12:article 686249.
2. Chen CN, Chou CC, Tsai PSJ, et al. Plasma indoxyl sulfate concentrations predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet J*. 2018;232:33-39.
3. Uremic-toxins.org.
4. Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, et al. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract*. 2015;56:537-552.
5. Cheng FP, Hsieh MJ, Chou CC, et al. Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *Vet J*. 2015;205(3):399-403.
6. Summers SC, Quimby JM, Isaiah A, et al. The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2019;33:662-669.
7. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2006;229(6):949-957.
8. Meineri G, Saetone V, Radice E, et al. The synergistic effect of prebiotics, probiotics and antioxidants on dogs with chronic kidney disease. *Ital J Anim Sci*. 2021;20(1):1079-1084.
9. Hall JA, Jewell DE, Ephraim E. Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins. *Plos one*. 2022;doi.org.10.1371.
10. Caggiano G, Stasi A, Franzin R, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Reducing Uremic Toxins Accumulation in Kidney Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Toxins*. 2023;15:115.
11. Mottet J, Kowolik N. Renaltec attenuates serum levels of indoxyl sulfate in geriatric cats. *BSAVA congress 2019 proceedings*.
12. Caggiano G, Cosola C, Di Leo V, et al. Microbiome modulation to correct uremic toxins and to preserve kidney functions. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2020;29(1):49-56.

Bildquellen:

Dr. Dorothee Dahlem