

SDMA beeinflusst die Diagnose und Behandlung von Nierenerkrankungen bei Hunden und Katzen

Der IDEXX SDMA® Test wurde im Juli 2015 eingeführt. Seitdem wurden weltweit mehr als 21 Millionen IDEXX SDMA® und Catalyst® SDMA Tests durchgeführt. In kontrollierten Studien mit Hunden und Katzen konnte gezeigt werden, dass SDMA ein zuverlässigerer Biomarker der Nierenfunktion ist als Kreatinin.^{1, 2, 3} Erst kürzlich hat die International Renal Interest Society (IRIS) SDMA in ihre Richtlinien zur Klassifizierung und Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CNE) aufgenommen.⁴ Die Ergebnisse von an die IDEXX Labore gesendeten Proben zeigen, dass Tierärzte mit Hilfe des IDEXX SDMA® Tests bei mehr als zweimal so vielen Katzen und Hunden Nierenerkrankungen bereits im Frühstadium nachweisen können als mit traditionellen Methoden.⁵ Erwartungsgemäß waren die Ergebnisse des IDEXX SDMA® Tests bei Tieren fortgeschrittenen Alters häufiger erhöht. Diese Befunde beweisen, dass Hunde und Katzen mit zunehmendem Alter mit höherer Wahrscheinlichkeit eine chronische Nierenerkrankung entwickeln.

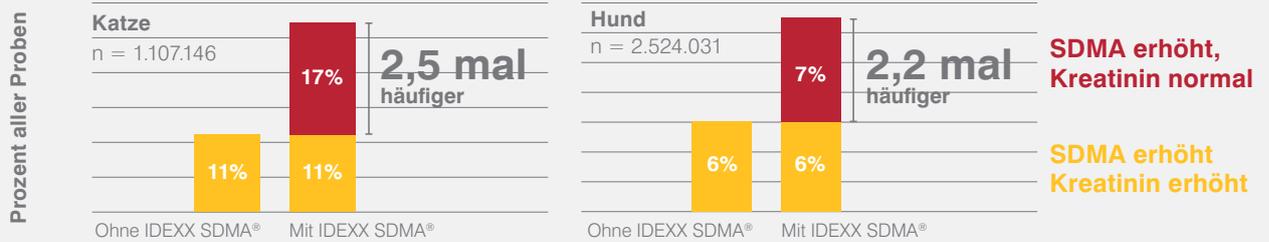
Die Ergebnisse des IDEXX SDMA® Tests beweisen, dass Nierenerkrankungen 2 mal häufiger auftreten als früher beschrieben

Die chronische Nierenerkrankung (CNE) ist eine häufige Erkrankung bei Hunden und Katzen. Frühere Studien fanden heraus, dass eine von drei Katzen und einer von zehn Hunden in ihrem Leben wahrscheinlich eine Nierenerkrankung entwickeln.^{6, 7} Für die Diagnose einer Nierenerkrankung wird in diesen Studien jedoch das Kriterium Azotämie herangezogen, so dass nicht-azotämische Hunde und Katzen mit CNE mit hoher Wahrscheinlichkeit übersehen wurden, insbesondere, wenn es sich um Tiere mit CNE im IRIS-Stadium 1 oder 2 handelte. In einer neuen Studie über Katzen war die Prävalenz der CNE sogar noch höher als früher angenommen: CNE wurde bei 50 % der Katzen aller Altersstufen und sogar bei 80,9 % der Katzen im Alter von 15 Jahren und älter diagnostiziert.⁸ In dieser Studie an der North Carolina State University erfolgte die Diagnose CNE bei Katzen auf der Grundlage der Ergebnisse des großen Blutbildes, der Serumchemie, der Harnanalyse und einer röntgenologischen Beurteilung degenerativer Nierenveränderungen sowie der Nierengröße. Anschließend wurden die Patienten nach den IRIS-Richtlinien zur Klassifizierung der CNE unterteilt. Die überwiegende Mehrzahl dieser Katzen (> 90 %) wies eine CNE im IRIS-Stadium 1 oder 2 auf. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass CNE bislang unterdiagnostiziert wurde. Mit dem IDEXX SDMA® Test verfügen praktische Tierärzte jetzt über ein besseres Instrument für ein frühzeitiges Erkennen von Hunden und Katzen mit CNE noch vor der Entwicklung einer Azotämie. IDEXX verfügt gegenwärtig über eine der umfassendsten Datensammlungen zur Prävalenz von Nierenerkrankungen. Allein



in den USA wurden mehr als vier Millionen Testresultate bei Hunden und Katzen jeden Alters und jeder Rasse generiert. Abbildung 1 zeigt, dass 11 % der Katzen und 6 % der Hunde einen oberhalb des Referenzintervalls liegenden Kreatininwert aufwiesen[†]. Weitere 17 % der Hunde und 7 % der Katzen wiesen zudem erhöhte IDEXX SDMA® Testwerte bei gleichzeitig normalen Kreatininwerten auf. Zahlreiche Studien zeigen, dass mit Hilfe der SDMA-Konzentration Nierenerkrankungen nachgewiesen werden können, wenn die Kreatininkonzentration innerhalb des Referenzintervalls liegt, da SDMA früher im Verlauf der Erkrankung ansteigt^{1, 2, 3} und im Unterschied zu Kreatinin nicht durch die Muskelmasse beeinflusst wird.^{9, 10} Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Tierärzte mit dem IDEXX SDMA® Test Nierenerkrankungen bei Katzen 2,5 mal häufiger und bei Hunden 2,2 mal häufiger diagnostizieren können als mit den traditionellen diagnostischen Methoden.

Abbildung 1: Mit dem IDEXX SDMA® Test könnten Nierenerkrankungen bei über 2 mal mehr Hunden und Katzen diagnostiziert werden.⁵ Bitte beachten: sämtliche Ergebnisse stammen aus den USA



Die IDEXX SDMA® Testergebnisse sind mit zunehmendem Alter der Tiere häufiger erhöht

Seit langer Zeit ist bekannt, dass die Prävalenz der CNE bei Hunden und Katzen mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen deutlich, dass die SDMA-Konzentration bei Tieren mit zunehmendem Alter häufiger erhöht ist (vollständige Daten siehe Tabellen im Anhang).⁵ Durch diese neuen Daten wird nachgewiesen, dass die Prävalenz von Nierenerkrankungen bei älteren Katzen und Hunden sehr viel höher ist, als bislang beschrieben. Darüberhinaus liefern sie einen Überblick über den Zusammenhang zwischen Prävalenz der CNE und Alter.

Abbildung 2: Die Prävalenz von Nierenerkrankungen steigt bei Katzen mit dem Alter (n = 1.107.146)⁵

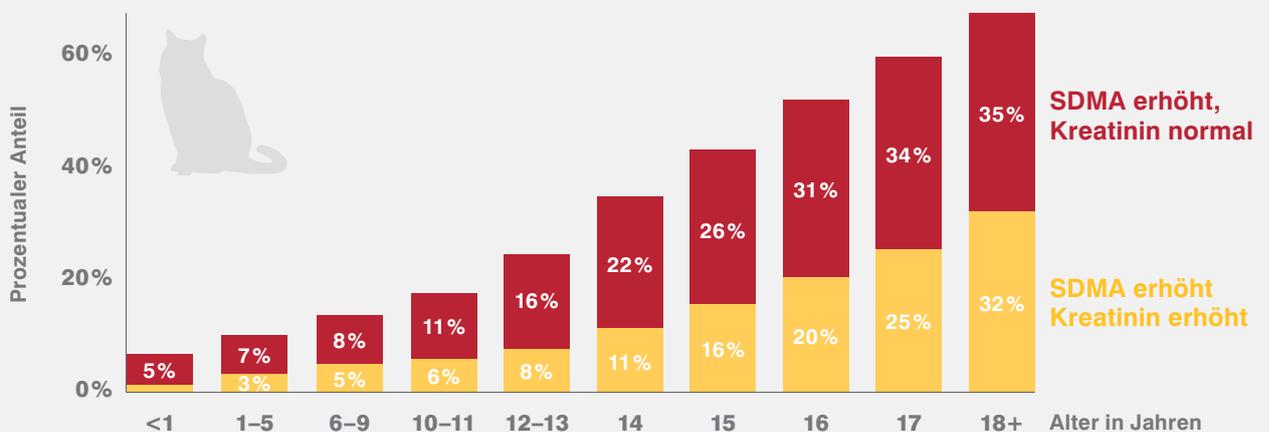
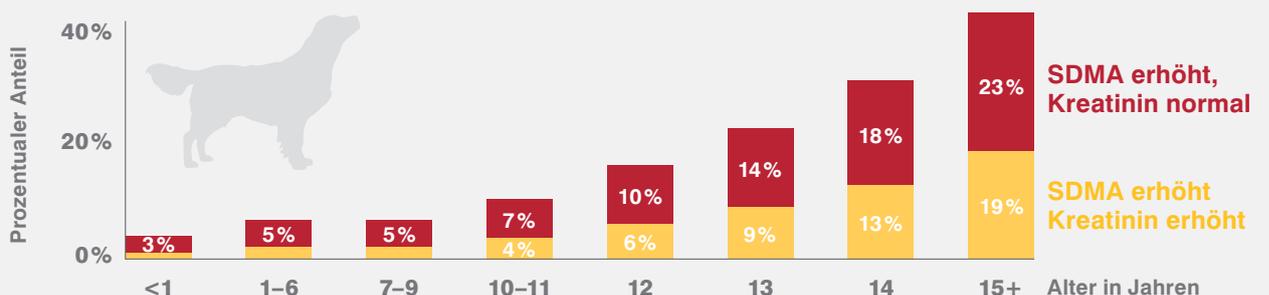


Abbildung 3: Die Prävalenz von Nierenerkrankungen steigt bei Hunden mit dem Alter (n = 2.524.031)



SDMA-Ergebnisse genauer betrachtet

Update zur Ergebnisinterpretation, wenn SDMA erhöht und Kreatinin normal ist

SDMA ist bei Hunden und Katzen ein zuverlässigerer Indikator der Nierenfunktion als Kreatinin. Studien zeigen, dass SDMA bei Hunden und Katzen mit CNE früher ansteigt als Kreatinin^{1, 2, 3} und im Unterschied zu Kreatinin nicht von der Muskelmasse beeinflusst wird.^{9, 10} Es ist daher nicht verwunderlich, dass insbesondere dünne, ältere Tiere mit CNE einen normalen Kreatininwert haben können. Ohne SDMA Test würde man eine Nierenerkrankung bei diesen Tieren übersehen. Die häufigste Ursache bei einem Hund oder einer Katze mit erhöhtem SDMA bei gleichzeitig

normaler Kreatininkonzentration ist eine CNE im Frühstadium. Bei einer CNE handelt es sich per definitionem um eine irreversible Erkrankung. Ein erhöhter SDMA-Wert bei normaler Kreatininkonzentration kann auch bei Tieren mit reversiblen Nierenschaden zu beobachten sein, wenn die zugrundeliegende Ursache identifiziert und erfolgreich behandelt wird oder von selbst zurückgeht. Beispiele hierfür wären eine Pyelonephritis und eine akute Nierenschädigung infolge einer Infektion (z. B. Leptospirose) oder einer Arzneimitteltherapie (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika).

Update zur Ergebnisinterpretation, wenn Kreatinin erhöht und SDMA normal ist

Wenn die Kreatininkonzentration erhöht und die SDMA-Konzentration normal ist, stellt sich die Frage nach der Genauigkeit des SDMA-Tests. Verständlich wird diese Problematik insbesondere deshalb, weil SDMA nachweislich ein zuverlässigerer Marker der Nierenfunktion ist als Kreatinin. Insgesamt kommt diese Ergebniskonstellation jedoch extrem selten vor und wird bei lediglich 1 % aller felinen Proben und bei 1 % aller kaninen Proben beobachtet. Unterstützt durch statistische Analysen gehen wir derzeit von folgenden Ursachen aus:

Schwankungen des Assays und biologische

Schwankungen: Der häufigste Grund ist, dass die SDMA-Konzentration und/oder die Kreatininkonzentration in diesen Fällen sehr nahe am oberen Limit des Referenzintervalls liegen. In der Regel steigt SDMA zwar früher an als Kreatinin, es kommen jedoch biologische Schwankungen und Schwankungen des Assays vor, die zu dieser seltenen Ergebniskonstellation – Kreatinin erhöht und SDMA normal – beitragen können. Die SDMA- und Kreatininwerte werden sich in solchen Fällen mit der Zeit bei Wiederholung der Messung wahrscheinlich jedoch wieder einpendeln.

Einfluss der Rasse: Die Referenzbereiche für die Kreatininkonzentration wurden auf der Basis der Gesamtpopulation etabliert. Bei Greyhounds sind die Kreatininkonzentrationen bekanntermaßen höher als bei anderen Rassen und liegen oft oberhalb des definierten Referenzintervalls, während die SDMA-Konzentrationen normal sind. In einer aktuellen Studie wurde für Greyhounds ein Referenzintervall von 0 – 19,9 µg/dl ermittelt.¹¹

Einfluss der Muskulatur: Die Kreatininkonzentration wird von der Muskelmasse beeinflusst, während dies bei SDMA nicht der Fall ist. Bei stark bemuskelten Hunden können die Kreatininkonzentrationen deshalb oberhalb des Referenzintervalls liegen, während die SDMA-Konzentrationen im Normalbereich bleiben.

Qualität der Probe: Eine hochgradige Hämolyse kann die Ergebnisse des IDEXX SDMA®-Tests artifiziell senken. Um aussagekräftige Werte zu erhalten, wird in diesen Fällen eine Wiederholung des Tests mit einer eindeutig nichthämolytischen Probe empfohlen.

SDMA bei Hunde- und Katzenwelpen

Hundewelpen haben eine geringfügig höhere Obergrenze des Referenzintervalls (0 – 16 µg/dl) als adulte Hunde (0 – 14 µg/dl). Abbildung 3 zeigt, dass 96 % der Hundewelpen SDMA-Werte innerhalb dieses Referenzintervalls für Hundewelpen aufweisen. Die überwiegende Mehrzahl der Hundewelpen (90 %) hat SDMA-Werte, die auch innerhalb des Referenzintervalls für adulte Hunde liegen, während weitere 6 % SDMA-Werte aufweisen, die innerhalb des etwas höheren Referenzintervalls für Hundewelpen liegen.

Eine interne Studie zur Evaluierung von SDMA-Referenzintervallen bei Katzenwelpen wurde ebenfalls durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass das Referenzintervall für Katzenwelpen identisch mit dem für adulte Katzen ist (0 – 14 µg/dl).⁵ Abbildung 2 und der Anhang zeigen, dass 87 % der Katzenwelpen SDMA-Konzentrationen innerhalb des Referenzintervalls haben (0 – 14 µg/dl) und weitere 6 % eine SDMA-Konzentration oberhalb dieses Referenzintervalls aufweisen (15 oder 16 µg/dl). SDMA-Konzentrationen in diesem leicht erhöhten Bereich sollten stets unter Berücksichtigung anderer Befunde interpretiert und regelmäßig überwacht werden, um zu überprüfen, ob sie sich mit der Zeit normalisieren oder ansteigen.

Die Ursache dieser geringfügig erhöhten SDMA-Werte bei Hunde- und Katzenwelpen ist derzeit nicht bekannt. Postuliert wird, dass bei im Wachstum befindlichen Tieren physiologischerweise eine erhöhte Protein-Arginin-Methylierung, einschließlich Signaltransduktion, mRNA-Splicing, Transkriptionskontrolle, DNA-Reparatur und Proteintranslokation, stattfindet und dass es beim Abbau der methylierten Proteine zu einer erhöhten SDMA-Produktion kommt.

SDMA-Ergebnisse bei prärenaler und postrenaler Azotämie

SDMA ist ein Biomarker der Nierenfunktion, der nachweislich eine gute Korrelation mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) aufweist. Man würde deshalb erwarten, dass die SDMA-Konzentration infolge eines Absinkens der GFR bei Tieren mit prärenaler und postrenaler Azotämie ansteigt. Zurzeit laufen Studien, die untersuchen, ob eine prärenale und eine postrenale Azotämie die Konzentrationen von SDMA und Kreatinin auf unterschiedliche Weise beeinflussen.



Zusammenfassung

Mit dem IDEXX SDMA® Test sind Tierärzte in der Lage, Nierenerkrankungen im Vergleich zu den traditionellen diagnostischen Methoden bei mehr als 2 mal so vielen Hunden und Katzen zu diagnostizieren. Die SDMA-Konzentration steigt im typischen Fall früher im Verlauf einer Nierenerkrankung als die Kreatininkonzentration. SDMA wird von der IRIS und anderen Veterinärnephrologen als ein weiteres Kriterium für die Frühdiagnose der CNE bei Hunden und Katzen anerkannt. Die frühzeitige Diagnose einer CNE erlaubt eine frühere therapeutische Intervention und damit ein wirksameres Management von Hunden und Katzen mit Nierenerkrankungen. Dies kann die Lebensqualität betroffener Tiere verbessern, das Fortschreiten der Nierenerkrankung verzögern und damit Hunden und Katzen mit CNE möglicherweise zahlreiche zusätzliche Lebensmonate oder sogar Lebensjahre schenken.



Hund⁵

Alter in Jahren	N:N	N:A	A:N	A:A	n
* <1	95%	1%	3%	1%	105.987
1–6	92%	1%	5%	2%	679.381
7–9	92%	1%	5%	2%	712.723
10–11	88%	1%	7%	4%	496.684
12	82%	2%	10%	6%	201.060
13	75%	2%	14%	9%	149.360
14	67%	2%	18%	13%	96.221
15+	55%	3%	23%	19%	82.615
Gesamt	87%	1%	7%	4%	2.524.031

Katze⁵

Alter in Jahren	N:N	N:A	A:N	A:A	n	SDMA [§] 15 or 16	SDMA [§] ≥17
<1	87%	0%	11%	1%	34.648	6%	5%
1–5	89%	0%	7%	3%	122.135		
6–9	86%	0%	8%	5%	219.994		
10–11	82%	1%	11%	6%	173.500		
12–13	75%	1%	16%	8%	197.661		
14	65%	1%	22%	11%	99.498		
15	56%	2%	26%	16%	94.415		
16	47%	2%	31%	20%	70.017		
17	39%	2%	34%	25%	45.979		
18+	31%	2%	35%	32%	49.299		
Gesamt	73%	1%	16%	10%	1.107.146		

Anmerkungen:

^{*}Symmetrisches Dimethylarginin

[†]Ergebnisse des Blutchemieprofils zwischen Juli 2015 und Juli 2016 in den USA; Katze n= 1.107.146; Hund n= 2.524.031.

[‡]Die große Mehrzahl dieser Proben mit erhöhtem Kreatininwert bei Katzen und Hunden wies auch oberhalb des Referenzintervalls liegende IDEXX SDMA[®] Testergebnisse auf. Erhöhte Kreatininwerte bei normalen IDEXX SDMA[®] Testergebnissen wurden nur bei 1% der feline Proben und 1% der kaninen Proben gefunden. Weitere Informationen siehe Abschnitt „Update zur Ergebnisinterpretation, wenn Kreatinin erhöht und SDMA normal ist“.

[§]Die IDEXX SDMA[®] Testergebnisse sind in µg/dl angegeben.

N:N SDMA und Kreatinin innerhalb des Referenzintervalls

N:A SDMA innerhalb, Kreatinin oberhalb des Referenzintervalls

A:N SDMA oberhalb, Kreatinin innerhalb des Referenzintervalls

A:A SDMA und Kreatinin oberhalb des Referenzintervalls

Angaben (N/A) basieren auf folgenden physiologischen Werten:

SDMA (Katzen und adulte Hunde): 0–14 µg/dl

SDMA (Hundewelpen): 0–16 µg/dl

Kreatinin (Hunde): 0,5–1,5 mg/dl

Kreatinin (Katzen): 0,9–2,5 mg/dl

Literatur

- Nabity MB, Lees GE, Boggess M, et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(4):1036–1044.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1676–1683.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):794–802.
- International Renal Interest Society. 2015 IRIS CKD Staging Guidelines. www.iris-kidney.com. Accessed June 27, 2016.
- Daten hinterlegt bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
- Lulich JP, Osborne CA, O'Brien TD, Polzin DJ. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1992;14(2):127–153.
- Brown SA. Renal dysfunction in small animals. The Merck Veterinary Manual website. www.merckvetmanual.com/mvm/urinary_system/noninfectious_diseases_of_the_urinary_system_in_small_animals/renal_dysfunction_in_small_animals.html. Updated October 2013. Accessed June 27, 2016.
- Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. The prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Yu S, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet J.* 2014;202(3):588–596.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare M, Yerramilli M, Melendez LD, Jewel DE. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(3):808–814.
- Liffmann R, Johnstone T, Tennent-Brown B, Hepworth G, Courtman N. Establishment of reference intervals for serum symmetric dimethylarginine in adult nonracing Greyhounds. *Vet Clin Pathol.* 2018;47(3):458–463.

IDEXX
LABORATORIES

IDEXX GmbH
Mörikestr. 28/3
D - 71636 Ludwigsburg
Telefon: +49 (0)69 153 253 290
info-germany@idexx.com
www.idexx.de

IDEXX Vet Med Labor GmbH
Börsegasse 12/1
AT - 1010 Wien
Telefon: +43 (0)1 206 092 729
info-austria@idexx.com
www.idexx.at

IDEXX Diavet AG
Schlyffstrasse 10
CH - 8806 Bäch
Telefon: +41 (0)44 786 90 20
info-switzerland@idexx.com
www.idexx.ch