

# Hyperoxalurie

Informationsbroschüre für Patienten  
mit primärer Hyperoxalurie



*Prof. Dr. Bernd Hoppe &  
Dr. Cristina Martin Higuera*

## Impressum

**Produktion:**  
PH&HP team



**Autoren:**

Prof. Dr. Bernd Hoppe & Dr. Cristina Martin-Higueras  
PHHP c/o German Hyperoxaluria Center  
Im Mühlenbach 2 b, D-53127 Bonn, Germany

**Gestaltung und Illustration:**

Gipfelgold Werbeagentur GmbH,  
Bonn, Germany  
[www.gipfelgold.de](http://www.gipfelgold.de)



**Gefördert durch:**  
Novo Nordisk



Alle Rechte vorbehalten (Copyright und Markenzeichen)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Vorwort</b> .....	4
<b>2.</b>	<b>Primäre (und sekundäre) Hyperoxalurien</b> .....	5
2.1.	Die primären Hyperoxalurien.....	9
2.2.	Sekundäre Hyperoxalurien .....	15
<b>3.</b>	<b>Diagnostik</b> .....	16
3.1.	Urin- und Blutuntersuchungen .....	17
3.1.1.	Urin .....	17
3.1.2.	Plasma (Blut).....	19
3.1.3.	Calcium-Oxalatsättigung in Urin und Blut.....	20
3.2.	Leberbiopsie .....	20
3.3.	Genetik .....	20
3.4.	Pränatale Diagnose .....	21
<b>4.</b>	<b>Behandlung</b> .....	23
4.1.	Metaphylaxe .....	24
4.1.1.	Allgemeines .....	24
4.1.2.	Pyridoxin = Vitamin B <sub>6</sub> .....	26
4.1.3.	Alkalicitratmedikation .....	27
4.1.4.	Weitere Inhibitoren der Calcium-Oxalat-Kristallisation .....	28
4.1.5.	Zukünftige Therapieformen .....	28
4.2.	Behandlung des Steinabgangs .....	33
4.3.	Dialyse .....	35
4.4.	Transplantation .....	36
4.5.	Schlussfolgerung .....	37
4.6.	Selbsthilfegruppen, Zentren .....	37
	<b>Glossar</b> .....	38

# 1

# Vorwort

Diese Broschüre in ihrer dritten Auflage soll Patienten, Eltern oder Betreuern die Möglichkeit geben, in mehr oder weniger verständlichen Erläuterungen etwas über die äußerst seltene Krankheit PRIMÄRE HYPEROXALURIE zu erfahren.

Diese neueste Version wurde nun mit den derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Informationen aktualisiert, einschließlich neuer und zukünftiger Behandlungsoptionen.

Wir hoffen, dass wir ausreichende Informationen bereitstellen. Bei Fragen oder Kommentaren können Sie uns unter [info@php-team.net](mailto:info@php-team.net) kontaktieren

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen.

Bonn, November 2023, *Cristina Martin-Higueras & Bernd Hoppe*

# 2

Primäre  
(und sekundäre)  
Hyperoxalurien

## 2. Primäre (und sekundäre) Hyperoxalurien

Eine erhöhte Ausscheidung von Oxalsäure im Urin bezeichnet man als Hyperoxalurie. Sie ist eine der Hauptrisikofaktoren für eine wiederkehrende Urolithiasis (= Nierensteinerkrankung, Abb. 1a) oder zunehmende Nephrokalzinose (= Nierenverkalkung, d. h. Ablagerung von Calciumoxalatkristallen im Nierengewebe, Abb. 1b).

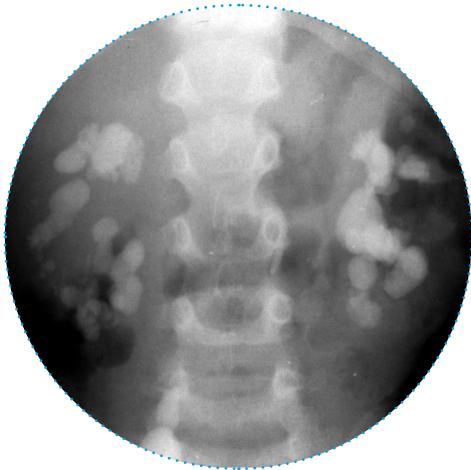
**Hyperoxalurie =  
erhöhtes Nierensteinbildungsrisiko**

Oxalsäure ist ein Endprodukt des Stoffwechsels, d. h., sie wird beim Menschen normalerweise nicht für einen weiteren Stoffwechselprozess im Körper gebraucht und muss damit hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden. Bei einer erhöhten Urinausscheidung bindet Oxalsäure im Urin vermehrt an Calcium. Dabei entstehen zuerst kleine Kristalle, die bei gutem Urinvolumen zwar auch ohne Probleme ausgeschieden werden, schließlich aber vor allem bei geringem Urinvolumen oder übermäßig hoher Oxalatausscheidung und damit Kristallbildung die Grundlage für Nierensteine darstellen.

Ungefähr 10 – 15 % der erwachsenen Bevölkerung haben mindestens einmal in ihrem Leben einen Nierensteinabgang. Nierensteine sind seltener im Kindes- und Jugendalter, aber sie können trotz allem in jedem Alter auftreten und die Prävalenz ist ansteigend. Calcium-Oxalat (CaOx) ist dabei der häufigste Bestandteil der Steine (75 %). Oft genug kommen die Patienten aber nicht konkret wegen eines Nierensteinabgangs zur Abklärung, sondern andere Symptome stehen im Vordergrund:

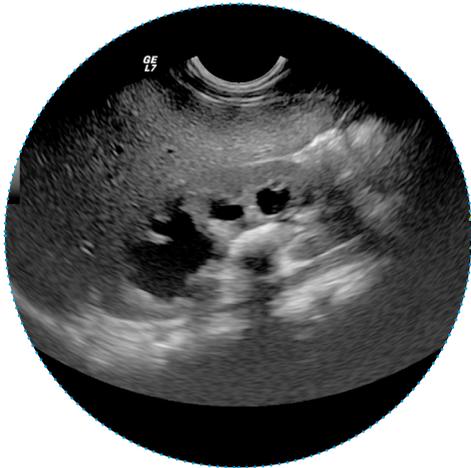
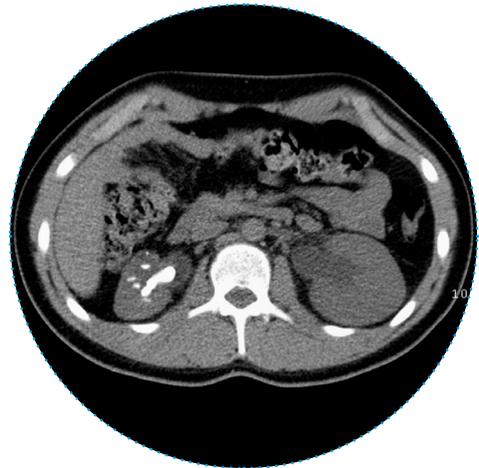
- Blut (rote, weiße Blutzellen) im Urin
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Verdacht auf Harnwegsinfektion
- Auffälliger Ultraschallbefund der Nieren bei Abklärung von Bauchschmerzen.

## Hyperoxalurie

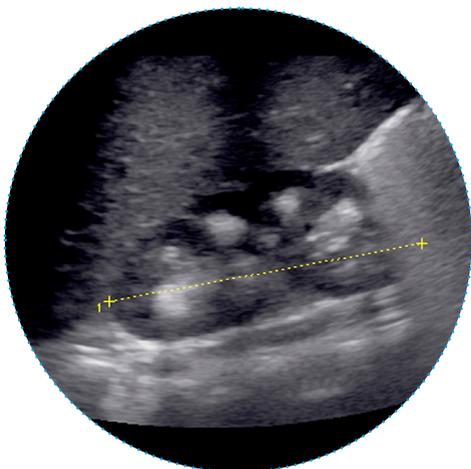


**Abb. 1a:** Ausgeprägte Nierensteine in der Röntgenübersichtsaufnahme,

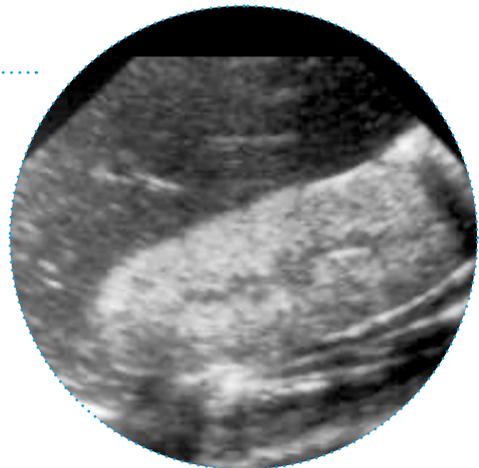
bzw. Computertomographie eines Patienten mit primärer Hyperoxalurie Typ I (PH I)



sowie obstruktiver Nierenstein bei einem Patienten mit PH III im Ultraschallbild.



**Abb. 1b:** Schwere diffuse Nierenverkalkung im Ultraschallbild bei einem 6 Monate alten Patienten mit PH I.



**Abb 1c:** Medulläre Nephrokalzinose Grad III bei einem 4 Jahre alten Patienten mit PH I.

## Hyperoxalurie



**Abb. 2:** Typischer erster Nierenstein eines Patienten mit primärer Hyperoxalurie Typ I (oben) bzw. Typ III (unten):

- Hell
- Wenig Gehalt an organischem Material
- Keine Kern-/Randstruktur
- Porös, oft mit großen Kristallen
- Manchmal große Kristalle mit feinem Schichtaufbau



Woher kommt nun die erhöhte Ausscheidung von Oxalat im Urin?  
Hierbei unterscheidet man primäre (angeborene)  
von sekundären (erworbenen) Hyperoxalurien.

## 2.1. Die primären Hyperoxalurien

Die primäre Hyperoxalurie (PH) ist eine ultraseltene Erkrankung, bei der aufbauend auf unterschiedlichen Enzymdefekten in der Leber viel zu viel Oxalat produziert wird. In Deutschland sind zum Beispiel nur etwa 250 Patienten mit einer der drei Formen der PH bekannt. Weltweit wird eine Häufigkeit von 1–3 Patienten pro Million Einwohner eines Landes geschätzt, doch genomische Studien zeigen auf, dass wahrscheinlich mehr Patienten betroffen sind, die Erkrankung also unterdiagnostiziert ist. Dies wird dadurch gestützt, dass auch in Deutschland mehr und mehr ältere Patienten im Nierenversagen oder nach einer erfolglosen Transplantation neu diagnostiziert werden. Eine postnatale Screening Studie ist gerade durchgeführt worden, wo auch gute Prävalenzdaten gesammelt werden sollten. Derzeit werden drei Formen der primären von den sekundären Hyperoxalurien unterschieden. Die primären Hyperoxalurien Typ I – III sind autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen. Autosomal-rezessiv bedeutet, dass der Patient sowohl auf dem von der Mutter, als auch vom Vater geerbten Chromosomenanteil eine Veränderung in einem spezifischen Gen geerbt haben muss, um erkrankt zu sein. Die Eltern sind dabei meist nicht von der Erkrankung betroffen, sie haben ja ein gesundes und ein krankes Gen. Chromosomen sind Strukturen, die Gene und damit Erbinformationen enthalten.

Durch unterschiedliche Enzymdefekte wird bei den primären Hyperoxalurien vor allem in der Leber viel zu viel Oxalsäure produziert, welche später im Urin ausgeschieden werden muss. Für den menschlichen Körper ist Oxalsäure Abfall, wohingegen z. B. für kleine, den Darmtrakt besiedelnde Bakterien (*Oxalobacter*) Oxalat die Hauptenergiequelle ist.

**Tab. 1:** Primäre Hyperoxalurien, Gen und Genprodukt sowie kurze Beschreibung der Klinik und Häufigkeit. UL = Urolithiasis (Harnsteine), NC = Nephrokalzinose (Nierenverkalkung), Ox = Oxalat, LNTx = Leber und Nierentransplantation, iNTx = isolierte Nierentransplantation, HOG = Hydroxy-oxo-Glutarat, DHG = dihydroxy-oxo-Glutarat, 4OHGlu = 4 Hydroxy-oxo-Glutamat, VB<sub>6</sub> = Vitamin B<sub>6</sub>, CNV = chronisches Nierenversagen, CNI = chronische Niereninsuffizienz, Tx = Transplantation

Type	Gene/gene product/Locus	Clinic
<b>PH I</b>	<b>AGXT</b> Alanin Glyoxylat- Aminotransferase ( <i>AGT</i> ) 2q37.3	HÄUFIGSTER TYP (70 – 80 %) Rez. UL und/oder massive NC; Urin/Plasma: Ox + Glykolat; Transplantation: LNTx, iNTx in VB <sub>6</sub> sensiblen Patienten
<b>PH II</b>	<b>GRHPR</b> Glyoxylatreduktase/ Hydroxypyruvat Reduktase ( <i>GRHPR</i> ) 9q11	WENIGER HÄUFIG (< 10 %) Rez. UL, dezente NC; Urin/Plasma: Ox + Glycerinsäure; Transplantation: iNTx, in schweren Fällen auch LNTx
<b>PH III</b>	<b>HOGA1</b> 4-Hydroxy-2-oxo- Glutarataldolase ( <i>HOGA1</i> ) 10q24.2	ANSTEIGENDE ZAHLEN (> 10 %) Rez. UL, NC in ungefähr 10 % Urin/Plasma: Ox + HOG/DHG/4OHGlu CNV in 20 %, CNI auch berichtet, Tx?

## Hyperoxalurie

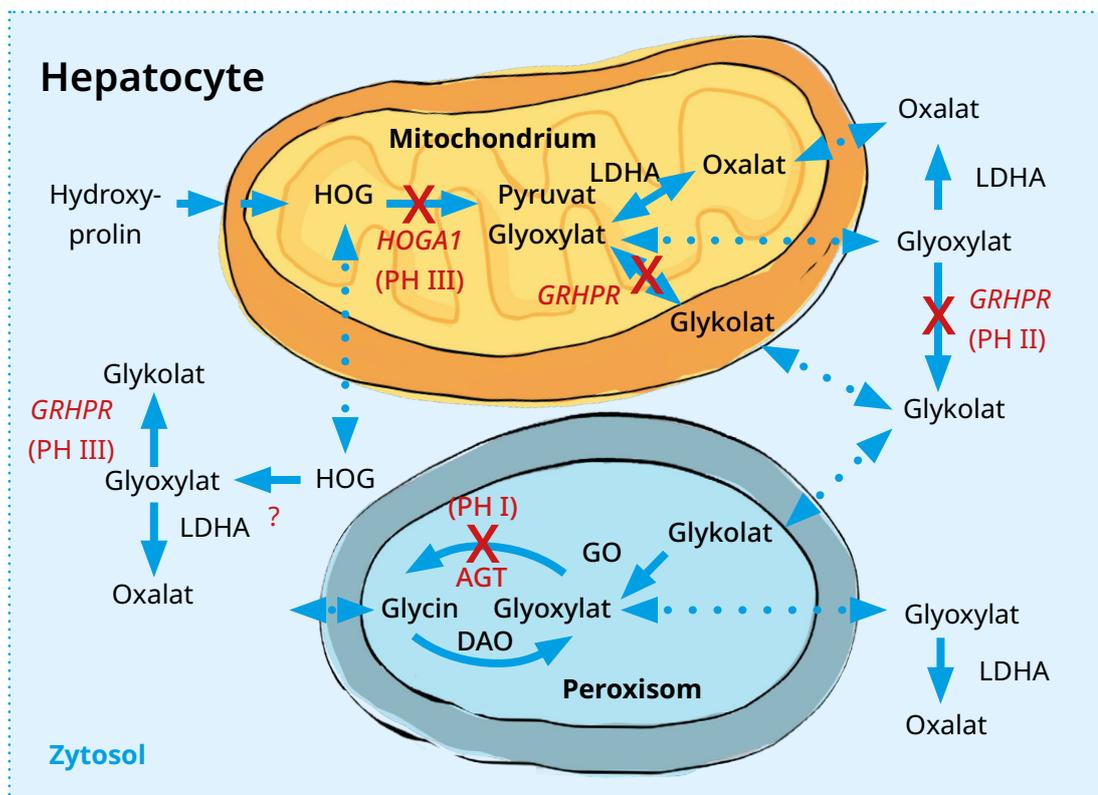


Abb. 3: Hauptreaktionen des Glyoxylatstoffwechsels in menschlichen Leberzellen. Das X zeigt den enzymatischen Defekt bei PH I (Alanin: Glyoxylat-Aminotransferase (AGT), bei der PH II (Glyoxylat-Reduktase/Hydroxypyruvatreduktase (GRHPR) und 4 Hydroxy-2-oxo-Glutaraldolase (HOGA1) bei der PH III an. Glycolat-Oxidase (GO), D-Amino-Oxidase (DAO), Laktatdehydrogenase A (LDHA), DiAminooxidase (DAO) [modifiziert nach Hoppe, Nephrologe 2015].

Hyperoxalurie und eine erhöhte Ausscheidung von Glykolsäure sind bei der PH I durch mangelnde oder fehlende Aktivität bzw. einer falschen Lokalisation des in der Leber normalerweise in den Peroxisomen befindlichen Enzyms Alanin: Glyoxylat-Aminotransferase (AGT, AGXT-Gen auf Chromosom 2q37.3) verursacht (**Enzym** = Eiweiß, welches eine chemische Reaktion antreibt, **Peroxisom** = Mikrokörper in der Leber mit Entgiftungsfunktion).

Eine verminderte Aktivität von Glyoxylat-Reduktase führt bei der PH II zu Hyperoxalurie und erhöhter Urinausscheidung von L-Glycerinsäure (*GRHPR*-Gen auf Chromosom 9p11). Seit 2010 ist eine dritte Form der primären Hyperoxalurie bekannt, diese wird durch einen Defekt im mitochondrialen Hydroxyprolinabbau bedingt (Mitochondrien = Zellkörper, der als der Motor einer Zelle beschrieben werden kann). Hier ist das Enzym 4 Hydroxy-2-oxo-Glutaraldolase (*HOGA1*) Defekt und im Urin findet sich deswegen neben der Hyperoxalurie auch eine erhöhte Ausscheidung von Hydroxy-oxo-Glutarat (HOG) und Dihydroxy-oxo-Glutarat (DHG), sowie von 4Hydroxy-Glutamat.

## Hyperoxalurie

Eine extreme Hyperoxalurie ( $> 1,0 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche}/24 \text{ h}$ , normale Ausscheidung  $< 0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ h}$ ) führt zu einer rezidivierenden Nierensteinbildung und/oder einer fortschreitenden Nierenverkalkung (= Nephrokalzinose oder auch Oxalose genannt) und damit zu einem erhöhten Risiko einer vorzeitigen Nierenschädigung. Bei vielen Patienten mit primärer Hyperoxalurie kommt es zu einer raschen terminalen Niereninsuffizienz (= Nierenversagen) und sie werden dialysepflichtig. Dies gilt insbesondere für Patienten mit PH 1, bei denen das Risiko einer dauerhaften Nierenfunktionsstörung fast 100 % beträgt. Bei PH2 muss nach aktuellen Studien (OxalEurope Registry) davon ausgegangen werden, dass bis zu 50 % aller Patienten eine Nierenfunktionsstörung entwickeln. Bei PH 3 ergaben neuere Registerstudien, dass etwa 20 % der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen und dass es bei Patienten auch zu einem terminalem Nierenversagen kommen kann. Die Oxalatausscheidung im Urin ist bei allen PH-Typen ähnlich, mit einer Ausnahme: Die PH-1-Patienten, die behandelt werden und auf Vitamin-B<sub>6</sub>-Medikamente ansprechen, weisen deutlich niedrigere Werte auf. Auch die Plasmaoxalatspiegel sind bei allen PH-Formen vergleichbar, bei den PH-1-Patienten, die auf die B<sub>6</sub>-Medikation ansprechen, sind sie wiederum niedriger. Für PH3 müssen jedoch noch weitere Langzeit-Follow-up-Daten erhoben werden, da bisher nur wenige erwachsene Patienten bekannt sind und nachverfolgt werden konnten.

Heute geht man davon aus, dass nicht nur die Nierensteine oder die Nephrokalzinose, sondern noch viel mehr die hohe Oxalatkonzentration in den Tubuli (= Nierenkanälchen, der in der Filtereinheit „Glomerulum“ produzierte Primärurin wird hier konzentriert und für den Körper wichtige Stoffe werden wieder zurückresorbiert) selber der Grund für ein schnelles Nierenversagen ist. In den Nieren führt die Aufnahme von Oxalatkristallen ins Nierengewebe zu einer Entzündungsreaktion, an deren Ende eine sogenannte Nierenfibrose, also Vernarbung der Nieren steht. Aber auch invasive Maßnahmen zur Entfernung von Nierensteinen können zum Verlust von Nierenfunktion beitragen. Deswegen sollten nur die Steine entfernt werden, die in der Tat Probleme bereiten und die Steinentfernung sollte mit minimal invasiver Technik erfolgen.

Beim Nierenversagen wird die zu viel produzierte Oxalsäure nicht mehr über die Nieren ausgeschieden und damit steigen der Blutoxalatwert und die Blutsättigung für Calcium-Oxalat (CaOx) dramatisch an. Bei überhöhter Blutsättigung von Calcium-Oxalat lagern sich dann CaOx-Kristalle nicht nur im Nierengewebe, sondern in fast allen Organen, so z. B. im Knochen(-mark), sowie auf der Netzhaut (Auge) ab.

Diese allgemeine Ablagerung von Calcium-Oxalat bezeichnet man als **systemische Oxalose**. Tritt eine zunehmende systemische Oxalose auf, so wird die primäre Hyperoxalurie zur Multiorganerkrankung, die im Weiteren eine hohe Morbidität und Mortalität aufzeigt.

Es muss also eine frühzeitige Diagnose und prompte Therapie erfolgen, um ein frühzeitiges Nierenversagen und eine solche, dann oft tödliche systemische Oxalose zu verhindern. Leider wird die Diagnose aber häufig erst Jahre nach dem Erstsymptom gestellt.

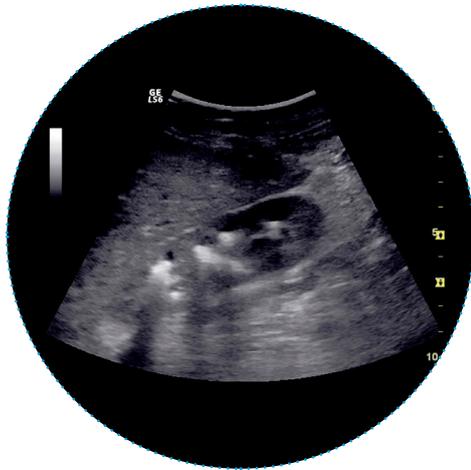
Auch die neuesten Daten aus den beiden großen PH-Registern des Rare Kidney Stone Consortiums in den USA sowie des europäischen Hyperoxaluriekonsortiums (OxalEurope) zeigen, dass mehr als 40 % der Erkrankten erst im endgültigen Nierenversagen oder gar erst nach einer erfolglosen isolierten Nierentransplantation diagnostiziert werden.



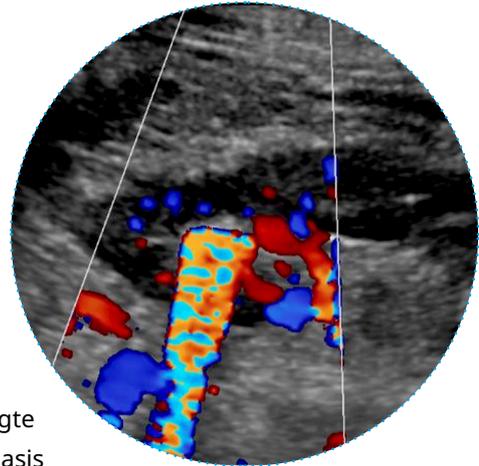
**Abb. 4:** Systemische Oxalose = Ablagerung von Calcium-Oxalat in allen Körperteilen, wie z. B. dem Knochen (hier Schultergelenk sowie doppelbrechenden Kristallen in der Knochenmarkbiopsie), der Niere (doppelbrechende Kristalle im Nierengewebe), als Kalzifikation der Haut oder maximale Ablagerung in der Zahnwurzel sowie auf der Netzhaut und im Herzen.

So sollte schon beim ersten Harnstein, aber auch bei Verdacht auf Nierensteine oder eine Nierenverkalkung im Ultraschall oder CT (Abb. 5) sowie bei Hämaturie (= Blut im Urin) unbedingt auch die Oxalatausscheidung im Urin bestimmt werden. Eine Oxalatbestimmung im Urin sollte auch bei Patienten, die immer wieder mit Verdacht auf einen Harnwegsinfekt mit Antibiose behandelt werden, bei Patienten mit auffälligem Ultraschallbefund oder immer wieder weißen Blutzellen (Leukozyten) im Urin durchgeführt werden. Bei extremer Hyperoxalurie muss dann unbedingt eine weitergehende Diagnostik eingeleitet werden.

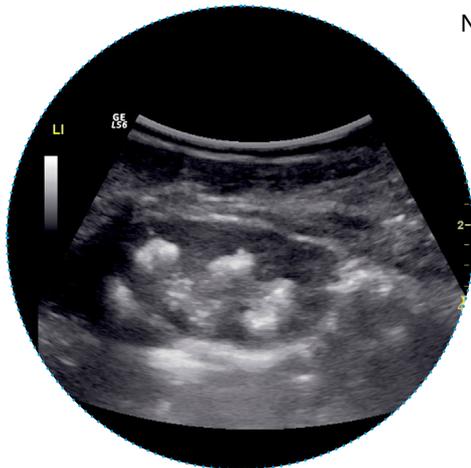
## Hyperoxalurie



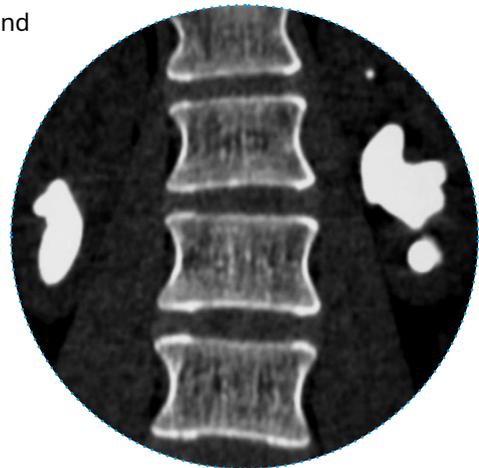
**Abb. 5: a)**  
deutliche Anzahl  
Nierensteine bzw.



**b)** Twinkling sign  
eines großen  
Nierensteins,



**c)** ausgeprägte  
Nephrolithiasis  
und Nephrokal-  
zinose im Ultra-  
schallbild und



**d)** Computertomographie  
(CT) mit Nierenbeckenaus-  
gusssteinen beidseits  
bei Patienten mit PH I.

Die PH I ist eine sehr heterogene, d. h. unterschiedlich verlaufende Erkrankung. Sogar Geschwister mit den gleichen die Erkrankung bedingenden Veränderungen des betroffenen Gens (= Mutationen, Genotyp) können einen komplett unterschiedlichen Krankheitsverlauf (= Phänotyp) haben. Besonders dramatisch kann die frühkindliche Form der Erkrankung verlaufen (= infantile Oxalose), die schon recht bald zum Nierenversagen führen kann. Häufig fällt die Erkrankung aber über eine immer wiederkehrende Nierensteinbildung oder aber bei fortbestehender Ausscheidung von Blut im Urin auf. Nochmals: Es ist ganz extrem wichtig bei jedwedem Steinabgang an eine weitere Abklärung der Ursachen der Steinerkrankung zu denken.

**Ein Nierenstein ist nur das Symptom einer Erkrankung,  
aber nicht die Erkrankung selbst!**

Die Entfernung von symptomatischen Nierensteinen durch den Urologen ist zwar oft einfach, aber trotz allem ist die Ursachenfindung letztlich für den Patienten wichtiger als die Gewissheit, auch der nächste Stein könnte leicht entfernt werden. Die Möglichkeit heutzutage, Steine einfach entfernen zu können, mag zwar auch für die primäre Hyperoxalurie zutreffen, doch ohne Behandlung der Grunderkrankung werden die Steinabgänge schließlich häufiger und geraten zur Qual. Die Nieren werden dann sowohl durch die erhöhte Urinoxalatausscheidung als auch durch die Steinentfernungen geschädigt. Ein weiterer wichtiger Mechanismus der Nierenschädigung ist die dauerhafte Aktivierung einer Inflammationsreaktion (= Entzündungsreaktion) in den Nieren durch die hohe Oxalatkonzentration in den Nierenkanälchen und damit der Aufnahme von Oxalat ins Nierengewebe.

Unbehandelt kann die Erkrankung schnell zum Nierenversagen führen, dies trifft vor allem für Patienten mit PH I und II zu. Allein nur ein deutlicher Flüssigkeitsverlust, z. B. bei Durchfallerkrankung, kann dazu führen, dass die Nierenfunktion sich deutlich verschlechtert. Dies bedeutet z. B., dass Patienten mit PH bei Flüssigkeitsverlusten frühzeitiger als andere Patienten eine Dauertropfinfusion erhalten sollten. Bei Auslandsaufenthalten sollte der Patient eine Bescheinigung mit sich führen, die die Diagnose auflistet und klar beschreibt, wie man sich bei Problemen verhält.

Aber auch unter Behandlung ist man vor frühzeitigem Nierenversagen mit den heute bekannten Behandlungsmodi nicht unbedingt gefeit. Problematisch beim Nierenversagen ist, dass keine Form der Nierenersatztherapie (= Dialyse) adäquate Mengen an Oxalat aus dem Körper entfernt, mehr und mehr Calcium-Oxalatkristalle werden überall im Körper abgelagert und führen zur Multisystemerkrankung systemische Oxalose (= Verkalkungen an allen möglichen Stellen des Körpers) (siehe Abb. 4). Konsequenz daraus: Über eine möglichst frühzeitige Transplantation muss nachgedacht werden. Damit sollen vor allen Dingen die Auswirkungen der systemischen Oxalose minimiert werden. Je länger die Dialysezeit vor Transplantation, desto schlechter der Verlauf auch nach Transplantation (z. B. Transplantat-Nierenversagen bei erneutem Auftreten der Nierenverkalkung im Transplantatorgan).



# 3

## Diagnostik

## 3. Diagnostik

Zur Einleitung einer adäquaten Therapie ist eine möglichst frühzeitige Diagnose der primären Hyperoxalurie notwendig. Zur Diagnostik gehören dabei vor allen Dingen Urin- und Blutuntersuchungen:

### 3.1. Urin- und Blutuntersuchungen

#### 3.1.1. Urin

Die adäquate Abklärung eines Patienten mit Verdacht auf eine primäre Hyperoxalurie erfordert die Analyse der Urinausscheidung von Oxalsäure sowie Glykolsäure bei PH I, L-Glycerinsäure bei Verdacht auf PH II und Hydroxy-oxo-glutarat (HOG) oder Dihydroxyglutarat (DHG) und 4-Hydroxyglutamat (4OHGlu) bei PH III, welche heute routinemäßig mittels Ionenchromatographie/ Massenspektrometrie oder HPLC (High Performance Liquid Chromatography) simultan bestimmt werden können. Oxalat kann aber auch durch eine enzymatische Methode (Oxalatoxidase, Sigma-Kit®) gemessen werden. Die Urin-, oder auch Plasmaprobe muss vor der Analyse mit Salzsäure konserviert worden sein. Eine nachvollziehbare Urinanalyse ist nur so erreichbar – leider wird auf eine Urinkonservierung aber oft verzichtet und so sind Urinergebnisse nicht immer verwertbar.

Auch Spontanurinproben können untersucht werden. Hierbei bestimmt man neben Oxalat auch die Urinkreatininausscheidung und berechnet einen sogenannten Oxalsäure/Kreatininquotienten und vergleicht diesen mit altersentsprechenden Normalwerten (siehe Tabelle 2). Frühgeborene, aber auch termingeborene Kinder haben eher hochnormale und sehr nahrungsabhängige Werte (die Quotienten sind bei Flaschennahrung höher als bei Muttermilch-Ernährung).

Die Analyse von zumindest zwei bis drei 24 h-Sammelurinen auch auf andere steinbildende und steinverhindernde Substanzen (unter verschiedener Ernährung, normale Kost, oxalatarme und oxalatreiche Kost) sollte unbedingt angeschlossen werden. Dies ist notwendig, um eine spätere Therapiekontrolle 1. am Verlauf der Oxalsäureausscheidung und 2. vielleicht auch an der relativen Urinsättigung für Calcium-Oxalat ermesen zu können. Sollte die Oxalat- und die Glykolatausscheidung deutlich größer als 0,5 mmol/24 h normalisiert auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche betragen (> 45 mg/24 h), so ist bei eindeutigem klinischem Verlauf an der Diagnose PH I normalerweise kein Zweifel mehr. Gleiches gilt für PH II und PH III, wenn hohe Glycerinsäure- oder HOG/DHG/4OH-Glu Werte neben der erhöhten Oxalatausscheidung auffallen. Bei etwa 25–30 % der Patienten mit PH I findet sich keine erhöhte Ausscheidung von Glykolsäure. Andere Quellen empfehlen zusätzlich die Glykolsäurekonzentration im Blut zu bestimmen.

## Hyperoxalurie

**Tab. 2:**  
Normalwerte für Urin-Plasma Werte, Urinparameter angegeben als Ausscheidung per 1,73 m<sup>2</sup>/24 h bzw. molare Kreatininquotienten.

<b>Plasma</b>		
Oxalat im Plasma	Alle Altersgruppen	< 6,3 ± 1,1 µmol/l (freies Oxalat)
Glykolat im Plasma	Alle Altersgruppen	< 7,9 ± 2,4 µmol/l
<b>24 h-Sammelurin</b>		
Oxalat im 24 h-Urin	Alle Altersgruppen	< 0,50 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24h < 45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24h
Glykolat im 24 h-Urin	Alle Altersgruppen	< 0,50 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24h < 45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24h
L-Glycerinsäure im 24 h-Urin	Alle Altersgruppen	< 5 µmol/l
Hydroxy-oxo-Glutarat im 24 h-Urin	Alle Altersgruppen	< 10 µmol/1,73 m <sup>2</sup> /24h
<b>Spontanurin (molare Kreatininquotienten):</b>		
Oxalat/Kreatinin	0–6 Monate 7–24 Monate 2–5 Jahre 5–14 Jahre > 14 Jahre	< 325–360 mmol/mol < 132–174 mmol/mol < 98–101 mmol/mol < 70–82 mmol/mol < 40 mmol/mol
Glykolat/Kreatinin	0–6 Monate 7–24 Monate 2–5 Jahre 5–14 Jahre > 14 Jahre	< 363–425 mmol/mol < 245–293 mmol/mol < 191–229 mmol/mol < 166–186 mmol/mol < 99–125 mmol/mol
L-Glycerat/Kreatinin	0–6 Monate 7–24 Monate 2–5 Jahre 5–14 Jahre > 14 Jahre	< 14–205 mmol/mol < 14–205 mmol/mol < 14–205 mmol/mol < 23–138 mmol/mol < 138 mmol/mol
HOG/Kreatinin	Alle Altersgruppen	< 2,5 µmol/mmol

### 3.1.2. Plasma (Blut)

Stets, vor allem aber bei eingeschränkter Nierenfunktion, sollte auch eine Analyse von Oxalat, Glykolat, Glycerinsäure und HOG im Blut (Plasma) durchgeführt werden. Dabei ist die Probenvorbereitung und Konservierung sehr wichtig, da bei falscher Vorbereitung in der Probe rasch neue Oxalsäure z. B. beim Vitamin-C-Abbau entsteht und dann falsch hohe Werte gemessen werden. Dies bedeutet, dass man die abgenommene Blutprobe direkt kühlen muss und dann, wie die Urinproben auch, mit Salzsäure in einem allerdings aufwendigeren Verfahren ansäuert.

Die Messung von Plasmaoxalat erfolgt mittels Ionenchromatographie, per Gaschromatographie oder einer enzymatischen Methode (Oxalatoxidase). Plasma-Glykolat, Glycerinsäure und HOG werden vornehmlich ionenchromatographisch bzw. per Massenspektrometrie bestimmt. Die Normwerte für Plasmaoxalat liegen je nach Literaturstelle und Labormethode zwischen 1–6  $\mu\text{mol/l}$ . Bei der PH I werden Plasmaoxalatwerte von > 10–20  $\mu\text{mol/l}$  bei noch guter Nierenfunktion gemessen. Diese Werte steigen aber schon bei beginnendem Nierenversagen rasch an und erreichen bald eine Höhe, die schon bei gering eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Übersättigung des Blutes für Calcium-Oxalat führt (siehe unten). Patienten im endgültigen Nierenversagen haben Plasmaoxalsäurewerte von > 60–110  $\mu\text{mol/l}$  (freies, nicht proteingebundenes Oxalat), je nachdem wie lange schon eine Nierenersatztherapie (= Dialyse) durchgeführt werden musste. Die totalen (freies und gebundenes Oxalat) Plasmaoxalatwerte liegen meist um 30 % höher.

Bei einem Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen ist die Diagnose der PH mittels Urinanalysen oder aber mittels Messung von Plasmaoxalat nicht immer sicher verwertbar. Der Plasmaoxalatwert ist bei allen Patienten mit terminalem Nierenversagen an der Dialyse erhöht. Auch bei chronischer, aber noch kompensierter Nierenfunktionseinschränkung ist die Oxalsäureausscheidung über die Nieren deutlich vermindert, damit die Urinuntersuchung nicht mehr als valider Parameter einzuordnen. Dies bedeutet aber auch, dass immer weniger Oxalat tagtäglich ausgeschieden wird und damit der Plasmaoxalatwert immer weiter ansteigt. Dabei steigt der Plasmaoxalatwert bei Patienten mit PH überproportional schnell an. Trotzdem sollten, wie schon aufgeführt, immer auch Glykolat, Glycerinsäure bzw. HOG, DHG und 4OHGlu mitbestimmt werden. Allerdings findet sich bei Patienten mit PH II und III kein erhöhter Wert von Glycerinsäure oder aber HOG, DHG und 4OHGlu im Plasma. Oft sind bei diesen Patienten auch die Glykolsäurewerte erhöht.

#### Abb 7: Diagnostischer Kurzalgorithmus bei Hyperoxalurie

##### Urin/Plasma: Oxalat (primär)

- Glykolat
- L-Glycerinsäure
- HOG/DHG/4OHGlu

##### Urin: Oxalat (sekundär)

- $^{13}\text{C}_2$  Oxalatabsorptionstest
- 3 x 24 h-Urine mit unterschiedlicher Ernährung (normal, oxalatarm, oxalatreich)

### 3.1.3. Calcium-Oxalatsättigung in Urin und Blut

In Urin und Blut kann die Sättigung für Calcium-Oxalat ( $\beta_{\text{CaOx}}$ ) berechnet werden und ist so ein weiterer Kontrollparameter bei Patienten mit normaler, aber auch mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Abschätzung des Risikos von CaOx-Kristallbildung (Urin) bzw. von solchen Ablagerungen in Organen und Geweben ist damit möglich. Die Berechnung der CaOx-Sättigung erfolgt mittels eines Computerprogramms und ist bei Absolutwerten  $> 1$  im Blut bzw. alters- und geschlechtsspezifischen Werten im Urin erhöht. Die Berechnung der Urinsättigung dient vornehmlich zur besseren Therapieeinstellung, aber bei PH Patienten wird sie im Urin oft falsch niedrig gemessen, da die Calciumwerte im Urin eher niedrig sind.

Schon bei einer noch milden Nierenfunktionseinschränkung kann die Sättigung für Calcium-Oxalat im Blut bei PH I-Patienten gesteigert sein. Dies bedeutet konkret, dass schon im frühen Verlauf der eingeschränkten Nierenfunktion bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie überall im Körper Calciumoxalatkristalle abgelagert werden können und sich damit eine **systemische Oxalose** ausbildet. Dies ist natürlich unbedingt zu vermeiden und macht einmal mehr deutlich, dass eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung von großer Wichtigkeit sind. Offensichtlicher werden die Probleme der systemischen Ablagerung beim endgültigen Nierenversagen. Hier findet sich dann z. B. ein extrem hoher Knochen-CaOx-Gehalt von 14,8–907  $\mu\text{mol}$  Oxalat pro g Knochen, im Vergleich zu nur  $5,1 \pm 3,6$   $\mu\text{mol}$  Oxalat pro g Knochen bei Patienten, die wegen einer anderen Erkrankung dialysepflichtig werden.

Eine nicht invasive Bildgebung sollte heute das Mittel der Wahl sein, um frühzeitig im Verlauf eine systemische Oxalatablagerung erkennen zu können. Hierzu bieten sich spezielle Echokardiographieuntersuchungen (= Speckle-Echokardiographie, die Flexibilität des Herzmuskels wird in verschiedenen Ebenen untersucht) sowie radiologische Maßnahmen, wie z. B. ein Knochen-MR, an. Hier kann man frühzeitig schon eine Veränderung der trabekulären Knochenstruktur erkennen. Erst später werden Veränderungen auch in konventionellen radiologischen Untersuchungen erkennbar, die meist am Handröntgenbild dokumentiert werden.

## 3.2. Leberbiopsie

Früher stand neben den Urin- und Plasmaanalysen auch die Diagnosesicherung mittels Leberbiopsie im Vordergrund. Heute wird primär eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Bei der Leberbiopsie erfolgt eine Bestimmung der Aktivität von AGT (PH I), *GRHPR* (PH II) oder HOGA (PH III) in der Leberzelle. Die Bestimmung der AGT-Aktivität kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Es werden jeweils nicht mehr als 2 mg Gewebe für eine adäquate Bestimmung benötigt. Selbst bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann somit eine PH sicher diagnostiziert werden. Wegen der vielen unterschiedlichen Ausprägungen der primären Hyperoxalurie Typ I kann durch eine Bestimmung der AGT-Aktivität nicht zwischen wirklichen Krankheitsträgern und Patienten

unterschieden werden. Somit wurde, vor allem bei einer nur marginal erniedrigten AGT-Aktivität, immer die Verteilung des Enzyms in den einzelnen Bestandteilen der Leberzelle (Peroxisom/Mitochondrium) untersucht. Dies war wichtig, da die AGT-Aktivität auch bei anderen Lebererkrankungen, wie z. B. bei einer Leberzirrhose, deutlich vermindert sein kann. Das immunreaktive AGT-Eiweiß konnte schließlich noch zur letzten Spezifizierung der Diagnose mittels Western-Blot bestimmt werden.

### 3.3. Genetische Diagnose der PH

Eine klinische und biochemische Diagnose der PH1-3 erfordert immer die Bestätigung durch einen eindeutigen Test, der heute vorzugsweise durch gezielte oder schrittweise Mutationsanalyse der drei verursachenden Gene *AGXT*, *GRHPR* und *HOGA1* erfolgt. Gentests könnten als aktueller Goldstandard für die Diagnose angesehen werden, da sie eine schnelle und zuverlässige Unterscheidung des genauen PH-Typs ermöglichen. Genaue Genotypinformationen sind auch wichtig, da einige Mutationen im *AGXT*-Gen eher auf ein bestimmtes Medikament (z. B. eine Vitamin-B<sub>6</sub>-Behandlung) ansprechen und mit einem besseren langfristigen Nierenüberleben korrelieren. Darüber hinaus werden Genotypdaten mit den Ansätzen der personalisierten Medizin in Zukunft noch wichtiger. Dies gilt insbesondere, da nun neue, aber sehr teure Behandlungsmöglichkeiten (derzeit nur für PH 1) zur Verfügung stehen (siehe Behandlung).

### 3.4. Pränatale Diagnose

Eine pränatale (= vorgeburtliche) Diagnose, vor allen Dingen bei Vorerkrankung in der Familie, erscheint besonders in den Fällen der schweren Neugeborenen-Oxalose von großer Bedeutung. Eine Bestimmung von Oxalsäure im Fruchtwasser ist dabei kein adäquater Parameter zur vorgeburtlichen Diagnostik. Man kann zwar alle Substanzen messen, die auch im Urin zur Diagnostik wichtig sind, doch scheint die mütterliche AGT für den Oxalsäurestoffwechsel des Kindes eine große Rolle zu spielen und damit werden falsch niedrige Oxalatwerte im Fruchtwasser gemessen.

Da die AGT (PH I) nur in den Leberzellen und nicht z. B. in anderen Gewebezellen oder weißen Blutzellen oder Leukozyten zu finden ist, müsste eine Leberbiopsie durchgeführt werden, will man die AGT-Aktivität des Kindes messen. Dies bedeutet ein nicht unerhebliches Risiko für Mutter und Kind. Eine signifikante AGT-Aktivität ist auch erst ab der 14. Schwangerschaftswoche nachweisbar, schon ab der 9. Schwangerschaftswoche ließe sich immunelektronisch AGT nachweisen. Die Werte bleiben auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft deutlich unter den bereits zitierten Normalwerten, dies möglicherweise, weil die Peroxisomen der Leberzellen noch sehr klein sind. Eine kindliche Leberbiopsie im Mutterleib wird durch „technische“ Probleme limitiert. So ist es erst ab der 16. Schwangerschaftswoche möglich, genügend und vor allen Dingen relativ risikoarm Material zu gewinnen. Eine erfolgreiche Bestimmung der AGT-Aktivität nach kindlicher Leberbiopsie und darauf aufbauend eine immunelektronenmikroskopische Diagnostik

## Hyperoxalurie

wurde zwar einige Male durchgeführt und auch publiziert, aber ein solches Vorgehen kann im weiteren Verlauf zu nicht gewollten Komplikationen führen (z. B. einer Fehlgeburt).

Eine frühzeitigere Diagnose ist durch eine DNA-Analyse nach Chorionzottenbiopsie möglich (Entnahme von Fruchthöhlezellen), oder durch die Gewinnung von zellfreier DNA (mütterliche Blutabnahme) vor allem dann, wenn schon kranke Familienmitglieder beschrieben sind.

Nach einer vorgeburtlichen Diagnosestellung muss die darauf aufbauende genetische Beratung der Eltern unbedingt die Unterschiedlichkeit des Krankheitsverlaufs mit in Betracht ziehen. Selbst bei identischen Mutationen des *AGXT*-Gens bei Geschwistern kann es zu gänzlich unterschiedlichen Krankheitsausprägungen kommen. Beispielhaft seien zwei Geschwister erwähnt, wo beim Indexfall die Diagnose PH I durch typischerweise erhöhte Ausscheidungsparameter sowie damals durch eine Leberbiopsie gestellt wurde. Klinisch fand sich, aufbauend auf einer ausgeprägten Nierenverkalkung, eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion. Die Schwester des Patienten blieb, bei nur wenig erhöhter Oxalsäureausscheidung, klinisch unauffällig. Beide Patienten sind aber genotypisch identisch, d. h. homozygot (= je eine Mutation auf beiden Chromosomen) sowohl für die c.508A>C-Mutation als auch für den C154T-Polymorphismus. Die genetische Beratung vieler Familien dürfte aufbauend auf solchen Erkenntnissen sehr schwierig sein, denn eine genaue Vorhersage des Krankheitsverlaufs ist sicher nicht möglich. Somit stellt sich die Frage, ob eine vorgeburtliche Untersuchung überhaupt einen Sinn macht, wenn trotz allem keine sichere Aussage über den Verlauf der Erkrankung nach der Geburt möglich ist. Zudem sollte nun auch bedacht werden, dass die Erkrankung deutlich besser behandelbar ist.

Ein Fall von PH innerhalb einer Familie sollte auch immer die Abklärung aller anderen Familienmitglieder nach sich ziehen. Dies gilt nicht nur für die Geschwister, sondern auch für die Eltern und Großeltern. Manchmal kann es zu einer vertikalen (pseudodominanten) Vererbung kommen, so dass die Elterngeneration mit betroffen ist. Für alle Betroffenen gilt der Grundsatz, je früher die Diagnose gestellt wurde, desto besser die Chance durch eine adäquate Behandlung die Verschlimmerung der Erkrankung zu hemmen.

# 4

## Behandlung

## 4. Behandlung

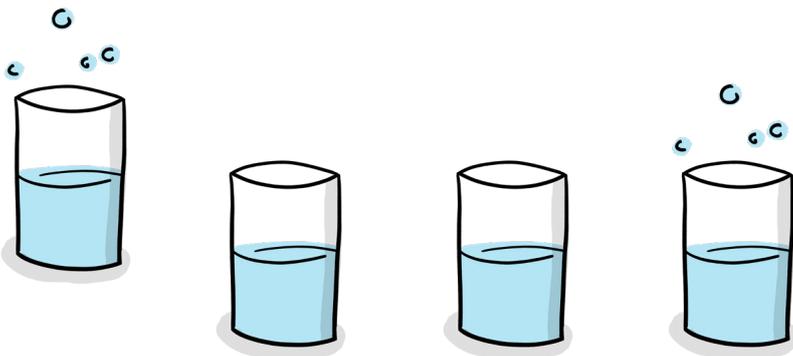
### 4.1. Metaphylaxe

#### 4.1.1. Allgemeines

Eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von  $> 2-3 \text{ l/m}^2$  Körperoberfläche pro Tag ist ein erster wichtiger Parameter, um die Löslichkeit von Calcium-Oxalat im Urin durch Harnverdünnung zu verbessern. Gerade auf eine solch einfache, aber wirkungsvolle Maßnahme ist besonders zu achten, da erfahrungsgemäß die meisten Patienten nicht gewohnt sind, eine solche Flüssigkeitsmenge täglich zu trinken.

Bei kleinen Patienten sollte durchaus auch an die Anlage einer dauerhaften Magensonde (PEG) gedacht werden, um nachts kontinuierlich Flüssigkeit zu geben. Bei hohem Fieber, bei Durchfallerkrankungen oder aber Flüssigkeitsverlust anderer Ursache muss prompt eine Dauertropfinfusion angelegt und der Patient einem Arzt vorgestellt werden! Dazu sollte der Patient eine Bescheinigung mit Diagnose und Angabe des behandelnden Arztes für Rückfragen immer bei sich tragen.

**VIEL TRINKEN IST EIN MUSS!**



Jede weitere konservative therapeutische Maßnahme hat keinen Zweck, wenn nicht für eine adäquate, regelmäßige Flüssigkeitszufuhr gesorgt ist!

Abb. 8: Regelmäßige Flüssigkeitszufuhr über den ganzen Tag verteilt ist unbedingt notwendig.

## Hyperoxalurie

**Tab. 3:** Oxalsäuregehalt von Nahrungsmitteln. Modifiziert nach Hesse A, Bach D (1982) Harnsteine, Pathobiochemie und klinischchemische Diagnostik. Thieme, Stuttgart. pp 213 – 216 und Siener R et al (2003) Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*; 63(3):1037 – 43.

<b>Nahrungsmittel</b>	<b>Oxalsäuregehalt mg/100 g</b>		<b>Oxalsäuregehalt mg/100 g</b>
<b>Früchte</b>		<b>Brot</b>	
Bananen	0,7	Roggenbrot	0,9
Äpfel	1,5	Weißbrot	4,9–8,6
Orangen	6,2	<b>Süßigkeiten</b>	
Erdbeeren	15,8	Marmelade	4,5–10,8
Stachelbeeren	19,3	Kakaopulver	623
<b>Gemüse</b>		<b>Getränke</b>	
Spargel (gekocht)	1,7	Kaffee	1,0
Süßkartoffeln	280–570	Kaffeepulver	57–230
Bohnen (frisch)	43,7	Bier	1,7
R. Beete (gekocht)	96,8–121	Wein	3,1
Spinat (gekocht)	356–780	Tee (2 Min.)	7,0–10,8
Rhabarber	537	Teeblätter	375–1450

Besondere diätetische Regeln sind nicht einzuhalten, einzig stark oxalsäurehaltige Nahrungsmittel wie z. B. Spinat oder Rhabarber sollten vermieden werden (Tabelle 3). Die Aufnahme von Oxalat aus der Nahrung ist bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie noch niedriger als bei Gesunden. Dies bedeutet, dass der Anteil an aus der Nahrung aufgenommener Oxalsäure im Urin geringer ist.

## Hyperoxalurie

Wenn man den Patienten neben all den anderen Maßnahmen auch noch eine ganz restriktive Diät empfiehlt, wird man schnell feststellen, dass die Mitarbeit bei den wirklich wichtigen therapeutischen Interventionen nicht mehr die beste ist. Zwar wurde vor kurzem doch ein gewisser Einfluss der Ernährung auf die Höhe der Oxalatausscheidung publiziert, trotzdem verzichten wir auf eine ausführliche Diätberatung, weisen nur auf einige wenige stark oxalathaltige Nahrungsmittel hin.

Die regelmäßige Einnahme von großen Mengen an Vitamin C als einem der wichtigen Vorläufer von Oxalat sollte vermieden werden. Hier sind viele Fälle von sekundärer Hyperoxalurie beschrieben, die sogar zu maximalen Ablagerungen von CaOx in Haut und anderen Geweben geführt haben. Bei Cystinurie, einer anderen angeborenen Steinerkrankung, wurde Vitamin C therapeutisch verabreicht. In vielen Fällen wurde dabei eine Hyperoxalurie induziert, die durchaus problematisch sein konnte.

Durch die Einschränkung der Kochsalzzufuhr kann die Oxalataufnahme reduziert werden, Gleiches wird durch eine mäßig vermehrte Zufuhr von Calcium erreicht, da Calcium im Darm Oxalsäure bindet, und diese CaOx-Komplexe schließlich mit dem Stuhlgang ausgeschieden und nicht in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Eine übermäßige Calciumzufuhr ist aber trotzdem nicht zu empfehlen, da bei der primären Hyperoxalurie Oxalat vornehmlich in der Leber produziert und nicht vermehrt über den Darm aufgenommen wird. Nochmals sei erwähnt, dass eigentlich keine spezifischen diätetischen Maßregeln empfohlen werden können.

Die medikamentöse Therapie der primären Hyperoxalurie basiert auf mehreren Grundpfeilern, die je nach behandelndem Zentrum unterschiedlich verknüpft werden:

### 4.1.2. Pyridoxin = Vitamin B<sub>6</sub>

Alanin:Glyoxylat-Aminotransferase (PH I) braucht Vitamin B<sub>6</sub> als Ko-Enzym. Die tägliche Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> führt bei manchen Patienten (hier vor allen Dingen die Patienten, bei denen die AGT im falschen Leberzellbestandteil liegt) zu einer Reduktion, manchmal sogar zu einer vollständigen Normalisierung der Oxalsäureausscheidung. Da sogar nur eine ganz geringe Reduktion der Ausscheidung eine deutliche Verbesserung, d. h. Verminderung der relativen Urinübersättigung für Calcium-Oxalat im Urin darstellt, sollte bei jedem Patienten ein Therapieversuch mit 5 – 20 mg Pyridoxin/kg Körpergewicht pro Tag begonnen werden. Bei manchen Patienten reichen ganz geringe Mengen aus (20 mg), um einen Effekt auf die Oxalsäureausscheidung zu erreichen, bei anderen muss eine maximale Dosierung angestrebt werden.

Ein Therapieversuch beinhaltet eine initiale Dosis von 5 mg/kgKG/d in zwei Einzeldosen, gefolgt von einer Urinanalyse etwa 3 – 4 Wochen nach Beginn der Medikation. Dadurch kann ein eventueller Therapieerfolg durch die Messung der Oxalsäureausscheidung

## Hyperoxalurie

belegt werden und bei noch nicht zufrieden stellender Senkung der Ausscheidung die Dosis weiter in 5 mg/kgKG/d-Schritten angepasst werden. Sollte auch unter der höchsten Dosierung keine Senkung der Ausscheidung nach 6 – 12 Monaten zu erkennen sein, so sollte man die Therapie beenden, um die Mitarbeit der Patienten im Hinblick auf weitere Behandlungsmaßnahmen zu verbessern.

Bekannte Nebenwirkungen der B<sub>6</sub>-Hochdosistherapie sind Parästhesien (= Kribbeln) in Händen und Füßen und eine ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit. Auch von gesteigerter Unruhe wurde bei Kindern berichtet. Zur Therapiekontrolle können Serum-Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel bestimmt werden, die deutlich oberhalb des eigentlichen Normbereichs liegen sollten, um eine Wirkung auf die Oxalatausscheidung erzielen zu können!

### 4.1.3. Alkalicitratmedikation

Ziel der Therapie mit Alkalicitrat ist es, die Urinsättigung für Calcium-Oxalat zu reduzieren. Citrat bildet mit Calcium lösliche Komplexe, damit steht weniger Calcium zur Bindung an Oxalat zur Verfügung und der Urin ist weniger übersättigt. Citrat wird in der Leber zu Bikarbonat umgewandelt und führt so zu einer alkalotischen Stoffwechsellage (höherer Blut- und Urin-pH-Wert), bei der mehr Citrat im Urin ausgeschieden wird, da weniger Citrat gebraucht und somit auch nicht mehr von der Niere rückresorbiert wird. Die Komplexbildung von Calcium und Citrat wird zudem im höheren pH-Bereich begünstigt, es steht dadurch weniger Calcium für die Verbindung mit Oxalat zur Verfügung.

In einer Pilotstudie und einer Langzeituntersuchung bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie unter Alkalicitrattherapie wurden mit dieser Medikation eine Stabilisierung der Nierenfunktion, eine Reduktion der Steinabgangsrate und/oder eine geringere Ausprägung der Nierenverkalkung erzielt. Die Dosierung der Alkalicitrate beträgt 0,1 – 0,15 g/kg Körpergewicht pro Tag (0,3 – 0,5 mmol/kg) eines Natrium- oder Kalium-(Natrium)citrat-haltigen Präparates. Bei den meisten Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren gut mitgearbeitet hatten, blieb vor allen Dingen die Nierenfunktion stabil oder verbesserte sich gar.

Die besten Kontrollparameter für die weniger gute Mitarbeit von Patienten sind schließlich die Klinik (starker Anstieg der Steinabgangsrate), die nicht der Medikation entsprechende Urincitratausscheidung, bzw. ein saurer Urin-pH-Wert. Eine gute Therapiekontrolle ist also möglich!

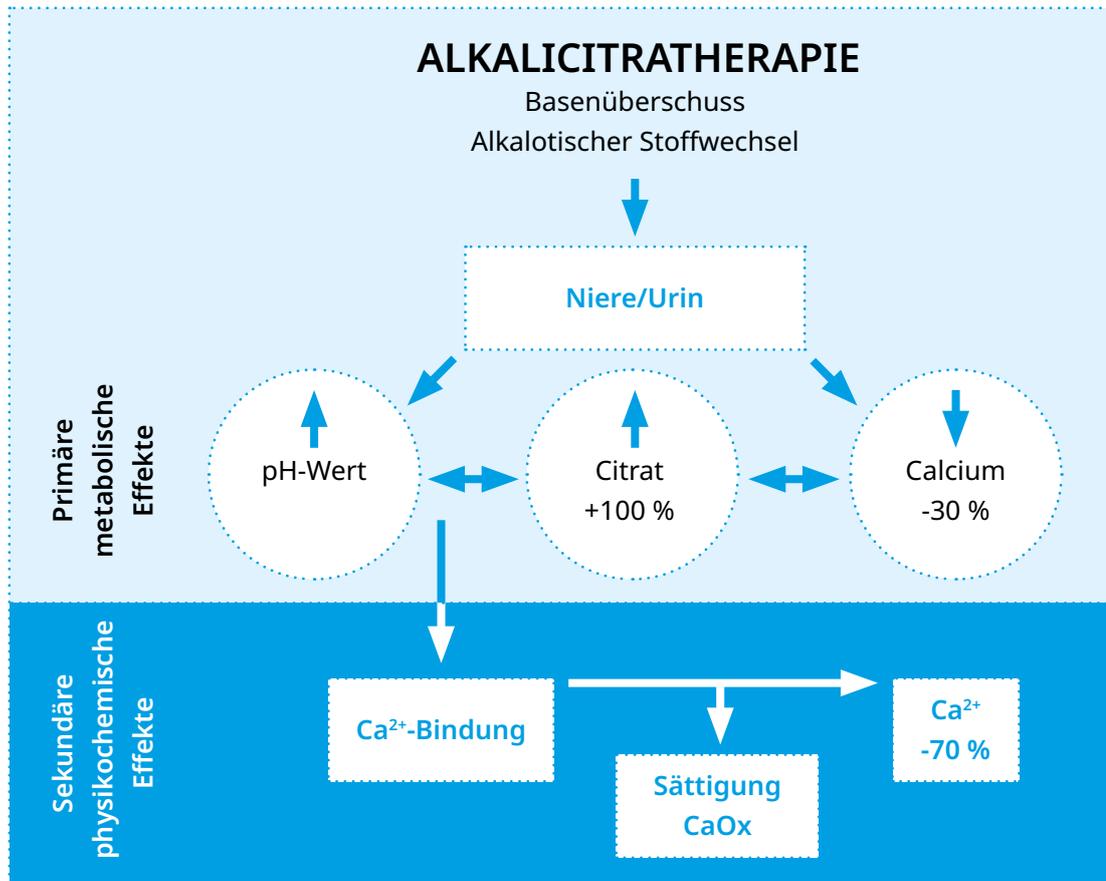


Abb 9: Wirkschema der Alkalicitratmedikation.

#### 4.1.4. Weitere Inhibitoren der Calcium-Oxalat-Kristallisation

Auch Orthophosphat ist in der Wirkung dem Alkalicitrat vergleichbar. Die Gabe von Magnesium wird außerdem empfohlen. Beide Substanzen führen zur guten Hemmung der Calcium-Oxalat-Kristallisation. Ein günstiger Effekt von Magnesium auf die CaOx-Urinsättigung z. B. bei Patienten mit immer wiederkehrenden Nierensteinabgängen ist beschrieben worden. Allerdings fanden sich bisher nur wenige Berichte über den Langzeitverlauf bei Patienten mit PH unter Orthophosphatmedikation.

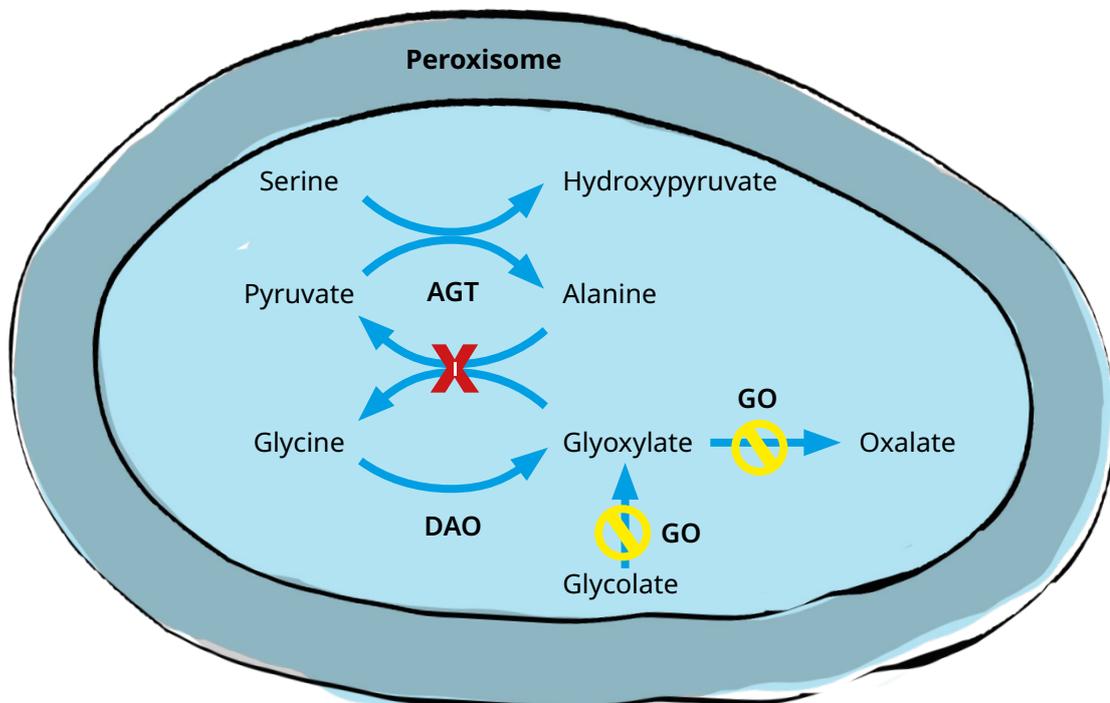
#### 4.1.5. Zukünftige Therapieformen

Ein neuer Therapieansatz sind RNA-Interferenz-Therapeutika (RNAi). Dieser Ansatz funktioniert auf der Ebene der Übersetzung von Messenger-RNA (mRNA). Synthetische kleine doppelsträngige RNA-Moleküle (small interfering RNA, siRNA) binden an einen zytoplasmatischen Proteinkomplex (RNA-induzierter Silencing-Komplex, RISC), der die Ziel-mRNA hochspezifisch abbaut und so die Translation (Übersetzung) in das entsprechende Protein verhindert. Dies führt dazu, dass falsche Informationen an der Stelle platziert werden, an der normalerweise ein Enzym produziert wird, das am Oxalatstoff-

## Hyperoxalurie

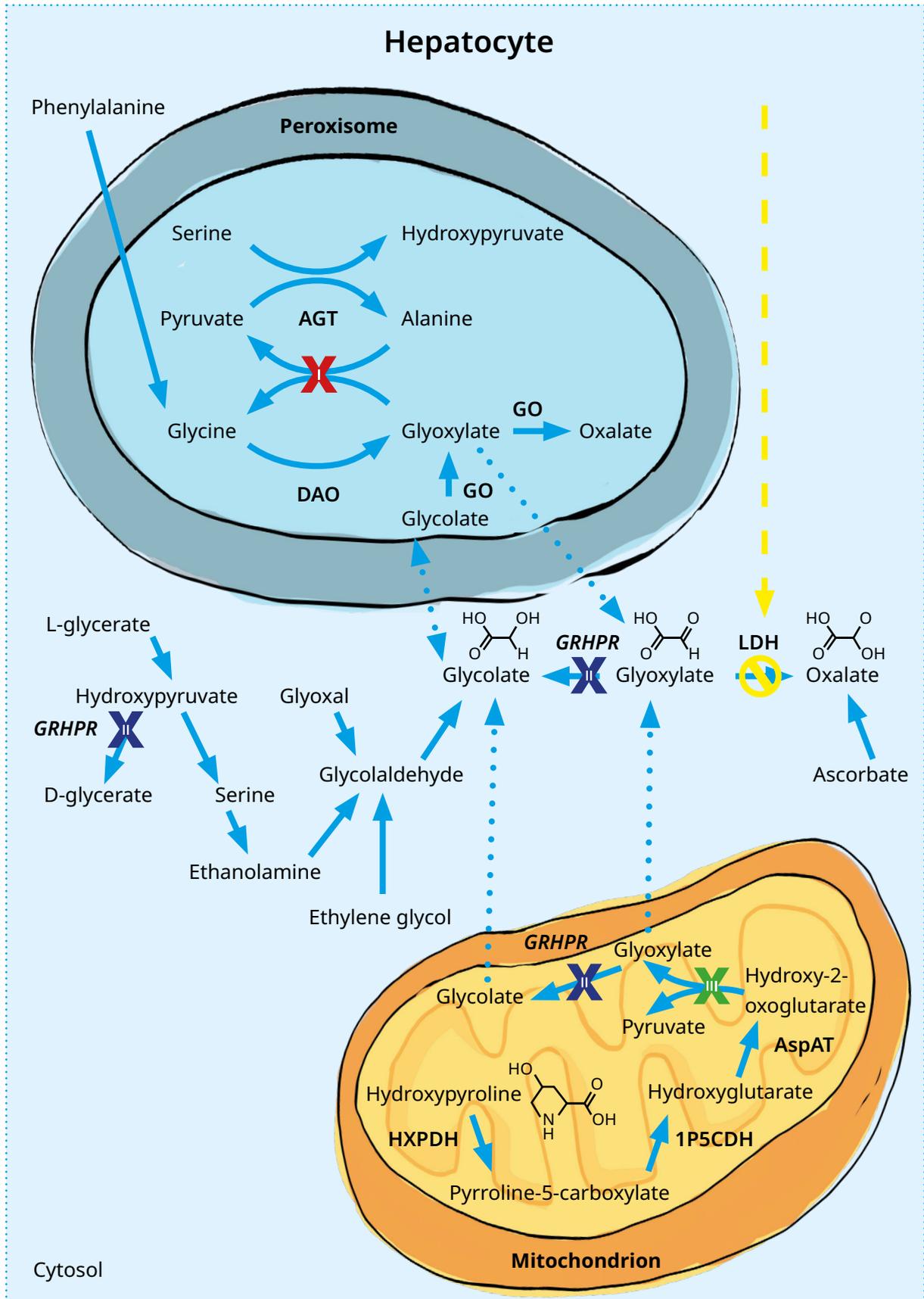
wechsel beteiligt ist (in der Leber). Wird dieses nicht produziert, kann die Oxalatproduktion in der Leber deutlich reduziert oder sogar ganz blockiert werden. Mit anderen, einfachen Worten: Das RNAi-Medikament blockiert vorübergehend ein spezifisches Enzym des Glyoxylat-/Oxalatstoffwechsels, was die endogene Oxalatproduktion und damit entweder die Oxalatausscheidung im Urin (bei stabiler Nierenfunktion) oder Plasma-(Blut-)Oxalat bei Dialysepatienten reduziert. Ein erstes RNAi-Medikament, Oxlumo® (Lumasiran, Alnylam Pharmaceuticals, USA), ist nun zugelassen und kann seit Januar 2021 verschrieben werden.

Oxlumo® zielt auf die mRNA der Glykolatoxidase (GO) ab und verhindert so deren Translation bei Patienten mit PH 1. Dadurch wird die Produktion von Glyoxylat (also der Vorstufe von Oxalat) und damit auch die Oxalatproduktion reduziert. Durch die subkutane Verabreichung von Oxlumo® konnten bei gesunden Probanden etwa 80 % der entsprechenden mRNA ohne relevante Nebenwirkungen blockiert werden. Bei PH1-Patienten war die Oxalatausscheidung im Urin um durchschnittlich 68 % reduziert. Aufgrund des therapeutischen Mechanismus kam es bei den Patienten zu einer Erhöhung der Glykolatausscheidung im Urin bzw. der Blutglykolatkonzentration, es gilt jedoch derzeit als harmloser Stoff für den Körper. Derzeit kann in Ländern, in denen Oxlumo® noch keine endgültige Zulassung durch medizinische Behörden erhalten hat, eine Behandlung bei Alnylam beantragt werden.



Ein weiteres RNAi-Medikament, Nedosiran® (Dicerna Pharmaceuticals, USA, eine Tochtergesellschaft von NovoNordisk), blockiert den letzten Schritt der Oxalatproduktion, die Übersetzung der leberspezifischen Laktatdehydrogenase A (LDHA), und verhindert so die Umwandlung von Glyoxylat in Oxalat in allen drei PH-Typen. Auch dieses Medikament ist

# Hyperoxalurie



## Hyperoxalurie

jetzt für die Behandlung der PH1 zugelassen (Rivfloza®). In der Zulassungsstudie wurde eine signifikante Reduktion der Oxalatausscheidung im Urin, vergleichbar mit der von Ox-lumo®, bei Patienten mit PH 1 festgestellt, bei Patienten mit PH 2 gab es jedoch kein eindeutiges Ergebnis. Der Grund dafür muss weiter untersucht werden. Die Ergebnisse einer Pilotstudie an PH-3-Patienten zeigen einen Rückgang der Oxalatausscheidung im Urin, dies wird aktuell in einer weiterführenden Studie untersucht.

Natürlich ist es sinnvoll, darüber zu diskutieren, ob jeder PH-1-Patient mit RNAi-Medikamenten behandelt werden sollte. Es gibt grundsätzliche Hinweise darauf, dass der vollständig ansprechbare, mit Vitamin B<sub>6</sub> behandelte PH 1-Patient keiner weiteren Behandlung bedarf, zumindest nicht bei stabiler Nierenfunktion. Für solche Patienten, die nur teilweise ansprechen oder sich die Oxalatausscheidung im Urin nicht verändert, ist eine individuelle Beurteilung erforderlich. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und Dialysepatienten kann auch eine Vitamin-B<sub>6</sub>-Empfindlichkeit festgestellt werden (niedrigere Oxalat- und Glykolatspiegel im Blut), sodass sie bei ansprechbaren Patienten möglicherweise auch keine RNAi-Medikamente benötigen. In allen anderen Fällen sollte jedoch schnellstmöglich mit der Behandlung mit RNAi begonnen werden. Hier müssen wir jedoch bei der Interpretation der Daten vorsichtig sein. Plasma-(Blut-)Oxalat ist bei Dialysepatienten mit systemischen Oxalatablagerungen möglicherweise nicht der beste Parameter für das Ansprechen auf die Behandlung, da es aufgrund der Auflösung des systemisch abgelagerten Oxalats erhöht bleiben kann. Daher sollten auch bildgebende Verfahren durchgeführt werden, um eine Besserung der Situation zu beurteilen und abschließend zu entscheiden, ob eine Lebertransplantation vermieden werden kann, da RNAi (bzw. Vitamin B<sub>6</sub>) ausreichend wirkt.

Die durch die CaOx-Kristalle hervorgerufene chronische Entzündung der Niere ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung. So wurde kürzlich entdeckt, dass ein wichtiger Bestandteil im Inflammationsprozess das „Inflammasom“ ist. Dies ist ein Proteinkomplex aus dem Zytosol der Makrophagen, welcher nach Aktivierung sezerniert wird und das Enzym Caspase-1 aktiviert. Dies wiederum aktiviert die Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-18. Hierdurch werden weitere Makrophagen und Lymphozyten angelockt, die den Entzündungsprozess unterhalten, zur Bildung von Granulomen und schließlich zur Nierenfibrose führen. Übersetzt bedeutet dies, dass Oxalatkristalle, die in das Nierengewebe aufgenommen werden, einen Entzündungsprozess in Gang setzen, der dann im weiteren Verlauf, es kommen ja immer mehr Kristalle nach, zu einer chronischen Entzündung und damit zur Vernarbung der Nieren führt.

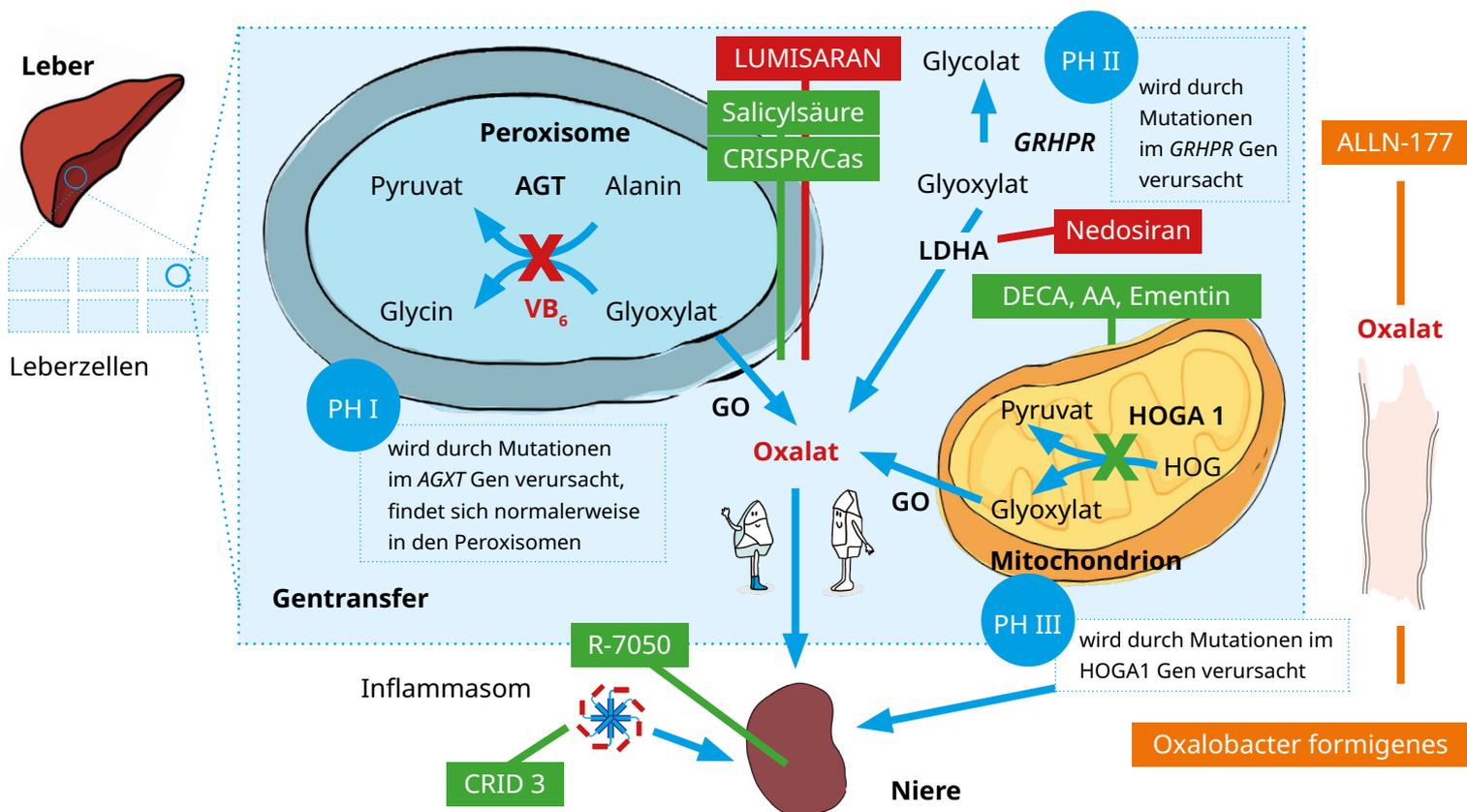
Bei Mäusen, die aufgrund einer oxalatreichen Ernährung eine Nierenvernarbung entwickelten, konnte *CRID-3*, eine Substanz, die diese Entzündungsreaktion unterdrückt, das Fortschreiten der Vernarbung deutlich verlangsamen.

Bevor die CaOx-Kristalle in das Nierengewebe eindringen können, binden sie an die Oberfläche der kleinen Nierenkanälchen. Hierfür scheint der TNF-Rezeptor mit verantwortlich

## Hyperoxalurie

zu sein, auch, weil Tiere ohne diesen Rezeptor (double knock out Tiere) keine CaOx-Ab-lagerungen entwickeln. Der TNF-Rezeptor-Blockierer R-7050 konnte im Mausmodell den Fortschritt der Nephrokalzinose und somit auch der Nierenvernarbung verzögern.

Als kurativer Ansatz wird derzeit eine Gentherapie oder aber die neue *CRISPR/Cas* Methode untersucht. Bei der Gentherapie mit *SVac*-Vektoren, ein rekombinanter Vektor des Makaken-Polyoma-Virus SV40, wird eine gesunde Information des betreffenden Gens in die Leber transportiert. Dies ist sicher für den Menschen, da sich der Virus nicht vermehren kann und keine Immunantwort hervorruft. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass intravenös applizierter SVac zu einer Expression des gewünschten Gens in der Leber führte. Da die betreffenden Gene der PH mehr oder minder leberspezifisch sind, könnte dies tatsächlich ein kurativer Ansatz für diese Patienten sein. Bei der *CRISPR/Cas*-Methode wird einmalig eine defekte Information durch eine gesunde ersetzt (Abbildung 10, modifiziert aus Weigert et al, Expert Opinion in Emerging Drugs, Volume 23, Issue 4, 2018).



**Abb. 10:** Überblick über die zugrunde liegenden Pathomechanismen von PH I – III und schematische Darstellung möglicher neuer Therapeutika für die primären Hyperoxalurien. Die PH I resultiert aus einer Mutation des *AGXT*-Gens (kodierend für Alanin: Glyoxylataminotransferase, AGT), PH II aus einer Mutation im *GRHPR*-Gen (für Glyoxylatreduktase/Hydroxypyruvatreduktase) und PH III aus einer Mutation im *HOGA1*-Gen (4-Hydroxy-2-oxoglutarat Aldolase 1). Jeder Subtyp führt zu einer Akkumulation von Oxalat, die über die Nieren ausgeschieden werden muss. Mögliche Behandlungsalternativen (rot: etablierte Therapie, hier B<sub>6</sub>), orange: Behandlung bereits in der klinischen Studie,

## Hyperoxalurie

grün: zukünftige Behandlungsoption): 1) Lumisaran, ein RNAi-Medikament, unterdrückt die Glykoxalat-Oxidase (GO), es wird weniger Oxalat produziert, 2) Nedosiran, ein weiteres RNAi-Medikament, gerichtet gegen die leberspezifische Laktatdehydrogenase A (LDHA), was ebenfalls zu einer verringerten Oxalatproduktion führt, 3) ALLN-177 ist eine rekombinante mikrobielle enzymatische Oxalat-decarboxylase, die Oxalat im Darm abbaut, Verringerung der Aufnahme von Oxalat im Darm, 4) O. formigenes ist ein anaerobes Bakterium, bei dem Oxalat als einzige Kohlenstoffquelle verwendet wird; es wird oral angewendet, um das Oxalat im Darm abzubauen und einen Darm-Oxalat-Transporter zu aktivieren, was zu einer aktiven Sekretion von Plasmaoxalat in das Darmlumen führt, 5) CRID-3 hemmt den NLRP3-Inflammasom-Weg, der für die Entwicklung der Nierenfibrose wesentlich ist, wodurch dieser Prozess begrenzt wird, 6) R-7050, ein TNF-Rezeptorblocker, verhindert die Anhaftung von Calcium-Oxalat-Kristallen im proximalen Tubuluslumen, 7) DECA, Aminoxyessigsäure und Emetin verhindern den Eintritt von AGT in die Mitochondrien, 8) aus Salicylsäure abgeleitete Moleküle, die auch das GO-Enzym hemmen, 9) CRISPR/Cas-reduzierende Glyoxalatproduktion durch GO-Geneditierung, 10) AAV-Vektoren, SVac-Vektoren durch funktionelle Genexpression in die Leber.

### 4.2. Behandlung des Steinabgangs

Der rezidivierende Abgang von Harnsteinen stellt ein Hauptproblem der primären Hyperoxalurie dar. Ein die ableitenden Harnwege blockierender Stein, z. B. ein Stein im Harnleiter, wird zu einem – möglichst minimalen – chirurgischen Eingriff zwingen. Allerdings sollte nur bei eben diesen Steinen oder aber bei massiver Steinbeladung der Niere(n) und regelmäßigem schmerzhaftem Steinabgang sowie bei sekundär infizierten Steinen eine operative Stein Entfernung angestrebt werden. Nierensteine, die nicht blockierend oder asymptomatisch sind, können an Ort und Stelle belassen werden.



**Abb. 11:** Steingries nach Stoßwellenzertrümmerung eines Nierenbeckenausgangssteins links bei einem 9 Jahre alten Mädchen mit primärer Hyperoxalurie Typ I (Verlust der Nierenfunktion nach ESWL).

**Abb. 12:** Computertomographie eines Nierenbeckenausgangssteines links bei einem 16 Jahre alten Patienten mit PH I. Der Ausgussstein hatte sich bei fehlender Medikamenteneinnahme innerhalb kürzester Zeit entwickelt. Der Nierenstein wurde operativ entfernt, es erfolgte keine Steinertrümmerung wegen einer ausgeprägten Nephrokalzinose.



### Akuttherapie

In einer akuten Situation ist eine ausreichende Schmerztherapie erforderlich, bis und auch nachdem die Diagnose durch bildgebende Verfahren bestätigt wurde. Bei anhaltenden Beschwerden („Status colicus“) ist – sofern technisch sinnvoll und möglich – das Einlegen einer Harnleiterschleife oder eine perkutane Nephrostomie (von außen in die Niere eingeführter Katheter) zur Dekompression oder Primärsteinentfernung erforderlich. Bei hochgradiger Urinabflussbehinderung mit deutlichem Harnaufstau in der Niere und/oder steigenden Nierenwerten (post-renales Nierenversagen) ist eine sehr zeitnahe Harnableitung angezeigt. Bei Infektionen und Harnstau und/oder Sepsis (Fieber, Leukozytose, CRP-Anstieg) ist eine Notfallharnableitung erforderlich. Sekundär – nach der Behandlung der Infektion/Sepsis – wird eine Steinentfernung durchgeführt.

### Steintherapie

Bei symptomatischen Steinen, Nierenbeckenausgußsteinen, deutlich größer werdenden Steinen und infektiösen Steinen ist eine aktive Steinentfernung angezeigt. Dies sollte in Zentren mit auch für Kinder geeigneter Ausstattung und entsprechendem Fachwissen durchgeführt werden (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie = ESWL, perkutane Nephrolithotomie = PCNL, Mini-PCNL, Ureterorenoskopie = URS, retrograde intrarenale „Chirurgie“ = RIRS und offene Steinentfernung).

### Spontane Steinentfernung/Medizinische Austreibungstherapie (MET).

Die meisten kleineren Steine (<5–7 mm) verschwinden spontan. Nach einer Akuttherapie einer Kolik kann die Medizinische Austreibungstherapie (MET) auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgreich eingesetzt werden, beispielsweise mit Tamsulosin.

### Interventionelle Steintherapie

Bei der Wahl des Therapieverfahrens müssen die Größe und Form des Steins, die Anzahl und Lokalisation der Steinmasse sowie die Anatomie der Harnwege (des Kindes) berücksichtigt werden. Grundsätzlich können alle gängigen Verfahren zur invasiven Steinbehandlung eingesetzt werden. ESWL ist hier nicht das beste Verfahren bei den PHs, obwohl die insgesamt höhere Erfolgsquote bei Kindern einen Therapieversuch rechtfertigen könnte. Diese bessere Erfolgsquote ist teilweise auf die erhöhte Transportkapazität des kindlichen Harnleiters für Steinfragmente zurückzuführen. Größere Steine bis hin zu Ausgußsteinen können auf diese Weise erfolgreich behandelt werden. Allerdings sinken auch bei Kindern und Jugendlichen die Steinentfernungsraten mit zunehmender Steingröße. Die Notwendigkeit einer Vollnarkose hängt unter anderem vom Alter, der Steinlokalisierung und auch vom verwendeten Lithotripter ab. Bei PH scheint jedoch bei Patienten mit Nephrokalzinose ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung und damit später einer eingeschränkten Nierenfunktion zu bestehen. Daher kann

ESWL als präparatives Verfahren eingesetzt werden, z.B. einen Stein zu knacken, der mit einem Ureteroskop nicht passierbar war, ansonsten sollte die ESWL aber vermieden werden.

Die Verfügbarkeit miniaturisierter Instrumente (Mini-PCNL, Ultra-Mini-PCNL oder Micro-PCNL) hat zu einem deutlichen Anstieg des Einsatzes endoskopischer Techniken bei Kindern und Jugendlichen geführt. Nicht nur PCNL, sondern auch URS hat sich bei Kindern als relativ sicher und wirksam erwiesen. Neben halbstarren URS-Geräten werden in spezialisierten Zentren zunehmend flexible Uretero-Renoskope zur endoskopischen Steinreparatur und RIRS mit guten Erfolgsraten und akzeptablen Komplikationsraten eingesetzt. Heutzutage ist die Indikation für einen offenen chirurgischen Eingriff nur noch selten gegeben, z. B. wenn gleichzeitig die Korrektur einer der Steinbildung zugrunde liegenden anatomischen Anomalie durchgeführt wird, insbesondere bei sehr kleinen Kindern mit komplexen Anomalien.

### 4.3. Dialyse

Keine Form der Nierenersatztherapie ist in der Lage, eine ausreichende Menge Oxalat zu entfernen. Dies bedeutet, dass der Oxalatwert im Blut steigt, was zu einer erhöhten Blutsättigung von Calciumoxalat und relativ schnell zu einer Übersättigung des Blutes mit entsprechenden CaOx-Kristallablagerungen in allen Geweben führt.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ist die Entfernung (Clearance) von Oxalsäure bei der Hämodialyse (HD) mit ~ 115 ml/min besser als bei der Peritonealdialyse (PD) mit nur ~5-8 ml/min. für PD. Bei Erwachsenen sind die Clearance-Werte für die Peritonealdialyse um 50 % niedriger als bei Kindern (4,0 +/- 0,5 ml/Min.). Die bessere Clearance bei Kindern erklärt sich aus der größeren Peritonealoberfläche im Vergleich zur Körperoberfläche.

Die wöchentliche Eliminationsrate der Oxalsäure ist bei beiden Dialyseverfahren (Standardtherapie 3 x 5 h Hämodialyse und ambulante Peritonealdialyse mit 2,3 %iger Glucoselösung, Füllmenge 40 ml/kgKG und 4 Beutelwechsel täglich) gleich. Bei Patienten mit PH I werden wöchentlich etwa 6–9 mol Oxalat ausgeschieden. Damit liegt die wöchentliche Eliminationsrate beider Nierenersatztherapien deutlich unter der endogenen Oxalatproduktion von etwa 4–7 mmol pro Tag. Bei Patienten mit PH II scheint es eine bessere Eliminationsrate von Oxalsäure zu geben, die durchschnittliche Eliminationsrate liegt bei 1,1 mol Oxalat/24 h (0,8 mol/24 h für L-Glycerinsäure) bei der ambulanten Peritonealdialyse, in Vergleich zu nur 0,3 mol Oxalat/24 h bei (erwachsenen) Patienten mit PH I.

Zur chirurgischen Vorbereitung von Patienten auf Transplantationseingriffe (siehe unten) sollte Oxalat so weit wie möglich aus dem Körper entfernt werden, um die systemische Oxalatbelastung so gering wie möglich zu halten. Hierzu muss die Häufigkeit der

Hämodialyse auf 6 x 3-4 h/Woche oder mehr erhöht werden, um vor der Transplantation möglichst viel Oxalsäure aus dem Körper zu entfernen. Zu diesem Zeitpunkt kann auch eine Kombination aus Hämodialyse und Peritonealdialyse in Betracht gezogen werden. Allerdings wird immer noch nur eine unzureichende Menge Oxalat entfernt, so dass sich immer mehr Oxalat im Gewebe ablagert.

**Aus diesem Grund sollte die Zeit vom Beginn der Dialyse bis zur Transplantation kurz sein!**

### 4.4. Transplantation

Eine Lebertransplantation heilt den Enzymdefekt der PH1 und daher sind eine sequentielle oder kombinierte Leber-/Nierentransplantation und eine präventive Lebertransplantation mögliche Verfahren. Eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation ist die Methode der Wahl, insbesondere bei Nierenversagen im Endstadium und bei Patienten, die nicht auf Vitamin B<sub>6</sub> reagieren und keine schwere systemische Oxalose aufweisen. Eine präventive Lebertransplantation kann bei einem Patienten mit einem schnelleren Rückgang der Nierenfunktion eine Option sein, der Zeitpunkt dieses Eingriffs ist jedoch schwierig und eine Nierentransplantation kann später erforderlich sein. Bei Patienten mit infantiler Oxalose sollte eine sequentielle Leber-/Nierentransplantation aus anatomischen Gründen (z. B. geringe Größe, unzureichende Gefäße für die Anastomose), aber auch aufgrund einer schweren systemischen Oxalose in Betracht gezogen werden, um ein sofortiges Wiederauftreten der Oxalose innerhalb des Nierentransplantats zu vermeiden. Bei älteren Patienten mit spät einsetzendem Nierenversagen und/oder einem VB<sub>6</sub>-empfindlichen Genotyp kann eine isolierte Nierentransplantation in Betracht gezogen werden. Kürzlich wurde beschrieben, dass dieses Verfahren im Hinblick auf das Langzeitergebnis den kombinierten Transplantationsverfahren gleichwertig sei. Daher sind personalisierte Entscheidungen über Transplantationsverfahren erforderlich, insbesondere angesichts der neuen pharmakologischen Möglichkeiten.

Bei PH2 ist die isolierte Nierentransplantation die Transplantationsmethode der Wahl. Obwohl die aktuelle Nachsorge der kleinen Gruppe von PH2-Patienten, die transplantiert werden, gut ist, werden Patienten mit Oxalat-bedingter Transplantatdysfunktion oder problematischer Nachsorge beschrieben, die eine anschließende Lebertransplantation erforderlich machen. Bei Patienten mit PH3 liegen derzeit keine Daten zu Transplantationsverfahren vor.

**Eine Transplantation bei einem Patienten mit primärer Hyperoxalurie sollte nur in einem wirklich auf diese Erkrankung spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.**

## 4.5. Schlussfolgerung

Die Ausscheidung von Oxalat im Urin sollte bei jedem Patienten mit einem Nierenstein oder einer Nierenverkalkung analysiert werden. Wenn eine Hyperoxalurie festgestellt wird, sollte die Analyse aller anderen Parameter des Glyoxylatstoffwechsels erfolgen, um die primäre von der sekundären, aber auch den spezifischen Typ der primären Hyperoxalurie zu unterscheiden. Durch die rechtzeitige Diagnose eines Patienten mit primärer Hyperoxalurie kann heutzutage ein problematischer klinischer Verlauf verhindert werden.

Behalten Sie die Diagnose bei allen Patienten mit (rezidivierenden) Calciumoxalat-Nierensteinen oder bei schwerer Nephrokalzinose im Hinterkopf!

**Eine frühe Diagnose der primären Hyperoxalurie ist obligat!**

## 4.6. Selbsthilfegruppen, Zentren

Gut organisierte Selbsthilfegruppen finden sich in Europa ([www.ph-europe.net](http://www.ph-europe.net)), aber auch lokal in Deutschland ([www.PH-Selbsthilfe.org](http://www.PH-Selbsthilfe.org)), in den Niederlanden, sowie in Spanien (<https://asociacionaphes.wordpress.com/>) und in den USA ([www.ohf.org](http://www.ohf.org)). Alle Webseiten haben ausführliche Informationen in der betreffenden Landessprache. Auf der PH-Europe Webseite finden sich Informationen in 6 verschiedenen Sprachen.



und

In Europa hat sich eine Gruppe Wissenschaftler und Kliniker zum European Hyperoxaluria Consortium ([www.oxalEurope.com](http://www.oxalEurope.com)) zusammengeschlossen. Neben der grössten PH Datenbank weltweit gibt es auch viele gemeinsame wissenschaftliche Projekte.

O | X | A | L | E | U | R | O | P | E

In den USA ist das Hyperoxaluria Center of the rare kidney stone consortium zu erwähnen (<http://www.mayoclinic.org/nephrology-rst/hyperoxaluriacenter.html>). Hier findet sich auch eine PH Datenbank in Zusammenarbeit mit der OHF.

# Glossar

## **Alkalotische Stoffwechsellage**

Erhöhter pH-Wert in Blut und Urin

## **Autosomal-rezessiv**

Beim Patienten muss sowohl auf dem von der Mutter als auch vom Vater geerbten Chromosom die gleiche Veränderung in einem spezifischen Gen vorhanden sein, um zu erkranken

## **Clearance**

Entfernung eines Stoffes über die Nieren oder durch die Dialysemaschine

## **Chorionzottenbiopsie**

Entnahme von Fruchthöhlenzellen

## **Chromosomen**

Strukturen, die Gene und damit Erbinformationen enthalten  
Compound heterozygot  
Zwei verschiedene Mutationen auf beiden Chromosomen

## **Dialyse**

Nierenersatztherapie

## **Enzym**

Eiweiß, das eine chemische Reaktion antreibt

## **ESWL**

Abkürzung für: Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie = Steinerztrümmerung mittels Ultraschallwellen von außen Erbinformation auf einem Chromosom

## **Gen**

Erbinformation auf einem Chromosom

## **Genotyp**

Bestimmte Mutationen auf dem eine Krankheit bestimmenden Gen

## **Hämaturie**

Blut im Urin

## **Hämodialyse**

Blutwäsche

## **Hepatozytentransplantation**

Transfusion von Leberzellen in die große Lebervene

## **Homozygot**

Je eine gleiche Mutation auf beiden Chromosomen

## **Heterozygot**

Nur eine Mutation auf einem Chromosom

## **Hyperoxalurie**

Erhöhte Oxalatausscheidung im Urin

## **Intestinale Oxalatabsorption**

Oxalataufnahme über den Darm

## **Kolonisierung**

Besiedlung

## **Leberbiopsie**

Gewebeentnahme aus der Leber zur Materialgewinnung (mikroskopische Untersuchung, Analyse von Enzymdefekten)

## **Metaphylaxe**

Behandlung (insbesondere Nachsorgeuntersuchungen und Nachsorgetherapien)

## **Nephrokalzinose**

Nierenverkalkung, d.h. Ablagerung von Calciumoxalatkristallen im Nierengewebe

## **Peroxisom/Mitochondrium**

Einzelne Bestandteile der Leberzelle

## **Phänotyp**

Verlauf einer Erkrankung/ Erscheinungsbild

## **Polymorphismus**

Auftreten einer Genvariante in einer bestimmten Bevölkerung

## **Polymorphismen und Mikrosatelliten**

Hilfreiche Parameter bei der Analyse von Mutationen auf speziellen Genen

## **Pränatal**

Vorgeburtlich

## **Systemische Oxalose**

Vorkommende Oxalatablagerungen

## **Urolithiasis**

Nierensteinerkrankung