

Deze lezing wordt gesponsord door

Val d'Hony Verdifarm



Uremische toxinen: belang en aanpak

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) Prevalentie, etiologie, klinische tekenen en diagnose ⁽¹⁾

Voorkomen

- 4% van de katten aangeboden voor onderzoek in eerstelijnspraktijk
- 30-40% van de katten > 10 jaar



Symptomen

- Gewichtsverlies en dehydratatie
- Polyurie/polydipsie (pu/pd)
- Slechte mondgeur (ammoniak)
- ...

Oorzaak

- Niet goed geweten
- Chronische interstitiële nefritis en nierfibrose: eindresultaat van onderliggende oorzaken

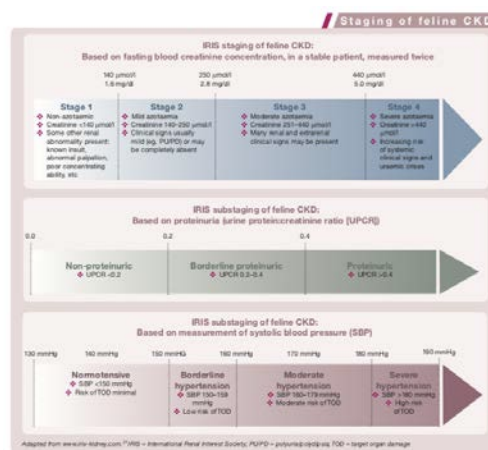


Diagnose

- Bloed: stijging van ureum, creatinine en SDMA
- Urine: laag soortelijk gewicht (<1.035)

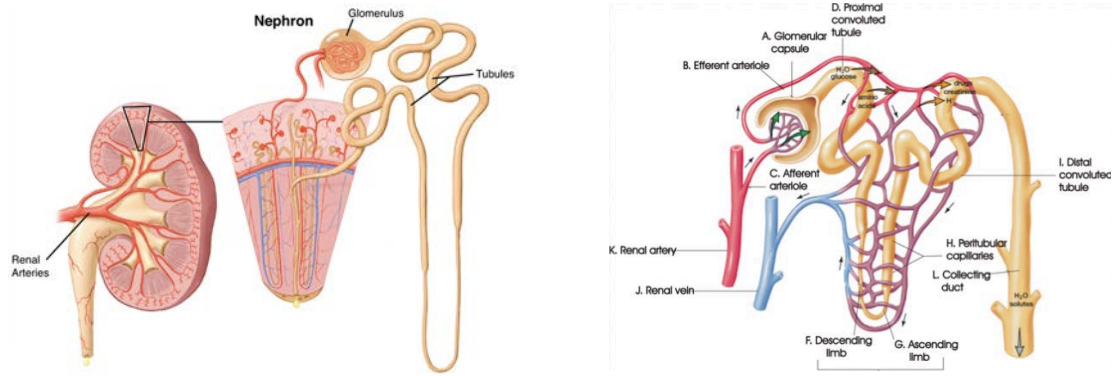


Chronische nierinsufficiëntie (CNI) IRIS stadia 1-4



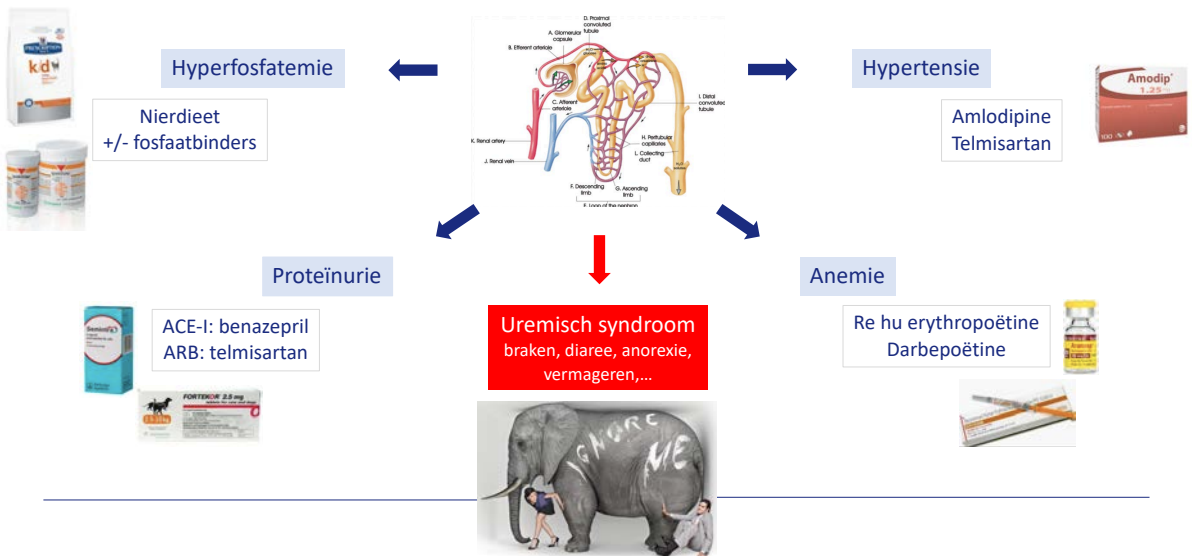
Ut: ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease⁽²⁾

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) Een vleugje anatomie en fysiologie



VERAICON

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) Behandeling



LET'S TALK ABOUT THE

'uremische retentiemoleculen' = moleculen die accumuleren in het bloed en de weefsels van patiënten met verminderde nierfunctie

'uremisch toxine' = uremische retentiemoleculen die bepaalde biochemische of fysiologische functies aantast of beïnvloedt

'uremisch syndroom' = alle klinische tekenen die veroorzaakt worden door orgaanfalen na accumulatie van uremische toxinen

ELEPHANT IN THE ROOM

'Uremische retentiemoleculen', 'uremische toxinen' en het 'uremisch syndroom' Classificatie ⁽³⁾

Kleine, wateroplosbare moleculen

- Moleculair gewicht < 500 Da
- Slechts enkele zijn toxisch

- Ureum
- Creatinine
- SDMA
- Malondialdehyde
- Oxalaat
- ...

Grotere moleculen

- Moleculair gewicht > 500 Da
- Prototype = beta 2-microglobuline

- Cystatine C
- Hyaluronzuur
- Interleukine 6
- Parathyroidhormoon (PTH)
- Tumor necrosis factor-alpha
- ...

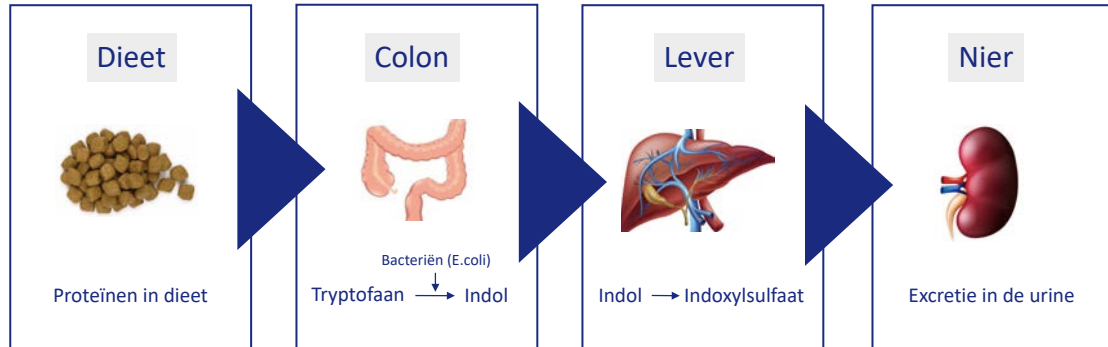
Eiwitgebonden moleculen

- Meeste zijn zeer toxisch

- Indoxylsulfaat
- p-cresylsulfaat
- Indole-3 azijnzuur
- Trimethylamine-N-oxide (TMAO)
- phenylacetylglutamine

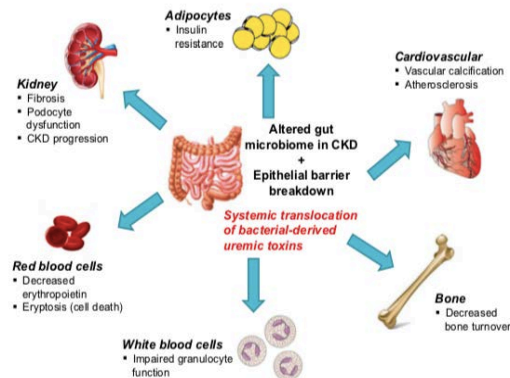
‘Uremische retentiemoleculen’, ‘uremische toxinen’ en het ‘uremisch syndroom’
 Productie en uitscheiding van indoxylsulfaat ⁽³⁾

Indol wordt geproduceerd door bacteriën in het colon als degradatieproduct van tryptofaan en wordt, na absorptie, in de lever gemetaboliseerd tot indoxylsulfaat



UREMISCHE TOXINEN en CNI
 Nieuwe inzichten

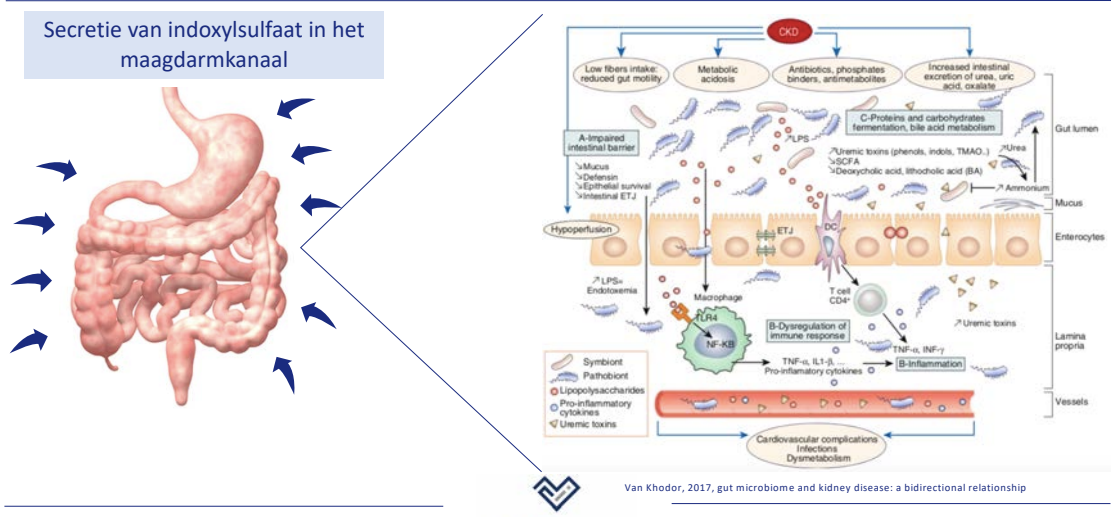
Toxische effecten van uremische toxinen op andere organen ⁽⁴⁾



Van Lau, 2018, altered microbiome in CKD



UREMISCHE TOXINEN en CNI Nieuwe inzichten ⁽³⁾

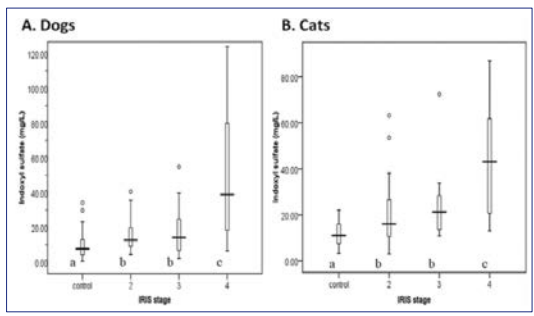


VERAICON

Indoxylsulfaat bij hond en kat met CNI



- Honden en katten met nierinsufficiëntie hebben hogere waarden van indoxylsulfaat dan gezonde dieren
- Indoxylsulfaat is reeds gestegen bij IRIS stadium 2 patiënten en neemt gradueel toe naarmate de CNI verergerd om opnieuw statistisch verschillend te zijn bij IRIS stadium 4
- Tussen IRIS stadium 2 en 3 werden geen statistisch verschillende concentraties van indoxylsulfaat gemeten



Een toename van de serum indoxylsulfaat concentratie is significant gerelateerd aan de aanwezigheid van azotemie

VERAICON

Original Article
Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats
 CN. Chen^{1,2}, CC. Chou^{3,4}, PS.J. Tsai^{1,2}, Y.J. Lee^{1,5,6}

Indoxylsulfaat bij hond en kat met CNI

- 36 honden & 58 katten met CNI werden geklasseerd in een progressieve en niet-progressieve groep:
 - Progressie: 0,5 mg/dl toename in serum creatinine in zelfde IRIS stadium binnen 3 maanden of verandering van IRIS klasse binnen de 3 maanden
- Honden en katten met progressieve CNI hadden hogere serum concentraties van indoxylsulfaat

Indoxylsulfaat is een onafhankelijke marker van progressie v CNI zowel bij honden als katten (IRIS stage 2 and 3)

Standard Article
The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease
 Stacie C. Summers¹ | Jessica M. Quimby¹ | Anitha Itaiyah² | Jan S. Suchodolski² | Paul J. Lungtner¹ | Daniel L. Gustafson¹

Indoxylsulfaat bij hond en kat met CNI

30 katten met stabiele CNI en 11 gezonde katten (>8j)

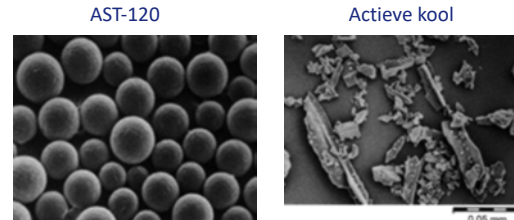
- Fecaal microbiom
 - Aantal bacteriële species waren significant gedaald bij CNI patiënten
 - Verscheidene bacteriële taxa waren significant verschillend tussen groepen
- Indoxylsulfaat and p-cresylsulfaat concentraties
 - Indoxylsulfaat is significant gestegen bij katten met CNI
 - Geen significante verschillen tussen IRIS stadium 2 en 3 & 4 (indoxylsulfaat)
 - P-cresylsulfaat was niet significant verschillend tussen CNI en gezonde katten

'Indoxylsulfaat is significant gestegen bij feline CNI en verder onderzoek moet uitwijzen wat de mogelijke waarde als therapeutisch doelwit kan zijn'

BINDING VAN UREMISCHE TOXINEN

Gebruik van AST-120 bij mensen

- Actieve kool
- Zwarte, poreuze, sferische bolletjes
- 0,2-0,4 mm diameter
- Gelijk volume en diameter van poriën:
 - diameter 20-15.000 nm
 - volume 0.04 – 0.1 ml/g
- Absorbeert verscheidene uremische toxinen (incl. indoxylsulfaat en p-cresylsulfaat)
- Geen absorptie van verteringsenzymen of andere grotere moleculen
- Kleeft niet aan de darmwand en wordt onveranderd en snel uitgescheiden in de feces



BINDING VAN UREMISCHE TOXINEN

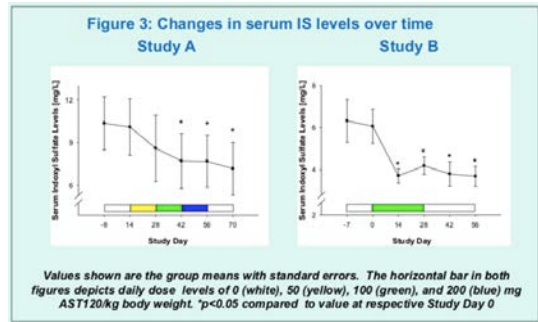
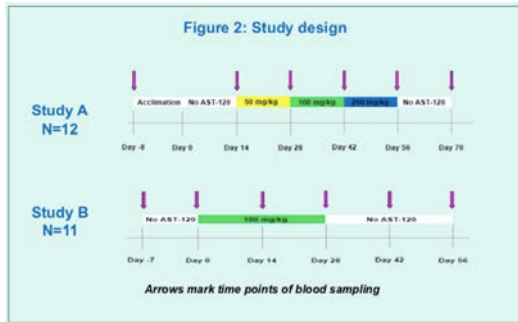
Gebruik van AST-120 bij mensen

- AST-120 (Kremezin®) is geregistreerd in Japan, Korea, Taiwan en de Filippijnen ⁽⁵⁻⁷⁾
 - Indicaties: 'voor het uitstellen van de aanvang van dialyse en behandeling van symptomen van uremie bij patiënten met progressieve chronische nierinsufficiëntie' ⁽¹⁰⁾
- EPPIC studie in Noord-Amerika, Latijns-Amerika en Europa ⁽⁵⁻⁷⁾
 - 239 studiecentra in 13 landen (Argentinië, Brazilië, Canada, Tsjechië, Frankrijk, Duitsland, Italië, Mexico, Polen, Rusland, Spanje, Oekraïne en de VS)
 - 2035 patiënten
 - Doel: nagaan of AST-120 (9 g/dag) bij patiënten met matige tot ernstige CNI de progressie van nierfalen kan vertragen
 - **AST-120 vertraagt progressie bij patiënten met snell progressie** (UPC > 1 en hematurie en behandeld met ACE-I/ARB)



BINDING VAN UREMISCHE TOXINEN AST-120 bij katten

AST-120 vermindert de serumconcentratie van indoxylsulfaat bij katten met experimenteel geïnduceerde CNI ⁽⁸⁾



PORUS ONE

Sferische partikels van 0.1-0.3 mm diameter

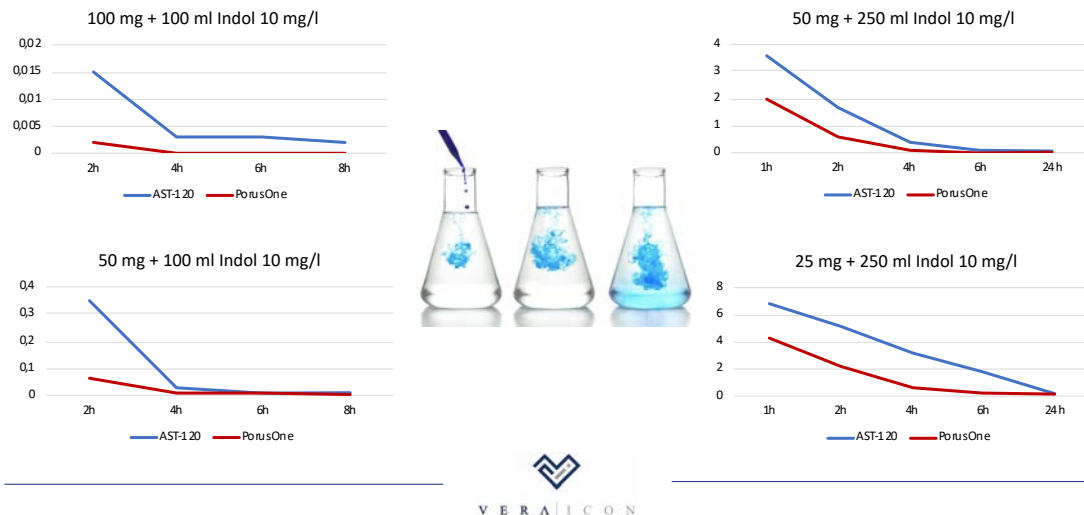
Passage door maagdarmkanaal zonder absorptie in bloedbaan
Blijft niet kleven aan darmwand

Ontelbare kleine poriën met positieve en negatieve ladingen
Geen binding van vitaminen of verteringsenzymen

Binnenoppervlakte van een dagelijkse dosis = oppervlakte van 3 tennisvelden



Porus One vs AST-120 Bindingskinetiek

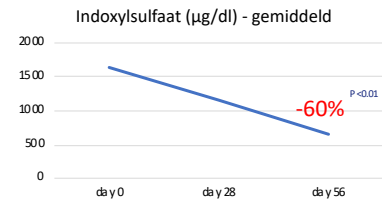
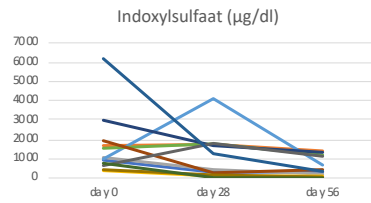


Binding van indoxylsulfaat door Porus One bij geriatrische katten

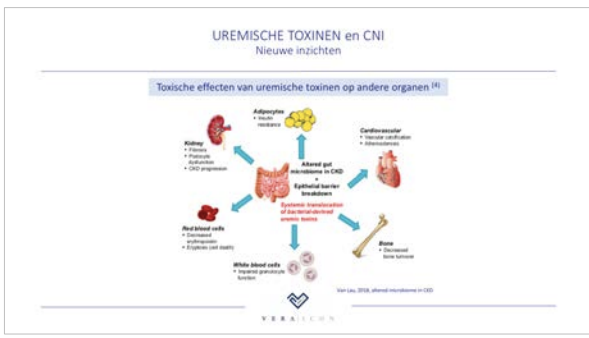
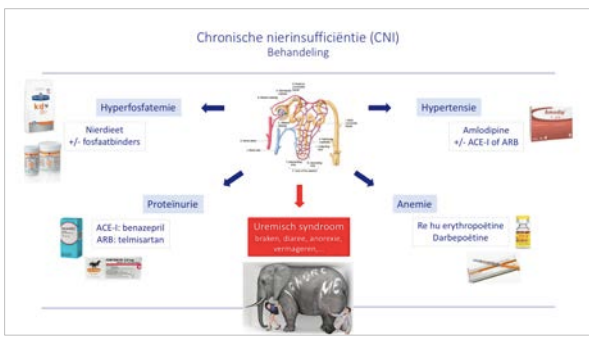
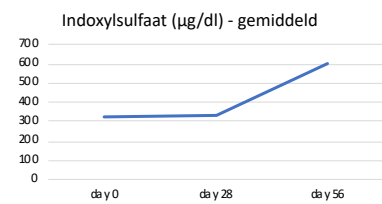
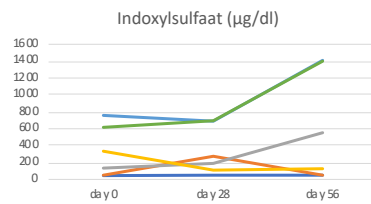
- **Hypothese:** Porus One toediening vermindert serum indoxylsulfaat concentraties bij geriatrische katten
- **Studie opzet:**
 - 18 schijnbaar gezonde, oudere katten van een kolonie
 - Tussen 11 en 16 jaar
 - 500 mg Porus One® dagelijks (n=12)
 - Droogvoeding (IAMS adult cat chicken) + kattesnack (Add One®)
 - Duur: 8 weken
 - Meting van ureum, creatinine, SDMA, indoxylsulfaat en fosfor in het bloed (elke 2 weken) en urinair proteïne, creatinine en soortelijk gewicht (elke 4 weken)

Binding van indoxylsulfaat door Porus One bij geriatrische katten

PORUS ONE



Controle groep



BINDING VAN UREMISCHE TOXINEN Gebruik van AST-120 bij mensen

- Actieve kool
- Zwarte, poreuze, sferische bolletjes
- 0,2-0,4 mm diameter
- Gelijk volume en diameter van poriën:
 - diameter 20-15.000 nm
 - volume 0,04 - 0,1 ml/g
- Absorbeert verscheidene uremische toxinen (incl indoxylsulfaat en p-cresylsulfaat)
- Geen absorptie van verteringsenzymen of andere grotere moleculen
- Kleeft niet aan de darmwand en wordt onveranderd en snel uitgescheiden in de feces

PORUS ONE

Deze lezing werd gesponsord door

Val d'Hony Verdifarm



Deze lezing werd gesponsord door



Referenties

1. Sparkes et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2016) 18, 219-239
2. IRIS International Renal Interest Society, website: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>
3. Al Khodor et al. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol* (2017) 32:921-931
4. Ling Lau et al. Altered microbiome in CKD: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clinical Science* (2018) 132 509-522.
5. Schulman et al. Randomized placebo-controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* 26: 1732-1746 (2015)
6. Schulman et al. Risk factors for progression of CKD in the EPPIC trials and the effect of AST-120. *Clin Exp Nephrol* (2018) 22:299-308
7. Schulman et al. The effects of AST-120 on CKD progression in the US: a post hoc subgroup analysis of randomized controlled trials
8. Schmidt et al. AST-120 attenuates serum levels of the uremic toxin, indoxyl sulfate, in cats with decreased renal mass. *ACVIM 2012 poster*

Bijkomende lectuur:

- Chen et al. Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 232 (2018) 33-39.
- Cheng et al. Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *The Veterinary Journal* 205 (2015) 399-403
- Yoshifuji et al. Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats
- Nephrology and urology of small animals. Bartges and Polzin, 2011, p. 393
- Sato et al. Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins: LC-MS/MS and MS Imaging Techniques
- Koide K, Koshikawa S, Yamane Y, et al: Clinical evaluation of AST-120 on suppression of progression of chronic renal failure – multi-center, double-blind study in comparison with placebo. *Clin Eval* 1987; 15: 527–564.
- Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K: Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. *Am J Kidney Dis* 1988;12:97–103.

