

Diagnostic Update

IDEXX Cystatin B

IDEXX Cystatin B ist ein Biomarker für eine Nierenschädigung, der für die Anwendung bei Hunden und Katzen indiziert ist, die aus gesundheitlichen Gründen in der Praxis vorgestellt werden. Biomarker für die Nierenfunktion, wie Kreatinin und SDMA, spiegeln Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate wider. Die Konzentration von Cystatin B hingegen steigt bei einer akuten oder aktiven Schädigung der Tubulusepithelzellen. Die Cystatin-B-Konzentration kann auch als Ausdruck einer subklinischen Nierenschädigung ansteigen, die nicht parallel zu einer Erhöhung der funktionellen Marker führt.

Einführung

Akute Nierenschädigungen sind bei Tieren mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Obwohl es Fortschritte im medizinischen Management gibt, einschließlich Dialyse, kann die Letalität bis zu 60 % betragen.^{1,2,3} Die Diagnose einer Nierenschädigung bei Kleintieren basierte bisher auf raschen oder unerwarteten Veränderungen der Biomarker für die Nierenfunktion, wie Kreatinin, Harnstoff oder, seit einiger Zeit, SDMA. Biomarker der Nierenfunktion spiegeln die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wider und es kann Stunden oder Tage dauern, bis ihre Konzentration ansteigt. Während dieser Zeit kann die Nierenschädigung unentdeckt bleiben. Das Erkennen einer Nierenschädigung, bevor die funktionellen Marker ansteigen, bietet den Tierärzten/innen bereits bei einer subklinischen Schädigung die Möglichkeit einzugreifen, was die ansonsten schlechte Prognose verbessern kann.

Das akute Nierenversagen (AKI) ist durch vier Phasen gekennzeichnet: Initiierung, die während oder unmittelbar nach dem Insult auftritt; Extension, in der eine Zellschädigung durch Hypoxie, Ischämie und Entzündung zu Nekrose und Apoptose führt; die Erhaltungsphase ist durch Azotämie und/oder Urämie gekennzeichnet; in der Erholungsphase verbessert sich die Azotämie und die Tubulusepithelzellen regenerieren. Die ersten beiden Phasen (Initial- und Extensionsphase) können sowohl für die Tierhalter/innen als auch für Tierärzte/innen klinisch inapparent verlaufen.⁴ Es gibt medizinische Nachweise, dass neuartige Biomarker im Urin die Schädigung der Tubulusepithelzellen widerspiegeln. Dies könnte Tierärzten/innen die Möglichkeit bieten, eine eventuell noch reversible Schädigung der Nieren therapeutisch anzugehen.^{5,8}

Lange Zeit galten die chronische Nierenerkrankung (CNE) und AKI als unterschiedliche Erkrankungen. Die Erforschung neuer Biomarker für die Nierenschädigung in den letzten Jahren deutet jedoch darauf hin, dass beide Erkrankungen eine Reihe gemeinsamer Merkmale aufweisen.^{5,9,10} Auch das Verständnis der Nierenschädigung hat sich weiterentwickelt - eine relativ geringe Schädigung oder Veränderung der renalen Funktionsmarker kann auf eine schwere Grunderkrankung hinweisen. Bei Betrachtung der Beziehung zwischen der Funktion der Nieren und der Art und Weise, wie sich diese Funktion in biochemischen Markern widerspiegelt, wird deutlich, dass erhebliche Veränderungen der GFR auftreten müssen, bevor der Anstieg der Marker in den Laborergebnissen erkennbar wird. Die Kompensationsfähigkeit der verbliebenen Nephrone kann dazu führen, dass der Grad der Abnahme der GFR unterschätzt wird.

Dies macht einen Marker für die Nierenschädigung bei der Einschätzung der Nierengesundheit umso wertvoller, besonders wenn die Schädigung nicht offensichtlich ist.^{11,12}

Eine Nierenschädigung kann viele Ursachen haben, die sowohl einen primären Niereninsult als auch sekundäre Schädigungen aufgrund extrarenaler Vorgänge beinhalten.⁵ Die Epithelzellen des proximalen Nierentubulus und dem aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife sind die metabolisch aktivsten Segmente des Nephrons und besonders anfällig für Schädigungen.¹³ Cystatin B ist ein kleines (11 kDa) intrazelluläres Protein, das bei einer Schädigung oder Zerstörung der Tubulusepithelzellen in den Urin abgegeben wird.⁵

Physiologie von Cystatin B

Cystatin B kommt in vielen Säugetierzellen vor, wird aber nicht in großer Konzentration in der systemischen Zirkulation gefunden. Es ist Teil der Cystatin-Familie der Proteaseinhibitoren, die bei Austritt von proteolytischen Enzymen aus Lysosomen diese inaktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass Cystatin B empfindlich für den Nachweis einer proximalen tubulären Nierentoxizität nach Gentamicin-Gabe ist und im Überstand von rupturierten Nierenzellen, aber nicht in gestressten Nierenzellen nachweisbar ist. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Cystatin B im Urin wahrscheinlich das Ergebnis der Apoptose oder Nekrose von tubulären Nierenepithelzellen ist.⁵

Klinische Anwendung

Der IDEXX Cystatin B-Test ist für die Anwendung bei Hunden und Katzen, bei denen der Verdacht auf eine Nierenschädigung besteht, indiziert. Dies beinhaltet auch extrarenale Vorgänge, die die Nierenperfusion sekundär beeinflussen können. Weiterhin kann er bei Patienten genutzt werden, die mit einer Nierenerkrankung diagnostiziert wurden. Hier kann es dabei helfen, eine stabile von einer progredienten chronischen Nierenerkrankung abzugrenzen.¹⁴ Eine Erhöhung der Konzentration von Cystatin B im Urin weist darauf hin, dass eine aktive und/oder akute Nierenschädigung möglich ist.^{6,7,14,15} Bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Toxinexposition sowie bei solchen, die potentiell nephrotoxische Medikamente erhalten, kann Cystatin B Einblick in eine Schädigung der Tubuli geben, auch wenn sich die Konzentration der Biomarker für die Nierenfunktion, wie SDMA und Kreatinin, noch nicht verändert hat. Zu einer Tubulusschädigung kann es auch aufgrund extrarenaler Faktoren kommen, beispielweise Hypotension, Hypovolämie, Fieber und Vaskulitis, um nur einige zu nennen.¹⁶

Cystatin B und SDMA

Cystatin B ergänzt SDMA bei der Einschätzung der Nierengesundheit von Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung oder -schädigung. SDMA wird als Teil jedes klinisch-chemischen Profils, einschließlich Routine- und Vorsorgeprofile, empfohlen. Cystatin B hingegen wird nicht für klinisch gesunde Tiere, bei denen kein Hinweis auf eine Nierenschädigung vorliegt, empfohlen. Eine erhöhte Konzentration von Cystatin B ohne Veränderungen der

Nierenfunktion oder Hinweise auf eine mögliche Nierenschädigung, sollte im Kontext des gesamten klinischen Bildes interpretiert werden. Auch wenn keine erhöhten funktionellen Marker nachweisbar sind kann ein erhöhter Cystatin B-Wert auf eine mögliche subklinische Nierenschädigung hinweisen. Bei gesunden Hunden und Katzen ohne bekannte Grunderkrankung und ohne Risiko einer Nierenschädigung ist nicht mit erhöhten Cystatin-B-Konzentrationen im Urin zu rechnen.

IDEXX Cystatin B und die Interpretation der Befunde

Der IDEXX Cystatin B-Test bestimmt die Konzentration von Cystatin B im Urin mittels Agglutination (mit Antikörpern beschichtete Partikel in einer Pufferlösung). Ist Cystatin B in der Probe vorhanden, agglutinieren die Partikel und die daraus resultierende Änderung der Lichtdurchlässigkeit der Probe wird in einen numerischen Wert umgewandelt, der dann in ng/ml befundet wird. Der Test wurde mit Hunde- und Katzenurin validiert, indem Präzision, Genauigkeit, mögliche Interferenzen und Probenstabilität bewertet wurden.¹⁷

Der Messbereich für Cystatin B beträgt 50 – 2500 ng/ml. Eine Konzentration von Cystatin B im Urin < 100 ng/ml weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit einer Nierenschädigung hin, ≥ 100 ng/ml hingegen auf ein erhöhtes Risiko. Ergebnisse innerhalb des Messbereichs werden als numerischer Wert angegeben. Ergebnisse unterhalb von 50 ng/ml und oberhalb von 2500 ng/ml werden als '< 50 ng/ml' bzw. '> 2500 ng/ml' angegeben.

Eine erhöhte Konzentration von Cystatin B bei adäquat konzentriertem Urin sowie SDMA- und Kreatinin-Konzentrationen innerhalb des Referenzintervalls weist auf eine mögliche aktive Nierenschädigung hin. Ebenso können Patienten mit einer beginnenden Nierenschädigung im IRIS' Grad I oder II keine klinischen Symptome oder Veränderungen der funktionellen Nierenbiomarker zeigen, obwohl sie bereits eine subklinische Nierenschädigung aufweisen. Bei Patienten mit einer erhöhten Konzentration von Cystatin B (≥ 100 ng/ml) sollte eine vollständige Urinuntersuchung durchgeführt sowie Cystatin B und die Biomarker der Nierenfunktion nach 24 – 48 Stunden nochmals bestimmt werden.

Eine erhöhte Konzentration von Cystatin B bei inadäquat konzentriertem Urin zusammen mit einer SDMA- und Kreatinin-Konzentration außerhalb des Referenzintervalls deutet darauf hin, dass eine aktive/akute Nierenschädigung wahrscheinlich ist. Bestehende Einschränkungen der Nieren sollten therapeutisch angegangen werden und die Patienten im Hinblick auf klinisch-chemische Veränderungen und die Produktion von Urin überwacht werden. Weitere Untersuchungen wie Bildgebung, UPC-Bestimmung und Urinkultur mit Sensitivitätstest sollten in Betracht gezogen werden. Eine Konzentration von Cystatin B < 100 ng/ml weist darauf hin, dass zu diesem Zeitpunkt keine Nierenschädigung besteht. Besteht trotz eines Ergebnisses innerhalb des Referenzintervalls ein Verdacht auf eine Nierenschädigung, kann die Urinuntersuchung einschließlich Bestimmung von Cystatin B innerhalb von 5 – 7 Tagen wiederholt werden.

Unter experimentellen Bedingungen wurde gezeigt, dass Doxycyclinhyclat, wenn es Urinproben mit einer Konzentration von Cystatin B < 250 ng/ml zugesetzt wird, mit der Nachweisbarkeit von Cystatin B interferiert.¹⁷

Probenmaterial

Nur Urin von Hunden und Katzen (2 ml) in einem sterilen Behälter ohne Additive kann für den IDEXX Cystatin B-Test genutzt werden. Die Probe kann durch Zystozentese, per Harnkatheter oder aus Spontanurin (vorzugsweise Mittelstrahl) gewonnen werden. Zystozentese- oder Spontanurin werden hierbei als bevorzugtes Probenmaterial empfohlen. Die Probe muss gekühlt werden; ein Einfrieren wird nicht empfohlen.

Probenstabilität

Die Stabilität von Cystatin B in Urin von Hunden und Katzen wurde mit Proben, die 14 - 16 Tage bei 4 °C gelagert worden waren, getestet. Es wurde festgestellt, dass die Proben für mindestens 10 Tage bei 2 - 8 °C stabil blieben. Ein Einfrieren wird nicht empfohlen.

Literaturnachweise

- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58–64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):301–308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0063.x
- Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* 2022;36(2):609–618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):1–14. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):961–993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Gordin E, Gordin D, Viitanen S, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci.* 2021;134:12–18. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.019
- Harjen HJ, Anfinsen KP, Hultman J, et al. Evaluation of urinary clusterin and cystatin B as biomarkers for renal injury in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *Top Companion Anim Med.* 2022;46:100586. doi:10.1016/j.tcam.2021.100586
- Bar-Nathan M, Chen H, Rimer D, Segev G. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. *J Vet Intern Med.* 2022;36(3):1024–1031. doi:10.1111/jvim.16435
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):995–1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Cowgill L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society. 2016. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/pdf/4_Ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- Syme H. CKD early diagnosis. International Renal Interest Society. 2019. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/education/early_diagnosis.html
- Fattah H, Layton A, Vallon V. How do kidneys adapt to a deficit or loss in nephron number? *Physiology.* 2019;34(3):189–197. doi:10.1152/physiol.00052.2018
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629–646. doi:10.1038/nrneph.2017.107
- Segev G, Vaden S, Ross S, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable stage I chronic kidney disease in dogs [ACVIM Abstract NU27]. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2433–2434. doi:10.1111/jvim.16541
- Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, et al. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2020;255:105420. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105420
- Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2507–2515. doi:10.1111/jvim.15931
- Daten hinterlegt bei IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

*IRIS ist die International Renal Interest Society.

Stand Oktober 2023

Diese Informationen verstehen sich als allgemeine Hinweise. Wie bei jeder Diagnose oder Behandlung sollte jeder einzelne Patient anhand der vollständigen Einbeziehung von Anamnese, klinischer Untersuchung und aller Laborbefunde bewertet werden. Bei einer Therapie oder beim Therapiemonitoring beachten Sie bitte die Empfehlungen in der Packungsbeilage des jeweiligen Produktes für eine umfassende Beschreibung der Dosierung, Indikationen, Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen.

© 2024 IDEXX Laboratories, Inc. Alle Rechte vorbehalten. • 09-2690973-00
Sämtliche ®/TM-Kennzeichnungen sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen von IDEXX Laboratories, Inc. oder ihren Tochtergesellschaften in den USA und/oder anderen Ländern.
Die Datenschutzrichtlinie von IDEXX ist einsehbar unter idexx.com.

IDEXX GmbH
Humboldtstr. 2
70806 Kornwestheim
idexx.de/cystatinb

IDEXX Vet Med Labor GmbH
Börsegasse 12/1
1010 Wien
idexx.at/cystatinb

IDEXX Diavet AG
Schlyffstrasse 10
8806 Bäch
idexx.ch/cystatinb-de