

Effekte von Sevelamer auf das intestinale Mikrobiom bei chronischer Niereninsuffizienz

Dr. med. S. Dahdal, Dr. med. R. Kalicki, Prof. Dr. med. R. Wiest, Prof. Dr. med. D. Uehlinger
Dept. of Nephrology, Hypertension and Clinical Pharmacology, Inselspital Bern, 3010 Bern

Jeder Mensch beherbergt eine enorme Menge und Vielfalt an Mikroorganismen, die in ihrer Gesamtheit das menschliche Mikrobiom darstellen. Das intestinale Mikrobiom ist Teil dieses Mikrobioms und besteht aus allen im Darmtrakt lebenden Mikroorganismen, welche meistens Bakterien sind. Unter physiologischen Bedingungen übt das intestinale Mikrobiom einen günstigen Einfluss auf die Gesundheit seines Wirtes aus. Eine Dysbiose, also eine Änderung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Mikroorganismen des Darmes, hingegen, kann zur Entwicklung von verschiedenen Krankheiten beitragen. Unter anderem bestehen etablierte Assoziationen zwischen dem intestinalen Mikrobiom und Adipositas, Diabetes mellitus, sowie kardiovaskulären Krankheiten. Bei chronischer Niereninsuffizienz, akkumulieren sich die durch das intestinale Mikrobiom gebildeten urämischen Toxine, welche wiederum mit der Progression der Niereninsuffizienz und dem kardiovaskulären Outcome assoziiert sind. Hypercholesterinämie und Hyperphosphatämie sind zwei wichtige Faktoren, die zur vaskulären Kalzifizierung bei chronischer Niereninsuffizienz beitragen. Mehrere nicht randomisierte klinische Studien zeigen, dass die Patienten, welche zur Behandlung einer Hyperphosphatämie den Phosphatbinder Sevelamer einnahmen, eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Mortalität aufweisen als Patienten, welche kalziumhaltige Phosphat-Binder eingenommen haben. Darüber hinaus scheint Sevelamer andere positive Effekte aufzuweisen, unter anderem anti-inflammatorische Wirkungen, sowie die Senkung von Serum-Lipid- und Serum-Harnsäurespiegel. Vor allem in Anbetracht dessen, dass Sevelamer systemisch nicht absorbiert wird, sind die vielen systemischen Effekte bemerkenswert. Bisher wurden die günstigen Effekte durch die Bindung von Gallensäuren und Endotoxinen durch Sevelamer im Darm erklärt.

Wir gehen von der Hypothese aus, dass Sevelamer das intestinale Mikrobiom durch seine Bindungseigenschaften modifiziert und somit indirekt auch den systemischen Einfluss des Mikrobiomes auf seinen Wirt. Dies wiederum könnte eventuell die systemischen Effekte von Sevelamer erklären.

Die Studie wird als eine unverblindete Crossover-Studie mit einer Gesamtdauer von 14 Wochen durchgeführt. Es werden insgesamt 30 Patienten, im Alter von mindestens 18 Jahren, mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD-Stadium G3b-G5 nach KDIGO) und einer Hyperphosphatämie prospektiv rekrutiert. Jeder Studien-Teilnehmer erhält eine Therapie mit Sevelamer für eine Dauer von sechs Wochen und eine Therapie mit Calcium-Acetat für eine Dauer von sechs Wochen, getrennt durch eine zweiwöchige wash-out Periode. Proben von Stuhl, Urin und Serum werden vor Beginn der Behandlung mit Phosphat-Bindemitteln, am Ende des ersten und am Ende der zweiten Behandlungsperiode entnommen.

Die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms wird durch eine Genom Sequenzierung Technik, der 16S RNA Sequenzierung, ermittelt. Zusätzlich wird ein metabolisches Profil (Urin und Serum), durch die Analyse der Metabolome durch Massenspektromie, erstellt.

Das Ziel dieser Studie ist die Zusammensetzung des Mikrobiomes und dessen metabolische Aktivität bei chronischer Niereninsuffizienz, unter der Therapie mit Sevelamer und unter der Therapie mit Calcium-Acetat zu vergleichen. Der Einfluss von Phosphat-Bindern auf das intestinale Mikrobiom bei chronischer Niereninsuffizienz wurde bisher nicht untersucht.