

Eine leichte Zunahme des SDMA-Werts deutet darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für eine Nierenerkrankung vorliegt, und ist oft der früheste Indikator



Die wichtigsten Ergebnisse der Studie

- Nach einem einmalig leicht erhöhten SDMA-Wert liegt die Wahrscheinlichkeit eines erneuten SDMA-Anstiegs innerhalb eines Jahres bei 72 %.
- Bei 81 % der Tiere mit einem leicht erhöhten, anhaltenden SDMA-Wert lag der Kreatinin-Wert zum Zeitpunkt des ersten SDMA-Anstiegs innerhalb des Referenzintervalls.
- Bei der Hälfte der Katzen und Hunde war der Kreatinin-Wert ein Jahr nach einem leichten, anhaltenden SDMA-Anstieg erhöht.
- Erhöhte SDMA- und Kreatinin-Werte rechtfertigen eine Nachuntersuchung. Die Studiendaten legen eine Nachuntersuchung innerhalb eines Monats nahe, da eine längere Wartezeit das Risiko einer verzögerten Diagnose und/oder eines Fortschreitens der Krankheit birgt.

Einleitung

Die frühzeitige Erkennung einer Nierenfunktionsstörung und die Einleitung einer geeigneten Therapie verlängern nachweislich das Überleben der Patienten.^{1,2,3} Dies unterstreicht die Bedeutung von symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) als frühzeitiger Biomarker für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die schon bei einem Verlust von nur 25 % der Nierenfunktion ansteigt.^{4,5}

Leicht erhöhte SDMA-Werte (Ergebnisse im Bereich von 15–19 µg/dl) entsprechen 57 % der von IDEXX Laboren gemeldeten erhöhten SDMA-Konzentrationen. Über die Auswirkungen leicht erhöhter SDMA-Werte auf die Ergebnisse der Patienten muss mehr Klarheit geschaffen werden. Ein leichter Anstieg der SDMA-Konzentration kann das erste Anzeichen einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion sein. Er kann auch auf ein akutes Ereignis hinweisen, das schließlich wieder abklingen wird. Der klinische Verlauf und das Ergebnis einer Nierenerkrankung bei Katzen und Hunden sind oft ungewiss.

Ziel dieser Studie ist es, einen Anhaltspunkt für den klinischen Verlauf bei Patienten mit leicht erhöhten SDMA-Werten zu ermitteln, indem untersucht wird, wie oft diese Ergebnisse (gefolgt von wiederholten SDMA-Werten über dem Referenzintervall) persistieren und wann auch der Kreatinin-Wert erhöht ist. Darüber hinaus werden verschiedene Nachuntersuchungszeiträume geprüft, um Empfehlungen für den Zeitpunkt weiterer Tests zu geben.

Sowohl die International Renal Interest Society (IRIS) als auch IDEXX stellen Informationen zur Klassifizierung von Nierenerkrankungen und den erforderlichen Folgemaßnahmen bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung bereit.^{6,7} Die vorliegende Studie stützt sich auf diese Quellen, indem sie die Entwicklung der Nierenmarker bei Tausenden von Katzen und Hunden im Laufe eines Jahres nach dem ersten Anstieg der SDMA-Werts untersucht, wobei der Schwerpunkt auf Tieren mit nur leicht erhöhten SDMA-Werten liegt.

Aufbau der Studie

Für diese Studie wurden alle Blutchemietests von Katzen und Hunden in den USA berücksichtigt, die während eines 22-monatigen Aufnahmezeitraums ab Juli 2015 bei IDEXX Laboren eingereicht wurden. Die Tiere mussten zwischen 1 und 25 Jahre alt

sein und sich während des Einschlusszeitraums mindestens drei Blutchemietests, darunter dem IDEXX SDMA®-Test, unterziehen.

Um die Aufnahme von Patienten mit anhaltenden Nierenfunktionsstörungen zu begrenzen, musste das erste Ergebnis (T0) innerhalb des Referenzintervalls (RI) für SDMA und Kreatinin liegen (SDMA ≤ 14 µg/dl und Kreatinin $\leq 2,3$ mg/dl bei Katzen und Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl bei Hunden). Für das zweite Ergebnis (T1) gab es keine Werteinschränkungen. Es musste lediglich mit dem Ergebnis eines Blutchemietests übereinstimmen, das die T0-Anforderungen erfüllte. Der dritte Befund (T2) musste zwischen 14 Tagen und 12 Monaten nach T1 liegen. Anhand dieses Ergebnisses und aller nachfolgenden Blutchemieergebnisse wurden die Wahrscheinlichkeit künftiger SDMA-Anstiege, die Kreatinin-Konzentration und die Nachbeobachtungszeiträume untersucht. Von Interesse für die Studie waren die 16.454 Katzen und 16.523 Hunde, bei denen die T1-SDMA-Konzentration über der Obergrenze des RI (14 µg/dl) lag, und der Vergleich ihrer Wahrscheinlichkeit einer erhöhten SDMA-Konzentration beim nächsten Test mit derjenigen der 43.764 Katzen und 112.999 Hunde, bei denen die T1-SDMA-Konzentration innerhalb des RI lag.

Methoden

Die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten SDMA-Konzentration beim nächsten Test wurde als Prozentsatz der T2-SDMA-Konzentrationen oberhalb des RI berechnet und mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt, die mit der exakten Binomialmethode berechnet wurden. Anhand des Aalen-Johansen-Schätzers für kumulative Übergangintensität wurde berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Kreatinin-Werte zu einem beliebigen Zeitpunkt nach einem SDMA-Anstieg das RI übersteigen.⁸ Mithilfe von Äquivalenztests wurden die Persistenzwahrscheinlichkeiten von Katzen und Hunden mit T1-SDMA-Konzentrationen von 15–19 µg/dl, bei denen Folgetests innerhalb eines Monats durchgeführt wurden, mit denjenigen verglichen, deren Folgetests zwischen 1 und 6 Monaten und zwischen 6 und 12 Monaten durchgeführt wurden. Die Äquivalenzschwelle wurde dabei als ± 5 % Wahrscheinlichkeit für eine anhaltend erhöhte SDMA-Konzentration bei der Nachuntersuchung (T2) festgelegt, mit einem Signifikanzniveau von 5 % ($P < 0,05$) nach Anpassung für Mehrfachvergleiche und unter Verwendung der Holm-Bonferroni-Methode.

Diese Studie wurde dadurch eingeschränkt, dass sie sich auf retrospektiv erhobene Daten stützte, d. h., Diagnosen, Behandlungen und Ergebnisse waren für die Studienkatzen und -hunde unbekannt. Darüber hinaus könnte die Anforderung der Studie, dass die Tiere drei oder mehr Blutchemieuntersuchungen durchlaufen mussten, die Stichprobe in Richtung der Tiere verzerrt haben, die mehr tierärztliche Betreuung erhielten oder sich in einem schlechteren Gesundheitszustand befanden als die Gruppe, die keine regelmäßigen diagnostischen Tests erhielt. Eine weitere Einschränkung dieser Studie könnte in der Verzerrung der Überlebensrate liegen, da Tiere, die verstarben, bevor drei Blutchemietests bei ihnen durchgeführt werden konnten, nicht berücksichtigt wurden. Die Studiendaten umfassten keine Tiere, die nicht auf erhöhte Nierenmarker nachuntersucht worden waren. Die Verwendung von verfügbaren Testergebnissen bedeutet, dass das Zeitintervall zwischen den Blutchemietests variabel war, also eventuell durch unbekannte Störvariablen beeinflusst wurde und möglicherweise nicht alle Folgeuntersuchungen repräsentiert.

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten SDMA-Konzentration bei T2 für jede T1-SDMA-Konzentration. Bei Tieren mit T1-SDMA-Konzentrationen unterhalb des RI ($\leq 14 \mu\text{g/dl}$) betrug die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten SDMA-Konzentration bei T2 nur 9 %. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für alle Tiere mit leicht erhöhten SDMA-Konzentrationen ($15\text{--}19 \mu\text{g/dl}$) betrug 48 % und war damit mehr als fünfmal so hoch wie bei Tieren mit einer T1-SDMA-Konzentration innerhalb des RI. Von den Katzen und Hunden mit leicht erhöhten T1-SDMA-Konzentrationen, die bei T2 nicht persistierten, wies fast die Hälfte innerhalb eines Jahres erneut erhöhte SDMA-Konzentrationen auf. Daraus geht hervor, dass nach einer leicht erhöhten SDMA-Konzentration ein Risiko von 72 % für eine weitere Beeinträchtigung der GFR innerhalb eines Jahres besteht (Abbildung 2).

Wahrscheinlichkeit eines erhöhten SDMA-Wertes bei Folgeuntersuchung nach T1-SDMA-Konzentration

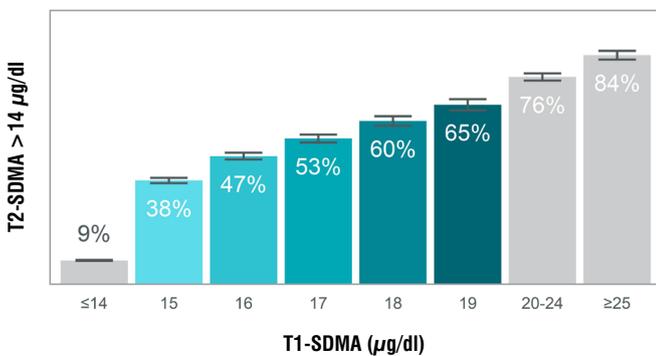


Abbildung 1. Die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten SDMA-Wertes bei der Nachuntersuchung steigt proportional zur T1-SDMA-Konzentration

Prozentuales Risiko einer erhöhten SDMA-Konzentration beim Folgetest nach einer leicht erhöhten T1-SDMA-Konzentration

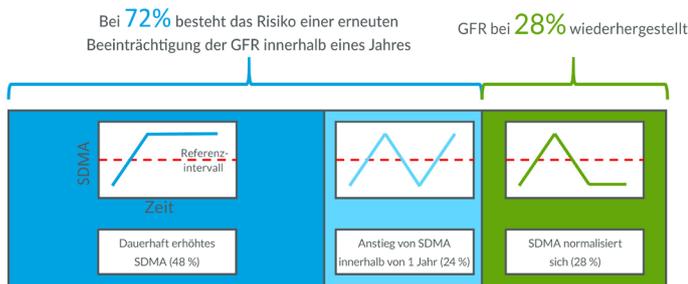


Abbildung 2. 72 % der Katzen und Hunde mit einem leicht erhöhten SDMA-Wert weisen innerhalb eines Jahres erneut eine erhöhte SDMA-Konzentration auf

Abbildung 3 zeigt den prozentualen Anteil erhöhter Kreatinin-Werte bei Katzen und Hunden mit anhaltend erhöhtem SDMA (T2 SDMA $> 14 \mu\text{g/dl}$), bei denen die T1-SDMA-Konzentration leicht erhöht war. Bei T1 wiesen nur 19 % dieser Tiere gleichzeitig einen erhöhten Kreatinin-Wert auf, nach einem Jahr stieg der Anteil auf 48 % an.

Die SDMA-Konzentration bei T2 wurde in verschiedenen Zeitabständen durch Folgetests überprüft. Um festzustellen, ob der Zeitpunkt der Nachuntersuchung die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, dass eine SDMA-Konzentration erhöht bleibt, wurde in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit des Fortbestehens leicht erhöhter SDMA-Konzentrationen für verschiedene Follow-up-Zeiträume verglichen: innerhalb eines Monats, zwischen einem und sechs Monaten und zwischen sechs Monaten und einem Jahr nach dem ersten Anstieg. Die Persistenzwahrscheinlichkeiten lagen innerhalb von $\pm 5 \%$ (1–6 Monate: $P < 0,001$; 6–12 Monate: $P < 0,001$).

Prozentualer Anteil der Patienten mit erhöhtem Kreatinin-Wert nach Zeitintervall seit anhaltend leicht erhöhter T1-SDMA-Konzentration

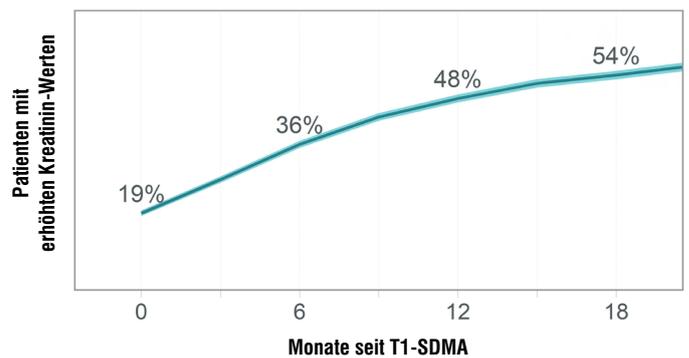


Abbildung 3. Leicht erhöhte SDMA-Konzentrationen, die persistieren, gehen häufig einem erhöhten Kreatinin-Wert voraus

Erörterung

Diese Studie zeigt, dass leicht erhöhte SDMA-Konzentrationen in den meisten Fällen der erste Indikator für eine eingeschränkte GFR sind und dass sie oftmals persistieren. Sie zeigt auch die Häufigkeit, den allgemeinen Zeitrahmen und die Verlaufsmuster der funktionellen Nierenbiomarker. Bemerkenswert ist, dass die Wahrscheinlichkeit des Fortbestehens von erhöhten SDMA-Werten bis zum leicht erhöhten SDMA-RI ($15\text{--}19 \mu\text{g/dl}$) und darüber hinaus beträchtlich steigt. Die 48-prozentige Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Beeinträchtigung der GFR beim nächsten Test entspricht einer Verfünffachung des Risikos im Vergleich zu der Patientenpopulation, die beim vorherigen Test keine erhöhten SDMA-Werte aufwies. Zusammengefasst liefern diese Punkte starke Gründe für die klinische Untersuchung und Nachverfolgung einer einzelnen leicht erhöhten SDMA-Konzentration. Die Wahrscheinlichkeiten einer Persistenz im Bereich der SDMA-Konzentrationen ist ähnlich wie bei Kreatinin (unveröffentlichte Daten von IDEXX),⁹ obwohl ein wichtiger Unterschied darin besteht, dass eine leicht erhöhte SDMA-Konzentration in 81 % der persistierenden Fälle der einzige Indikator für eine verminderte GFR ist.

Es ist nicht davon auszugehen, dass alle Fälle einer verminderten GFR persistieren, und zu den möglichen Gründen für eine Erholung der SDMA-Konzentrationen innerhalb des RI gehören eine erfolgreiche Behandlung^{10,11} (z. B. Flüssigkeit, Antibiotika, Kontrolle des Bluthochdrucks, Ernährungsumstellung), die Wiederherstellung der Nierenfunktion^{11,12} nach einem akuten Ereignis (z. B. Dehydrierung, Toxizität), eine frühe chronische Nierenerkrankung (SDMA-Konzentrationen am oder nahe am RI),¹³ und biologische oder analytische Schwankungen. In dieser Studie wurde das Risiko einer weiteren Beeinträchtigung der GFR in der Population untersucht, bei der der SDMA-Wert nach einer anfänglich leicht erhöhten SDMA-Konzentration eine Normalisierung der GFR anzeigte. Im Rahmen dieser Studie wiesen 46 % der Patienten, bei denen die leicht erhöhten SDMA-Konzentrationen wieder in den RI-Bereich zurückkehrten und weitere Tests aus diesem Jahr zur Verfügung standen, erneut erhöhte SDMA-Werte auf. Dies deutet darauf hin, dass über einen einzelnen erhöhten SDMA-Wert Patienten identifiziert werden können, bei denen, verglichen mit der Kontrollpopulation, eine viel höhere Wahrscheinlichkeit für eine zukünftige Beeinträchtigung der GFR vorliegt, selbst wenn sich die GFR bei Folgetests zu normalisieren scheint.

Die Längsschnittstudie, in der untersucht wurde, wann Patienten mit anhaltend leicht erhöhten SDMA-Werten auch eine erhöhte Kreatinin-Konzentration entwickelten, zeigt die Abfolge und den zeitlichen Verlauf, in dem es bei vielen Patienten zu einem Fortschreiten der frühen Nierenerkrankung oder einer anhaltenden GFR-Beeinträchtigung kommt. Die Daten zeigen, dass ein Anstieg der SDMA-Werte am häufigsten einem Anstieg des Kreatinins vorausging und dass ein Jahr nach einer anfänglich leicht erhöhten SDMA-Konzentration bei fast der Hälfte der Katzen und Hunde auch das Kreatinin erhöht war. Dieses Ergebnis untermauert frühere Berichte, wonach SDMA ein empfindlicherer und früherer Indikator für eine verminderte GFR ist als Kreatinin^{4,5,14}, und liefert einen durchschnittlichen Zeitrahmen für Serum-Nierenindikatoren in einem klinischen Umfeld, beginnend mit leicht erhöhten SDMA-Konzentrationen.

Folgeuntersuchungen können die Diagnose einer Nierenerkrankung ermöglichen oder die Normalisierung einer beeinträchtigten GFR belegen. Nur 16 % der leicht erhöhten SDMA-Ergebnisse in dieser Studie wurden innerhalb eines Monats durch Folgetests überprüft, doch die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz ist bei allen Nachuntersuchungen, die innerhalb eines Jahres durchgeführt wurden, gleich hoch. Eine früherer Test könnte zu einer früheren Diagnose führen, noch bevor der Kreatinin-Wert ansteigt, und den Behandlungserfolg erhöhen.

Zusammenfassung

Diese Studie unterstreicht, wie wichtig es ist, eine einzelne, leicht erhöhte SDMA-Konzentration zu erkennen und zu untersuchen. Eine leicht erhöhte SDMA-Konzentration kann bei entsprechender diagnostischer Weiterverfolgung zur Erkennung einer fortschreitenden Beeinträchtigung der GFR und einer potenziellen Nierenerkrankung führen. Diese Ergebnisse legen einen zeitlichen Rahmen für das Fortschreiten der Erkrankung fest und unterstützen die Empfehlung für diagnostische Folgetests, einschließlich IDEXX SDMA®-Tests, innerhalb eines Monats nach dem ersten Anstieg. Diese Studie zeigt, dass selbst bei einer Normalisierung der GFR eine serielle Überwachung von SDMA und Kreatinin sinnvoll ist.

Literatur

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111-1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.01663.x
2. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235-242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163-1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, 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. doi:10.1111/jvim.12835
5. 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. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. IDEXX SDMA algorithm. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Letzter Zugriff am 26. März 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modified 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Letzter Zugriff am 26. März 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15-27.
9. Daten gespeichert bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA. (ID: 091_191231143138)
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507-523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137-164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):941-960. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.010
14. 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. doi:10.1111/jvim.13942