

Der Einsatz von Osateronacetat bei Hunden mit Typ III Cystinurie

Use of Osaterone acetate in dogs with type III Cystinuria

Martina Reher
Dr. Ulrich Merschbrock

Die Cystinurie ist eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung, die zu einer verminderten Rückresorption von Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin (COLA) aus dem Harn führt, wobei nur die Akkumulation von Cystin zu klinischen Problemen (beispielsweise Hämaturie, Dysurie, rezidivierende Urolithiasis, Harnwegsinfektionen) führt. Als Folge können Cystinsteine im Harntrakt entstehen.

Zusammenfassung

Die Cystinurie vom Typ III ist bei mehr als 70 Hunderassen beschrieben und tritt geschlechtsabhängig nur beim Rüden auf, weshalb vermutet wird, dass Testosteron einen Einfluss auf die Entstehung von Kristallen und Urolithen hat. Dies wird von der Beobachtung gestützt, dass die betroffenen Patienten von einer Kastration profitieren. Basierend auf dieser Überlegung stellte sich die Frage, ob das Antiandrogen Osateronacetat ebenfalls in der Lage ist die COLA-Konzentration im Urin zu reduzieren. Osateronacetat ist in der Europäischen Union zur Behandlung der benignen Prostatahypertrophie beim Rüden zugelassen. Es hemmt die Testosteronaufnahme in die Prostata, wirkt als kompetitiver Antagonist am Androgenrezeptor und hemmt die 5 α -Reduktase. Aus diesem Grund wurden insgesamt acht Hunde privater Halter, die mit Typ III Cystinurie in einer tierärztlichen Praxis vorgestellt wurden, mit Osateronacetat behandelt und die COLA-Konzentration vor und nach der Behandlung bestimmt.

Bei allen Hunden kam es zu einer signifikanten Reduktion der COLA- und Cystinkonzentration im Urin. Die COLA-Konzentration

reduzierte sich von einem Mittel von 4.184 $\mu\text{g/g}$ Creatinin (2.967 bis 7.033 $\mu\text{g/g}$ Creatinin) vor der Behandlung auf 1.001 $\mu\text{g/g}$ Creatinin (44 bis 5.099 $\mu\text{g/g}$ Creatinin) 2 bis 5 Wochen nach der Behandlung. Die Cystinkonzentration reduzierte sich von einem Mittel von 953 $\mu\text{g/g}$ Creatinin (515 bis 2.576 $\mu\text{g/g}$ Creatinin) vor der Behandlung auf 288 $\mu\text{g/g}$ Creatinin (11 bis 1.677 $\mu\text{g/g}$ Creatinin) 2 bis 5 Wochen nach der Behandlung.

Osateronacetat reduzierte bei allen behandelten Patienten die Gesamt-COLA- sowie Cystinkonzentration im Urin zuverlässig und wirkt damit wahrscheinlich dem Auftreten von Cystinkristallen und -steinen sowie den damit verbunden klinischen Problemen entgegen. Weitere Studien sollten folgen, um die Wirkung bei einem größeren Patientenkollektiv und insbesondere auch die langfristige Wirkung von Osateronacetat bei der Cystinurie vom Typ III zu belegen.

Einleitung

Die Cystinurie ist eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung, die bei Hunden und Katzen auftritt (Hesse et al 2012a, 2012b, Hilton et al 2017, Houston und Moore 2009, Roe et al 2012) und auch beim Menschen

beschrieben wird (Hesse et al 1972, Knoll et al 2011). Mittlerweile konnte diese Erkrankung bei mehr als 70 Hunderassen nachgewiesen werden (Giger et al 2015). Klinisch fallen Strangurie, Hämaturie, Harnwegsobstruktionen und Nierenversagen auf (Hoppe und Denneberg 2001). Ursächlich ist die Bildung von Cystinkristallen und Urolithen im Harntrakt (Treacher 1966). Harnsteine haben bei Hunden in Deutschland eine Inzidenz von 0,5 bis 1% (Hesse und Brühl 1990, Hesse und Neiger 2008) und eine Prävalenz von 0,1 bis 2% (Hesse et al 1997). Der Anteil an Cystinsteinen an der Gesamtsteinzahl liegt in Europa zwischen 3,0 und 13,5% (Hesse und Neiger 2008, Lulich et al 2013, Roe et al 2012), in Nordamerika zwischen 0,3 und 2% (Case et al 1992, Houston und Moore 2009, Low et al 2010, Lulich et al 2013, Osborne et al 1999a, 1999b und 2009) und in Südamerika bei etwa 1% (Del Angel-Caraza et al 2010). In den letzten Jahrzehnten hat sich die Inzidenz deutlich reduziert (Hesse et al 2012b und 2016, Houston und Moore 2009, Sosnar et al 2005). In einer aktuellen Untersuchung von Breu et al (2021) betrug der Anteil von Cystinsteinen an der Gesamtsteinzahl in Deutschland 15,2%, wobei geschlechts-, alters- und rasse-

| Phänotyp | | Typ I-A | Typ II-A | Typ II-B | Typ III |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|--|
| Vererbung | | Autosomal rezessiv | Autosomal dominant | Autosomal dominant | Geschlechtsabhängig |
| Gen | | SLC3A1 | SLC3A1 | SLC7A9 | unbestimmt |
| Geschlecht | | Rüden und Hündinnen | Rüden und Hündinnen | Rüden und Hündinnen | Intakte erwachsene Rüden |
| Androgenabhängig | | Nein | Nein | Nein | Ja |
| COLA | Homozygot | >8.000 | >8.000 | Keine Daten | <4.000 |
| | Heterozygot | <500 | >3.000 | >700 | |
| Betroffene Rassen | | Neufundländer Landseer Labrador | Australian Cattle Dog | Zwergpinscher | > 70 Rassen |
| DNA basierter Gentest Rasse | | Neufundländer Landseer Labrador | Australian Cattle Dog | Zwergpinscher | Mastiff & verwandte Rassen (Risiko für frühere Steinbildung) |

Tabelle 1 nach Brons et al 2013 sowie Henthorn und Giger 2013

spezifische Unterschiede beobachtet wurden: Bei intakten Rüden betrug der Anteil 36,7%, bei kastrierten Rüden 10,5%, bei intakten Hündinnen 1% und kastrierten Hündinnen 0,7%. Diese Geschlechtsprädisposition beschreiben auch Hesse et al (2016), Low et al (2010), Lulich et al (2013), Osborne et al (1999a, 1999b), Rogers et al (2011), Sosnar et al (2005), Vrabelova et al (2011) sowie Wallerström et al (1992). Im Median treten Cystinsteine mit etwa 5 Jahren auf (Breu et al 2021, Hesse et al 2016, Hoppe und Denneberg 2001, Osborne et al 1999 a, 1999b). Bei einigen Hunden reduziert sich die Cystinausscheidung im Alter (Hoppe und Denneberg 2001, Osborne et al 1999b, Wallerström et al 1992). Zahlreiche Untersuchungen konnten Rasseprädispositionen für die Bildung von Cystinsteine nachweisen (Bartges et al 1994, Bende et al 2015, Breu et al 2021, Case et al 1992, Hesse und Neiger 2008, Hesse et al 2012, 2016, Hoppe und Denneberg 2001, Low et al 2010, Lulich et al 2013, Roe et al 2012, Rogers et al 2011, Wallerström et al 1990).

Ursächlich für die Cystinurie ist eine Störung des transepithelialen Transports von Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin im proximalen Nierentubulus (Yeh et al 1947, Dent und Rose 1951, Harris et al 1955, Henthorn und Giger 2013). Diese entsteht entweder durch eine Mutation des renalen Aminosäuretransporter rBAT/b⁰+AT in den Genen *SLC3A1* und *SLC7A9* oder durch eine andere, noch unbekannte androgenabhängigen Genese (Brons et al 2013). Durch diesen Defekt ist die Rückresorption von Cystin aus dem Primärharn weitgehend aufgehoben sowie die der dibasischen Aminosäuren Ornithin, Lysin

und Arginin gestört (Casal et al 1995). Die betroffenen Patienten zeigen hohe Konzentrationen dieser Aminosäuren, auch als COLA bezeichnet, im Sekundärharn. Obwohl diese Resorptionsstörung mehrere Aminosäuren betrifft, führt ausschließlich die Anreicherung von Cystin zu klinischen Symptomen (Calonge et al 1994, Giger et al 2015). Aufgrund der geringen Löslichkeit von Cystin im Urin kommt es zur Präzipitation und Steinbildung (Dahlberg et al 1977, Segal und Thier 1995). Bei der Cystinurie werden analog des zugrunde liegenden Erbgangs verschiedene Typen klassifiziert (Brons et al 2013, Henthorn et al 2013, Giger et al 2015): Typ I beschreibt eine autosomal rezessive Vererbung, Typ II eine autosomal dominante Vererbung und Typ III eine geschlechtsabhängige Vererbung. Zusätzlich wird die Beteiligung des *SLC3A1*-Gens durch den Buchstaben A und die des *SLC7A9*-Gens durch den Buchstaben B angezeigt. Ist kein Buchstabe angehängt, ist die genetische Basis unbekannt. Daraus ergibt sich folgende Einteilung (s. auch Tabelle 1):

- **Typ I-A:** Erbgang autosomal rezessiv durch Mutationen im *SLC3A1*-Gen. Diese Form kann bereits in einem frühen Lebensalter auftreten und verläuft schwer. Beide Geschlechter sind betroffen. Nachgewiesen ist sie bei Neufundländern, Landseern und Labrador Retrievern.
- **Typ II-A:** Erbgang autosomal dominant ebenfalls durch Mutationen im *SLC3A1*-Gen. Auch bei diesem Typ handelt es sich um eine schwere und sich früh manifestierende Form, bei der sowohl Rüden als auch Hündinnen betroffen sind. Beschrie-

ben ist sie bei Australian Cattle Dogs.

- **Typ II-B:** Erbgang ebenfalls autosomal dominant durch Mutationen im *SLC7A9*-Gen. Auch hier sind beide Geschlechter betroffen. Nachgewiesen ist dieser Typ bei Zwergpinschern.
- **Typ III:** Für diese leichtere und spät auffällige Form sind bislang keine Genmutationen bekannt. Da nur Rüden betroffen sind, wird ein modifizierender Androgeneffekt vermutet. Betroffen sind dabei mehr als 70 Rassen, z.B. Mastiff, englische und französische Bulldogge, Basset, Irish Terrier, Scottish Deerhound. Hunde mit einer Cystinurie vom Typ I und II zeigen bereits ab dem Welpenalter dauerhafte stark erhöhte Cystinkonzentrationen im Urin und haben geschlechtsunabhängig lebenslang ein hohes Risiko für die Entwicklung von Cystinsteinen (Giger et al 2015). Die Cystinurie vom Typ III tritt ausschließlich bei unkastrierten Rüden auf (Giger et al 2015, Hesse et al 2016). Die betroffenen Tiere zeigen eine variabelere und meist geringere Cystinausscheidung als Hunde mit einer Cystinurie vom Typ I oder II, entwickeln nicht immer Calculi und haben eine geringere Rezidivrate (Giger et al 2014). Die Kastration reduzierte bei Mastiffs und verwandten Rassen, Scottish Deerhound und Irish Terriern mit Typ III-Cystinurie die Ausscheidung von Cystin und dibasischen Aminosäuren auf Werte, die mit denen von Hündinnen vergleichbar waren (Henthorn et al 2000, Henthorn und Giger 2013, Giger et al 2014 und 2015). Diese Studienergebnisse lassen vermuten, dass Testosteron einen modulierenden Effekt auf die renale tubuläre Aminosäureresorption hat (Giger et al 2014).

Bei den betroffenen Rassen ist deshalb die Kastration empfohlen, um die Bildung von Cystinsteinen zu reduzieren, die Tiere aus der Zucht auszuschließen und so die Inzidenz für diese Erkrankung zu reduzieren (Brons et al 2013, Giger et al 2014).

Klinische Symptome

Cystinesteine können sich in der Niere, den Ureteren, der Blase oder Urethra bilden (Giger 2014). Je nach Lokalisation der Steine könnten die betroffenen Patienten vollkommen symptomfrei sein, aber auch als akuter Notfall vorgestellt werden (Hesse und Neiger 2008). Die typischen klinischen Symptome hängen davon ab, ob eine Harnwegsobstruktion vorliegt, oder nicht (Hesse und Neiger 2008). Sie reichen von einer Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie, Strangurie, rezidivierende Urolithiasis, Harnwegsinfektionen, kolikartige Schmerzen bis hin zu einer postrenale Azotämie und Niereninsuffizienz (Grünbaum 2007, Hesse und Neiger 2008, Hoppe und Denneberg 2001, Nickel 2007). Durch eine reduzierte Kaliumausscheidung kann es zu einer Hyperkaliämie mit daraus resultierender Bradykardie kommen (Hesse und Neiger 2008).

Diagnose

Nacheiner ausführlichen Erhebung der Anamnese und klinischen Untersuchung wird ein Harnkatheter geschoben und darüber nicht nur die Blase entleert, sondern auch steriler Urin für die Untersuchung gewonnen (Hesse und Neiger 2008). Die Diagnosestellung erfolgt durch Urinanalyse und Nachweis röntgenundichter Strukturen in der Röntgenkontrastuntersuchung, allgemeine Steinbildung in der Sonografie und mittels Urethrozystoskopie (Nickel 2007). Auch die Rasse des erkrankten Patienten sowie die gelb-braune Farbe der Harnsteine können Hinweise auf Cystin-Urolithen geben (Giger et al 2014). Entfernte Steine können mittels chemischer Analyse, Infrarotspektroskopie, Elektronenmikroskopie oder Röntgendiffraktionstechnik analysiert werden (Nickel 2007). Nach Auffassung von Straub et al (2005) sowie Asper und Schmucki (1982) ist die chemische Analyse allerdings obsolet, da sie zu mehr als 50 % falsche Ergebnisse liefert (Hesse et al 2005). Für die Metaphylaxe ist die Steinanalyse einer der wichtigsten klinisch-chemischen Befunde (Hesse und Molt 1982). Cystinesteine sind in der Regel

durchlässig für Röntgenstrahlen, können aber mittels Ultraschall nachgewiesen werden (Giger et al 2014).

Bei der Urinuntersuchung wird ein Aminosäureprofil erstellt, in dem Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin in der Regel mittels HPLC bestimmt werden (Birwé und Hesse 1991.) Auch hexagonale Urinkristalle oder eine positive Cyanid-Nitroprussid-Reaktion des Urins sprechen für das Bestehen einer Cystinurie (Brand et al 1930, Giger et al 2014, Hoppe und Denneberg 2001). Basierend auf empirischen Daten wurden die Cystinwerte für einen (vermutlich) gesunden Rüden mit bis zu 200 µmol/g Crea und die COLA-Werte insgesamt mit bis zu 700 µmol/g Crea angenommen (Giger et al 2014). Der Nachweis von Cystinkristallen im Urin bedeutet aber nicht zwingend, dass der Patient auch an Cystinsteinen leidet (Nickel 2007).

Zur Prävention einer Steinbildung, aber auch im Hinblick auf eine züchterische Nutzung ist es essenziell herauszufinden, welche Rüden von der Erkrankung betroffen sind, auch wenn sie aktuell keine klinischen Symptome aufweisen.

Therapie

Ziel der Therapie ist, eine Steinbildung zu vermeiden, bestehende Steine aufzulösen und Folgen der Steinbildung zu beseitigen (Grünbaum 2007).

Zur Vorbeugung von Rezidiven wird eine Reduktion des spezifischen Gewichts des Urins durch eine vermehrte Wasseraufnahme, Verminderung des Protein-, Methionin- und Natriumgehalts im Futter sowie bei Patienten mit saurem Harn die schrittweise Alkalisierung des Harns durch Kaliumcitrat oder andere alkalisierende Citratsalze auf einen pH-Wert um 7,5 empfohlen (Lulich et al 2016), da sich die Löslichkeit von Cystin mit steigendem Urin pH verbessert (Giger et al 2014, 2015, Lulich et al 2016, Treacher et al 1966). Asplin und Asplin (2013) zeigten in einer humanen in vitro Studie, dass steigende pH-Werte im Urin die Wirksamkeit von Thiol-Präparaten im Hinblick auf die Löslichkeit von Cystin in einem klinisch relevanten Zeitrahmen signifikant verbesserte. Auch in vivo zeigte sich nach Anwendung von Penicillamin und Tiopronin (2-Mercaptopropionylglycin) sowohl beim Menschen als auch beim Hund eine verbesserte Löslichkeit von Cystin sowie eine Reduktion der Konzentration im Urin (Hoppe et al 1992, 1993,

Crawhall et al 1963, Lindell et al 1995, Pak et al 1986, Hoppe und Denneberg 2001, Lulich et al 2016). Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie Fieber, Anämie, Lymphadenopathie sollte Tiopronin nur dann eingesetzt werden, wenn andere Präventionsstrategien keinen Erfolg zeigen oder bei Patienten mit schweren Erkrankungsformen (Lulich et al 2016). Außerdem wird die Fütterung einer speziellen proteinreduzierte Diät empfohlen, wobei auf eine ausreichende Carnitinversorgung zu achten ist (Giger et al 2014 und 2015, Lulich et al 2016). Auf die Gabe von Haut-, Unterhaut- und Hautanhangsprodukten in der Fütterung, welche oft als tierisches Hydrolysat oder als tierische Nebenerzeugnisse von Herstellerseite zugefügt werden, sollte wegen des übermäßigen Cysteinanteils vermieden werden (pers. Mitteilung Prof. Urs Giger, University of Pennsylvania). Die Gabe eines kommerziellen proteinreduzierten, Harn alkalisierenden Futters zeigte im Vergleich zu einer Maintenance Diät eine um 20 bis 25 % reduzierte Cystinexkretion im 24 Stunden Harn (Osborne et al 1999b). Bei der Cystinurie vom Typ III wird ergänzend eine Kastration empfohlen, da bei dieser Erkrankungsform das Ausschalten der Androgene auch zu einer Abnahme der Cystinkonzentration im Urin führt (Giger 2014, 2015, Lulich et al 2016) und die Weiterverbreitung der Typ III Cystinurie effektiv unterbunden wird (Lulich et al 2016).

Ist es im Rahmen der Erkrankung bereits zur Steinbildung gekommen, so ist zu bedenken, dass Harnwegsobstruktionen, unabhängig von ihrer Genese, zu lebensbedrohlichen Notfallsituationen führen können (Giger et al 2015). Steine, die die Urethra passieren können sollten nicht chirurgisch durch medikamentöse Auflösung, retrograde Hydropulsion oder andere geeignete Verfahren entfernt werden (Lulich et al 2016). Steine, die zu groß sind, um die Harnröhre zu passieren, sollten durch medikamentöse Auflösung, Laserlithotripsie oder perkutane Cystolithotomie anstelle einer Cystotomie entfernt werden. Befinden sich die Steine in der Harnröhre kann versucht werden, sie mittels retrograder Hydropulsion in die Blase zurück zu verlagern (Giger et al 2015, Lulich et al 2016). Von dort können sie minimalinvasiv entfernt werden, nachdem sie mittels Laser oder Lithotripsie zu zertrümmert wurden (Giger et al 2015). Durch einen chirurgischen Eingriff können die Steine zwar

| Patient | Rasse | Alter | Untersuchungsergebnisse | Therapie |
|---------|--------------------|-----------|--|---|
| 1 | Irish Terrier | 8 Jahre | Strangurie, Verdachtsdiagnose benigne Prostatahypertrophie, nicht röntgendichte Harnblasensteine (Durchmesser etwa 3 und 4 cm) | Osateronacetat, Entfernung der Steine per Cystotomie |
| 2 | Terrier Mischling | 5 Jahre | Anurie aufgrund eines festsitzenden Harnröhrensteins | Osateronacetat, Entfernung der Steine per Cystotomie |
| 3 | Irish Terrier | 4 Jahre | Miktionsstörungen, Cystinkristalle, Harnblasensteine | Osateronacetat, Futterumstellung (eiweißarme, pflanzenreiche Diät) |
| 4 | Shih Tzu Mischling | 11 Jahre | Rezidivierende Miktionsstörungen, Harnröhren-/Harnblasensteine | Osateronacetat, Novaminsulfon |
| 5 | Irish Terrier | 2 Jahre | Miktionsstörungen, Cystinkristalle im Urin, Harn pH 6,5 | Alkalisierung des Harns durch Erhöhung der Proteinzufuhr plus Gemüse, Osateronacetat, Novaminsulfon |
| 6 | Irish Terrier | 2 Jahre | Cystinsteine und -kristalle | Osateronacetat |
| 7 | Irish Terrier | 2 Jahre | Keine klinischen Symptome, keine Cystinsteine oder -kristalle im Urin | Osateronacetat |
| 8 | Irish Terrier | 1,5 Jahre | Keine klinischen Symptome, Routinekontrolle zeigte hohe Aminosäuren-Konzentrationen im Blut, Urin pH im leicht sauren Bereich | Osateronacetat |

Tabelle 2: zusammenfassende Beschreibung des Patientenkollektivs

vollständig entfernt werden (Giger et al 2015), Lulich et al (2016) raten allerdings, außer bei Tieren mit häufigen Rezidiven, von einer Urethrotomie und Urethrostomie ab, da diese zu dauerhaften Veränderungen in der Anatomie und Funktion der Harnröhre führen können. Sofern keine Harnwegsobstruktionen bestehen, sollte zunächst versucht werden, die Cystinsteine aufzulösen (Lulich et al 2016). Langfristig ist die konservative Therapie mit Medikamenten und Spezialdiäten allerdings meist nicht erfolgreich (Hoppe und Denneberg 2001, Giger et al 2014 und 2015). Außerdem verursachen die verfügbaren Therapeutika hohe Kosten (Giger et al 2014 und 2015) und Nebenwirkungen treten häufig auf (Lulich et al 2016).

Material und Methoden

Von November 2019 bis März 2021 wurden sechs Irish Terrier Rüden und zwei Terriermischlings-Rüden in der Tierarztpraxis Dr. Merschbrock sowie weiteren Praxen und Kliniken mit Harnabsatz-Störungen und der Verdachtsdiagnose Cystinurie vorgestellt. Im Rahmen der Diagnosestellung wurde von allen Rüden Harn mittels Zystozentese gewonnen. Dieser wurde in einem externen Labor (LABOKLIN, Bad Kissingen) mittels Säulenchromatografie analysiert und die COLA-Konzentrationen ermittelt. Alle Pati-

enten erhielten oral Osateronacetat-Tabletten (Ypozane®, Virbac Tierarzneimittel GmbH, Bad Oldesloe) in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung.

Osateronacetat ist in der Europäischen Union zur Behandlung der benignen Prostatahypertrophie (BPH) bei Rüden zugelassen. Die Dosierung beträgt dabei 0,25 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht einmal täglich oral über sieben Tage (SPC Ypozane®Tabletten, Virbac Tierarzneimittel GmbH, Bad Oldesloe). Die BPH ist die häufigste Erkrankung der Prostata und tritt bei nahezu jedem unkastrierten Rüden im Alter auf (Gobello 2002, Memon 2007, Smith 2008). Osateron und sein Hauptmetabolit (15 β -OH-Osateronacetat) haben einen starken antiandrogenen Effekt. Die Anwendung führt bei Rüden und männlichen Ratten zur Abnahme des Prostatagewichts durch Hemmung der Testosteronaufnahme in die Prostata. Die antiandrogene Wirkung ist auf die kompetitive Hemmung von Testosteron am Androgenrezeptor zurückzuführen (Scientific Discussion, EMA). Außerdem hemmt Osateronacetat die Aktivität der 5 α -Reduktase (Nizánski et al 2020).

Patientenkollektiv

Ein achtjähriger Irish Terrier Rüde (Rüde 1) wurde mit einer Strangurie in einer tierärztlichen Klinik in Süddeutschland vorge-

stellt. Während der differentialdiagnostischen Abklärung wurde er aufgrund der Verdachtsdiagnose benigne Prostatahypertrophie sieben Tage mit Osateronacetat in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung (0,25 bis 0,5 mg/kg) behandelt. Da nach einem Tag keine Besserung der klinischen Symptome eintrat, erfolgten weiterführende Untersuchungen mittels Ultraschall und Röntgen. Dabei ließen sich zwei nicht röntgenstrahlendichte Harnblasensteine mit einem Durchmesser von etwa 3 und 4 cm darstellen. Aufgrund der hochgradigen klinischen Beschwerden wurden diese per Cystotomie chirurgisch entfernt. Außerdem wurden die COLA-Konzentrationen im Urin bestimmt und eine Cystinurie vom Typ III diagnostiziert. Deshalb wurde der Rüde auf Wunsch des Besitzers mittlerweile chirurgisch kastriert.

Um zu überprüfen, ob die oben beschriebenen Veränderungen der Konzentrationen von Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin im Urin zufällig auftraten, oder ob diese reproduzierbar sind, wurden weitere Patienten im Rahmen der normalen Sprechstunde mit Osateronacetat in der vom Hersteller für die Therapie der benignen Prostatahypertrophie empfohlenen Dosierung von 0,25 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht behandelt und die labordiagnostischen Parameter dokumentiert. Die Veränderungen der COLA-Konzentrationen werden in Tabelle 3 dargestellt.

| Hund | | Konzentration im Harn in $\mu\text{mol/g Crea}$ | | | | | Anmerkungen |
|------|---------------------------------|---|--------|----------|-------|---------|--|
| | | COLA gesamt | Cystin | Ornithin | Lysin | Arginin | |
| 1 | Vor Behandlung | 3131 | 515 | 188 | 2140 | 288 | Cystinsteine |
| | Nach Behandlung | 44 | 11 | 7 | 20 | 6 | |
| 2 | Vor Behandlung | 2967 | 578 | 166 | 1868 | 355 | Cystinstein in der Harnblase und Harnröhre |
| | Nach Behandlung | 201 | 18 | 8 | 90 | 85 | |
| 3 | Vor Behandlung | 4748 | 600 | 350 | 3450 | 348 | Harnblasensteine |
| | Nach Behandlung | 187 | 25 | 14 | 120 | 28 | Harnblasensteine sonografisch noch darstellbar |
| 4 | Vor Behandlung | 4046 | 555 | 320 | 2850 | 321 | |
| | Nach Behandlung | 85 | 12 | 20 | 28 | 25 | Harnabsatz unproblematisch |
| 5 | Vor Behandlung | 3295 | 580 | 185 | 2350 | 180 | |
| | Nach Behandlung | 52 | 14 | 8 | 22 | 8 | 5 Tage nach Behandlungsende keine Cystinkristalle nachweisbar, Harnblase sonografisch o.b.B. |
| 6 | Vor Behandlung | 4203 | 526 | 331 | 3053 | 293 | Cystinsteine und Cystinkristalle |
| | Nach Behandlung | 1487 | 306 | 244 | 835 | 102 | Keine Cystinkristalle im Urin nachweisbar |
| | Follow up (12 Wo nach Therapie) | 4592 | 750 | 400 | 3200 | 242 | Keine Cystinkristalle im Urin nachweisbar |
| 7 | Vor Behandlung | 4053 | 1697 | 491 | 1584 | 281 | |
| | Nach Behandlung | 855 | 244 | 50 | 453 | 108 | |
| | Follow up (12 Wo nach Therapie) | 811 | 196 | 52 | 465 | 98 | Weiterhin klinisch unauffällig |
| 8 | Vor Behandlung | 7033 | 2576 | 339 | 3864 | 254 | |
| | Nach Behandlung | 5099 | 1679 | 214 | 3023 | 183 | |

Tabelle 3: Konzentrationen von COLA gesamt, Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin im Urin vor und nach der Behandlung

Rüde 2, Terrier-Mischling, *12/2014 wurde im Dezember 2019 behandelt. Er wurde mit multiplen Harnblasensteinen und einem festsitzenden Harnröhrenstein vorgestellt. Auf Wunsch der Besitzer wurden alle Steine entfernt, aber der Rüde wurde nicht kastriert. Vier Tage nach der Cystotomie wurde eine Behandlung mit Osateronacetat über sieben Tage begonnen. Im Februar 2020 wurde der Rüde auf Wunsch der Besitzer chirurgisch kastriert, obwohl er keine rezidivierenden klinischen Symptome zeigte.

Rüde 3, Irish Terrier, *08/2016, wurde im Juni 2020 behandelt. Er wurde in einer anderen Praxis aufgrund von Miktionsstörungen vorgestellt. Röntgenologisch und sonografisch waren Harnblasensteine nachweisbar. Aus persönlichen Gründen wünschte Besitzer zunächst eine konservative Behandlung mit Osateronacetat sowie eine Futterumstellung auf eine eiweißarme und pflanzenreiche Diät. Auch dieser Hund wurde mittlerweile chirurgisch kastriert.

Rüde 4, Shih Tzu Mischling (Vater Shih Tzu, Mutter Shih Tzu x Terrier), *11/2009, wurde im Juli/August 2020 behandelt. Der Rüde wurde in der Praxis mit einer rezidivierenden Miktionsstörung vorgestellt. Bereits 2018

wurden nach einer Cystotomie im Labor Cystinsteine diagnostiziert. Zunächst erfolgte eine Futterumstellung und durch Gabe von viel Gemüse eine Erhöhung der Wasserzufuhr mit dem Ziel den Harn zu alkalisieren. Zum Zeitpunkt der erneuten Vorstellung konnten die Steine teilweise aus der Harnröhre in die Harnblase repositioniert werden. Eine operative Entfernung der Steine lehnte der Besitzer ab. Der Rüde erhielt ebenfalls Osateronacetat über sieben Tage.

Rüde 5, Irish Terrier, *6/2018, wurde im August/September 2020 behandelt. Er wurde in einer tierärztlichen Klinik mit Miktionsstörungen vorgestellt. Röntgen und Sonografie erbrachten keine eindeutige Diagnose. Die Urinuntersuchung zeigt eine starke Ansammlung von Cystinkristallen bei einem pH von 6,5. Es wurde zunächst der Urin-pH durch eine adaptierte Fütterung auf 8 heraufgesetzt. Hierzu wurde Proteinzufuhr im verabreichten Fertigfutter von über 30 auf 21 Prozent in der Trockenmasse heraufgesetzt und zusätzliche Gemüse gefüttert. Zusätzlich erhielt der Rüde für sieben Tage einmal täglich Osateronacetat und aufgrund der Schmerzhaftigkeit Novaminsulfon. Nach einigen Tagen war er beschwerdefrei.

Rüde 6, Irish-Terrier, 2 Jahre alt, 16 kg Körpergewicht. Bei diesem Rüden wurden ebenfalls Cystinsteine und -kristalle diagnostiziert. Der Rüde erhielt über sieben Tage Osateronacetat.

Rüde 7, Irish Terrier, 2 Jahre alt, 17 kg Körpergewicht. Bei diesem Rüden war die COLA-Konzentration im Urin sehr hoch, ohne dass er klinische Symptome zeigte oder Cystinsteine oder -kristalle im Urin nachweisbar waren. Er erhielt ebenfalls über sieben Tage Osateronacetat, um zu überprüfen, ob auch bei Hunden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Kristalle oder Steine bilden, die Therapie auch hier zu einer Reduktion der COLA-Konzentration führt.

Rüde 8, Irish Terrier, 1,5 Jahre alt, 18 kg Körpergewicht. Dieser Rüde zeigte ebenfalls keine klinischen Auffälligkeiten. Allerdings fielen bei einer Routineuntersuchung sehr hohe Aminosäure-Konzentrationen im Blut auf. Der Urin pH lag im leicht sauren Bereich. Kristalle im Urin waren nicht nachweisbar. Auffällig waren bei diesem Rüden ebenfalls die hohen COLA-Konzentrationen im Urin. Dieser Rüde wurde ebenfalls mit Osateronacetat behandelt.

| | Vor Behandlung | Nach Behandlung | Standardabweichung | Standardabweichung |
|-------------|----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| COLA gesamt | 4184 | 1001 | 1301 | 1732 |
| Cystin | 953 | 289 | 768 | 574 |
| Ornithin | 296 | 71 | 111 | 99 |
| Lysin | 2645 | 573 | 794 | 1030 |
| Arginin | 290 | 68 | 56 | 62 |

Tabelle 4: Entwicklung der Konzentrationen von COLA gesamt, Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin im Urin

Ergebnisse

Nachdem bei dem ersten Rüden aufgrund der Verdachtsdiagnose benigne Prostatahypertrophie Osateroneacetat verabreicht wurde und die COLA-Konzentration im Urin signifikant abnahm, wurden die anderen Rüden mangels anderer konservativer Therapieoptionen versuchsweise ebenfalls mit Osateroneacetat behandelt und die COLA-Konzentrationen im Harn vor Therapiebeginn und zwei bis fünf Wochen nach Therapieende bestimmt (Tabelle 3). Für die Rüden 6 und 7 ist ein Follow up 12 Wochen nach der Behandlung verfügbar.

Die deskriptive, statistische Analyse mit Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung zeigte sowohl für COLA als auch für die einzelnen Aminosäuren eine hochsignifikante Reduktion der Konzentrationen im Urin (Abbildung 1, Tabelle 4). Betrachtet man Cystin, die Aminosäure, die nach derzeitigem Wissenstand als einzige klinische Probleme verursacht, zeigt sich bei allen Patienten eine deutliche Reduktion der Konzentrationen im Urin (Abbildung 2).

Diskussion

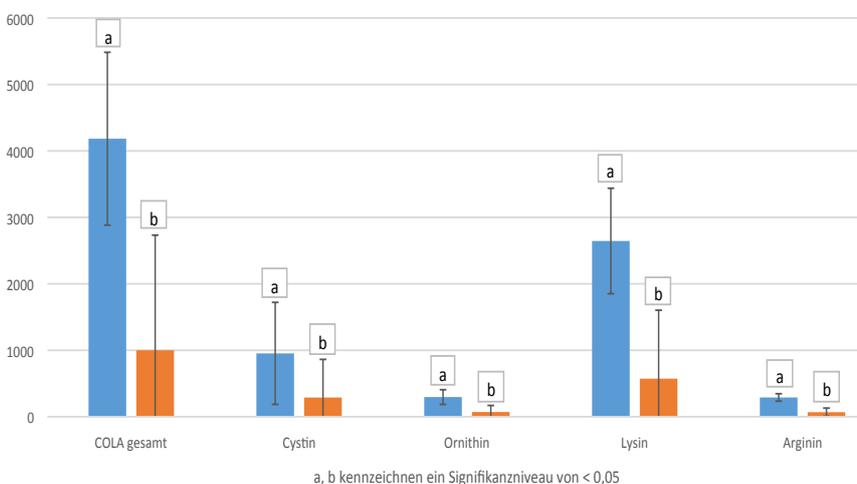
Die Cystinurie vom Typ III ist eine erbliche Erkrankung für die derzeit keine zufriedenstellende konservative Therapieoption existiert. Beim Rüden mit Typ III Cystinurie reduziert die Gonadektomie (Giger et al 2014, 2015, Lulich et al 2016) die Bildung von Cystinsteinen und -kristallen. Zu bedenken ist, dass die Kastration auch unerwünschte Wirkungen haben kann. Hierzu gehören beim Rüden Verhaltensänderungen (Mc Greevy et al 2018, Zink et al 2014), ein erhöhtes Risiko für Übergewicht (Bjørnvad et al 2019), für bestimmte Tumorarten, wie Hämangiosarkome, Hyperadrenokortizismus, Lymphome, Mastzelltumoren, Osteosarkome und Prostatakarzinome (Belanger et al 2017, Bell et al 1991, Bryan et al 2007, Kustritz 2007 und 2012, Smith 2014, Sorenmo et al 2003, Zink et al 2014), orthopädische Erkrankungen (de la Riva et al 2013, Duerr et al 2007, Hart et al 2014, Hart et al 2016, Kustritz 2007 und 2012, Slauterbeck et al 2004, Witsberger et al 2008), für eine kognitive Dysfunktion (Hart 2001) sowie für Erkrankungen des Immun-

systems (Sundburg et al 2016).

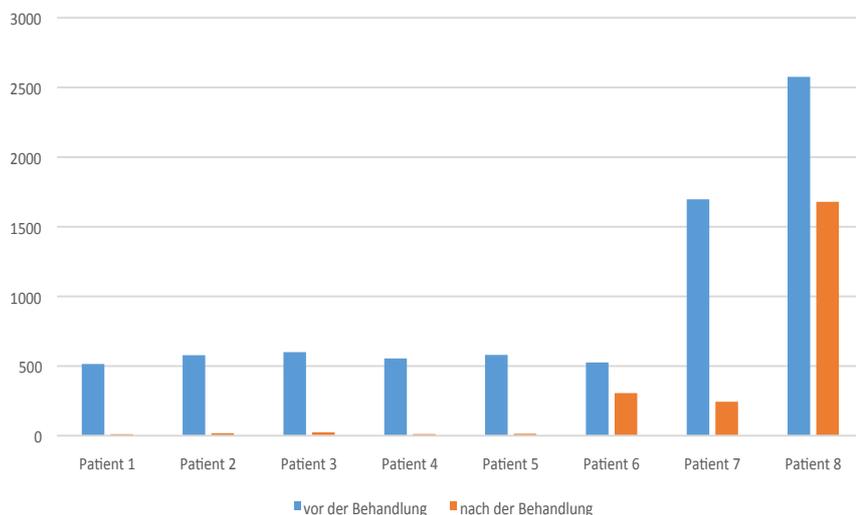
Deshalb sollte bei der Entscheidung für oder gegen eine Kastration eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken für jeden einzelnen Patienten erfolgen. Gerade bei kleinen Populationen sollten auch die Auswirkungen auf die Gesamtpopulation in die Überlegungen einbezogen werden. Der Zuchtausschluss von bestimmten Merkmalsträgern in einer kleinen Population kann zu einer weiteren Verschmälerung der genetischen Basis führen. Eine effektive Strategie für eine lebenslange Prävention bzw. Auflösung der Cystinsteine zu finden, ist notwendig (Hoppe et al 1993). Gleichzeitig sollte eine sorgfältige genetische Analyse der zur Zucht eingesetzten Hunde erfolgen und die Anpaarungen auf dieser Basis getroffen werden.

In dieser aktuellen Anwendungsbeobachtung zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante Reduktion der COLA-Konzentration im Urin. Welcher Mechanismus dafür verantwortlich ist, ist bislang nicht bekannt. Folgende Faktoren könnten eine Rolle spielen:

1. Der Androgenrezeptor, der X-chromosomal vererbt wird, spielt als defekter Baustein mit dem in der Niere aus-geschiedenen Testosteron oder einem späteren Derivat für die Resorptionsstörung von Cystin aus dem Primärharn die entscheidende Rolle.
2. Die Wechselwirkungen von Testosteron am Androgenrezeptor mit der heterodimeren Proteinkette rBAT/b^{0,+} AT und dem in der Zellmembran der Nierentubuli befindlichen Cholesterin hemmen die Reabsorption.
3. Osateroneacetat bindet an die renalen Androgenrezeptoren und normalisiert so in der Niere die Resorption der Aminosäuren Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin.
4. Da der Androgenrezeptor im Körper allgegenwärtig ist, hier aber nur die physiologische Fehlentwicklung im Bereich der Niere auftritt, müssen nach Auffassung der Autoren ein oder mehrere Kofaktoren oder Corepressoren als steuerndes Protein vorhanden sein.
5. Die Tatsache, dass die Cystinsteinentwicklung ebenfalls erst spät im Leben eines Hundes auftritt, ist darauf zurückzuführen, dass erstens das Futter den pH-Wert im Urin recht hoch hält, zweitens der Proteingehalt des Futters niedrig ist und drittens ein weiterer kürzlich entdeckter Weg für die zusätz-



1 Entwicklung der Konzentrationen von COLA gesamt, Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin im Urin



2 Entwicklung der Cystinkonzentration im Urin

liche Rückresorption von Cystin existiert, der bei den betroffenen Hunden wahrscheinlich nicht genetisch gestört ist (Nagamori et al 2016).

Bei den Patienten sieben und acht liegt vermutlich nicht der klassische Fall einer Cystinurie Typ III vor, sondern es dürften hier auch andere Faktoren die Nierenrückresorptionsraten beeinflussen. Wahrscheinlich sind diese Rüden kein Steinbildner. Denn dann wäre zu erwarten, dass sich bei den hohen Cystin-Konzentrationen Kristalle und / oder Steine bilden. Auffallend sind bei diesen beiden Rüden die sehr hohen Ausgangswerte, die sich jedoch durch die Anwendung von Osateronacetat reduzierten. Es liegt auf jeden Fall der Verdacht nahe, dass nur bei einem Defekt der Aminosäure-Transportercarrier es zu einer Steinbildung kommt, wobei es egal zu sein, wie hoch die COLA-Werte sind.

Osateronacetat zeigte in diesem ersten Praxistest eine signifikante Reduktion der Urinkonzentrationen von COLA gesamt, Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin. Auch bei den Rüden, die keine Cystinsteine oder -kristalle gebildet haben, zeigte sich eine deutliche Abnahme der vorgenannten Aminosäuren im Harn. Bei den Rüden (Rüde 1 bis 3), die aufgrund ihrer Cystinurie chirurgisch kastriert wurden, traten bis zum Operationstag keine erneuten klinischen Symptome auf. Die Rüden 6 und 7 waren auch noch 3 Monate nach der Behandlung klinisch unauffällig. Allerdings zeigte sich bei dem Steinbildner (Rüde 6) bereits wieder ein Anstieg der COLA-Konzentration im Urin, allerdings noch keine Steinbildung. Bei dem vermut-

lich nicht steinbildenden Rüden 7 reduziert sich die Konzentration von Cystin, Ornithin und COLA gesamt im Urin nochmals leicht. Diese ersten, vielversprechenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass Osateronacetat eine neue, sichere und verträgliche Behandlungsoption für Rüden mit Typ III Cystinurie darstellt. Möglicherweise kann durch die Anwendung von Osateronacetat der Bildung von Cystinkristallen und -steinen effektiv vorgebeugt werden. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um die klinischen Effekt an einem größeren Patientenkollektiv sicher zu belegen und zuverlässige Informationen über die Wirkdauer und mögliche Langzeitanwendung zu bekommen.

Conflict of interest

Dr. Merschbrock versichert, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen persönlichen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.

Martina Reher arbeitet als angestellte Tierärztin bei der Virbac Tierarzneimittel GmbH.

Funding

Für die behandelten Patienten wurde Ypozane® von der Firma Virbac Tierarzneimittel GmbH, Bad Oldesloe zur Verfügung gestellt.



Literatur bei der korrespondierenden Autorin

Zum Autor



Martina Reher

Korrespondierende Autorin
martina.reher@virbac.de

Virbac Tierarzneimittel GmbH,
Rögen 20, 23843 Bad Oldesloe

Studium der Veterinärmedizin in Giessen von 1994 bis 2000
Assistenzzeit in der Tierärztlichen Klinik Scholl, Datan, Ernst in Neu Anspach und Tierarztpraxis Kallenbach in Willingen.
Seit 2006 tätig als Tierärztin bei der Virbac Tierarzneimittel GmbH (Schwerpunkt Reproduktionsmedizin und Dermatologie).

Dr. Ulrich Merschbrock

Studium der Veterinärmedizin in Giessen von 1978 bis 1983;
1983 bis 1986 kontinuierliche freie Mitarbeit in verschiedenen Praxen sowie in der Fleischbeschau;
1986 Promotion am Max-Planck-Institut für Systemphysiologie in Dortmund zum Thema „Ein neues Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der intrakutanen Hämoglobin-oxygenierung – Ein Beitrag zur Reflexionsoximetrie der Haut“;
1986 Tätigkeit in der Arterioskleroseforschung bei der damaligen A.Nattermann & Cie GmbH (jetzt Sanofi) in Köln;
seit 1987 in eigener Praxis in Heinsberg tätig.

Ypozane®

WIRKSTOFF OSATERONACETAT

Nehmen Sie seine Prostataprobleme ernst!

Wirkung
für mind.
5 Monate!



Schnelle, deutliche und langfristige Reduktion der klinischen Symptome durch:

- Hemmung der Testosteronaufnahme der Prostata und Reduktion der Androgenkonzentration in der Prostata
 - Kompetitive Antagonisierung von Testosteron an den Androgenrezeptoren in der Prostata
- Sicher und gut verträglich, auch für Rüden im Deckeinsatz.

Ypozane 1,875 mg, 3,75 mg, 7,5 mg, 15 mg Tabletten für Hunde (Rüden). **Wirkstoff:** Osateronacetat. **Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält: **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** je Tablette 1,875 mg, 3,75 mg, 7,5 mg oder 15 mg Osateronacetat, sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke, Carmellose-Calcium, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der benignen Prostatahypertrophie (BPH) bei Rüden. **Gegenanzeigen:** Keine. **Nebenwirkungen:** Vorübergehende Änderungen des Appetits – entweder gesteigert (sehr häufig) oder vermindert (sehr selten) – können beobachtet werden. Vorübergehende Änderungen im Verhalten des Tieres wie eine erhöhte oder verminderte Aktivität oder auch ein sozialeres Verhalten werden häufig beobachtet. Andere Nebenwirkungen wie vorübergehendes Erbrechen und/oder Durchfall, Polyurie/Polydipsie oder Lethargie treten selten auf. Eine Hyperplasie der Milchleiste tritt selten auf und kann sehr selten mit einer Laktation verbunden sein. Vorübergehende Änderungen des Haarkleides wie Haarausfall oder Haarveränderungen wurden sehr selten nach der Gabe von Ypozane beobachtet. Bei den meisten behandelten Tieren wird eine vorübergehende Abnahme des Plasma-Cortisols beobachtet. In den klinischen Studien wurde die Behandlung mit dem Arzneimittel nicht abgebrochen und alle Hunde erholten sich ohne spezifische Therapie. **Warnhinweise:** Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage. **Pharmazeutischer Unternehmer:** VIRBAC S.A., 1ère avenue – 2065 m – LID, 06516 Carros, France. **Mitvertrieb:** Virbac Tierarzneimittel GmbH, Rögen 20, D-23843 Bad Oldesloe. **Verschreibungspflichtig.**