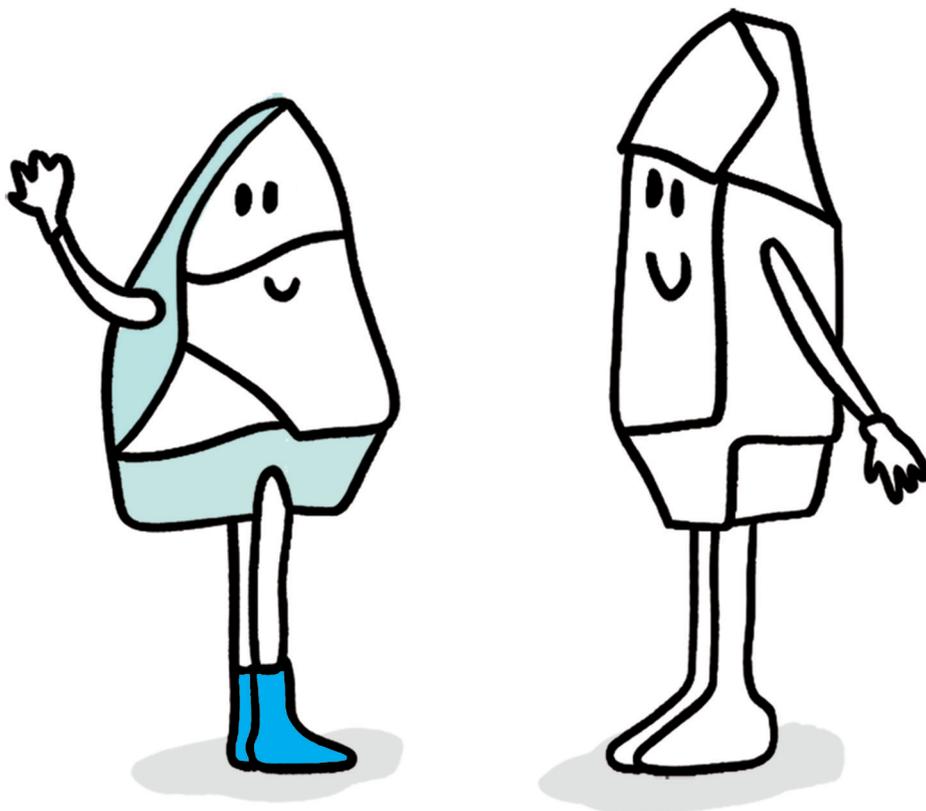


Enterische Hyperoxalurie



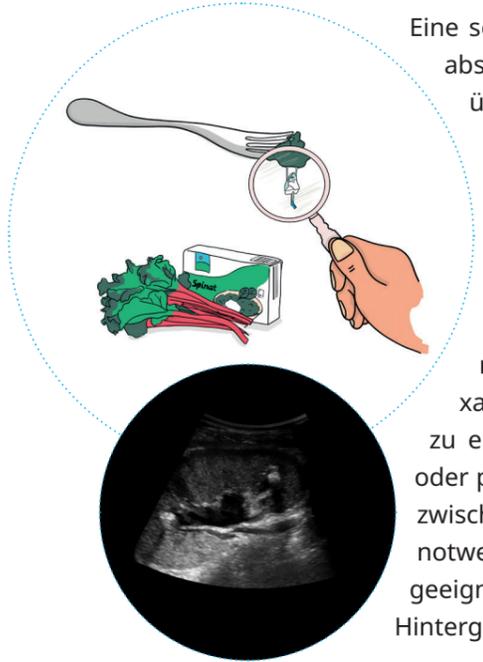
Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | Zusammenfassung | 4 |
| 2. | Einleitung | |
| 2.1. | Hyperoxalurie als Risikofaktor für Urolithiasis und Nephrokalzinose | 6 |
| 2.2. | Primäre Hyperoxalurie | 7 |
| 2.3. | Sekundäre Hyperoxalurie | 9 |
| 3. | Metabolischer Hintergrund der sekundären Hyperoxalurie | |
| 3.1. | Diätetische Hyperoxalurie | 12 |
| 3.2. | Enterische Hyperoxalurie | 15 |
| 3.2.1. | Malabsorptionssyndrome, Kurzdarmsyndrome | 15 |
| 3.2.2. | Oxalat abbauende Bakterien | 16 |
| 4. | Diagnostische Ansätze | |
| 4.1. | Urinuntersuchung | 18 |
| 4.1.1. | Lithogene und steinhemmende Parameter | 18 |
| 4.2. | Plasma-Oxalat | 18 |
| 4.3. | Untersuchung des Stuhls | 19 |
| 4.4. | Der [¹³ C ₂]Oxalat-Absorptionstest | 19 |
| 5. | Diagnostischer Algorithmus | 22 |
| 6. | Therapeutische Implikationen und Perspektiven | |
| 6.1. | Aktuelle Behandlungen | 24 |
| 6.1.1. | Flüssigkeiten | 24 |
| 6.1.2. | Ernährung | 25 |
| 6.1.3. | Zitrat | 26 |
| 6.1.4. | Phosphat-Bindemittel | 27 |
| 6.2. | Ausblick auf die Zukunft | 27 |
| 6.2.1. | Oxalobacter formigenes | 28 |
| 6.2.2. | Oxalat abbauende Behandlungen | 29 |
| 6.2.2.1. | Urirox/Reloxaliase | 29 |
| 6.2.2.2. | Gentechnisch veränderte Bakterien | 29 |
| 6.2.2.3. | Orale Oxalat-Decarboxylase | 30 |
| 6.2.2.4. | Gentechnisch veränderte Bakterienstämme | 30 |
| 7. | Schlussfolgerung | 32 |
| | Normalwert | 33 |
| | Glossar | 34 |

1

Zusammenfassung

1. Zusammenfassung



Eine sekundäre Hyperoxalurie ist entweder auf eine erhöhte Oxalatabsorption im Darm (enterische Hyperoxalurie, EH) oder auf eine übermäßige Oxalataufnahme mit der Nahrung (diätetische Hyperoxalurie, DH) zurückzuführen. Bestimmte Darmerkrankungen wie das Kurzdarmsyndrom (SBS), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) oder zystische Fibrose (CF) und andere Malabsorptionssyndrome erhöhen bekanntermaßen das Risiko einer sekundären Hyperoxalurie. Die Oxalatausscheidung im Urin kann massiv erhöht sein (über 1 mmol/1,73m²/d, normal < 0,5) und dann mit der von Patienten mit primärer Hyperoxalurie vergleichbar sein. Diese ausgeprägte Hyperoxalurie kann zu einer erheblichen Problematik durch rezidivierende Urolithiasis oder progressive Nephrokalzinose führen. Eine klare Unterscheidung zwischen primären und sekundären Hyperoxalurien ist möglich und notwendig. Da eine korrekte Klassifizierung schwierig sein kann, sind geeignete Diagnoseinstrumente erforderlich, um den metabolischen Hintergrund als Grundlage für eine optimale Behandlung abzugrenzen.

Zur weiteren Abklärung von Patienten mit Verdacht auf sekundäre Hyperoxalurie wird in erster Linie eine wiederholte Analyse von 24-Stunden-Urin durchgeführt. Diese werden unter verschiedenen Diätregimen gesammelt, für die die Patienten gebeten werden, ein Ernährungsprotokoll auszufüllen. Wird in einer ersten Urinsammlung und unter der normalen Ernährung des Patienten eine Hyperoxalurie festgestellt, sollten zwei aufeinanderfolgende Urinsammlungen unter einer oxalatarmen und dann unter einer oxalatreichen Ernährung folgen. Damit und mit der Auswertung anderer Marker der primären Hyperoxalurie (Glykolat, PH1, Glycerinsäure, PH2, und Hydroxyoxoglutarat, PH3) ist eine klare Unterscheidung zwischen sekundärer und primärer Hyperoxalurie möglich. Besteht anhand der Urinmetaboliten der Verdacht auf eine primäre Hyperoxalurie, sollte ein Gentest die Diagnose absichern. Wenn ein Patient an einer chronischen Nierenerkrankung leidet und eine Urinanalyse nicht mehr möglich ist, hilft die Messung von Plasmaoxalat und -glykolat bei der Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hyperoxalurie.

Derzeit gibt es folgende therapeutische Möglichkeiten für Patienten mit enterischer Hyperoxalurie:

- 1) eine oxalatarme Ernährung mit normalem oder höherem Kalziumgehalt,
- 2) eine hohe Flüssigkeitszufuhr (> 1,5 L/m²/d),
- 3) Medikamente zur Erhöhung der Harnlöslichkeit,
- 4) spezifische therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen, je nach der zugrunde liegenden Pathologie. Es ist zu hoffen, dass in naher Zukunft Behandlungen mit oxalatabbauenden Bakterien oder Enzymmedikamenten zur Verfügung stehen werden.

2 Einleitung

2. Einleitung

2.1. Hyperoxalurie als Risikofaktor für Urolithiasis und Nephrokalzinose

Oxalsäure ist ein Endprodukt des menschlichen Stoffwechsels. Sie wird für keinen Prozess im menschlichen Körper benötigt und normalerweise über die Nieren und in gewissem Umfang auch über den Verdauungstrakt ausgeschieden. Hyperoxalurie ist einer der Hauptrisikofaktoren für Calciumoxalat (CaOx)-Urolithiasis und Nephrocalcinose (Abb. 1). Die Übersättigung für CaOx wird hauptsächlich durch die relativen Konzentrationen von Calcium und Oxalat im Urin (oder im Blut) bestimmt. Da die molare Oxalatkonzentration im Urin in der Regel zehnmal niedriger ist als die Kalziumkonzentration, wirkt sich schon ein geringer Anstieg der Oxalatkonzentration viel stärker auf den Kristallisationsprozess aus als eine Erhöhung der Kalziumkonzentration. Daher ist es wichtig, 1) die Oxalatausscheidung im Urin bei allen Patienten mit CaOx-Steinen oder Nephrocalzinose zu bestimmen, 2) nach dem metabolischen Hintergrund der Hyperoxalurie zu suchen, falls vorhanden, und 3) spezifische therapeutische Maßnahmen einzuleiten, um eine erneute Steinbildung oder das Fortschreiten der Nephrocalzinose zu verhindern.

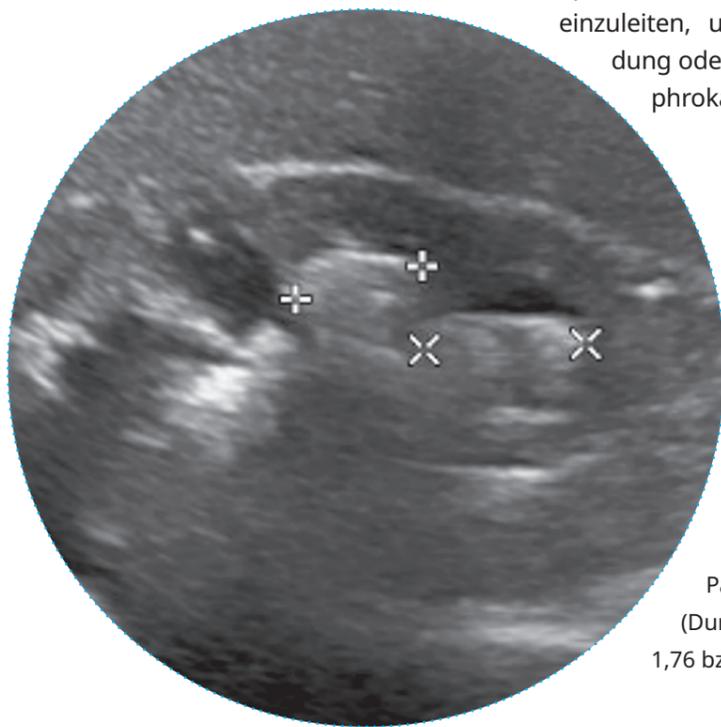


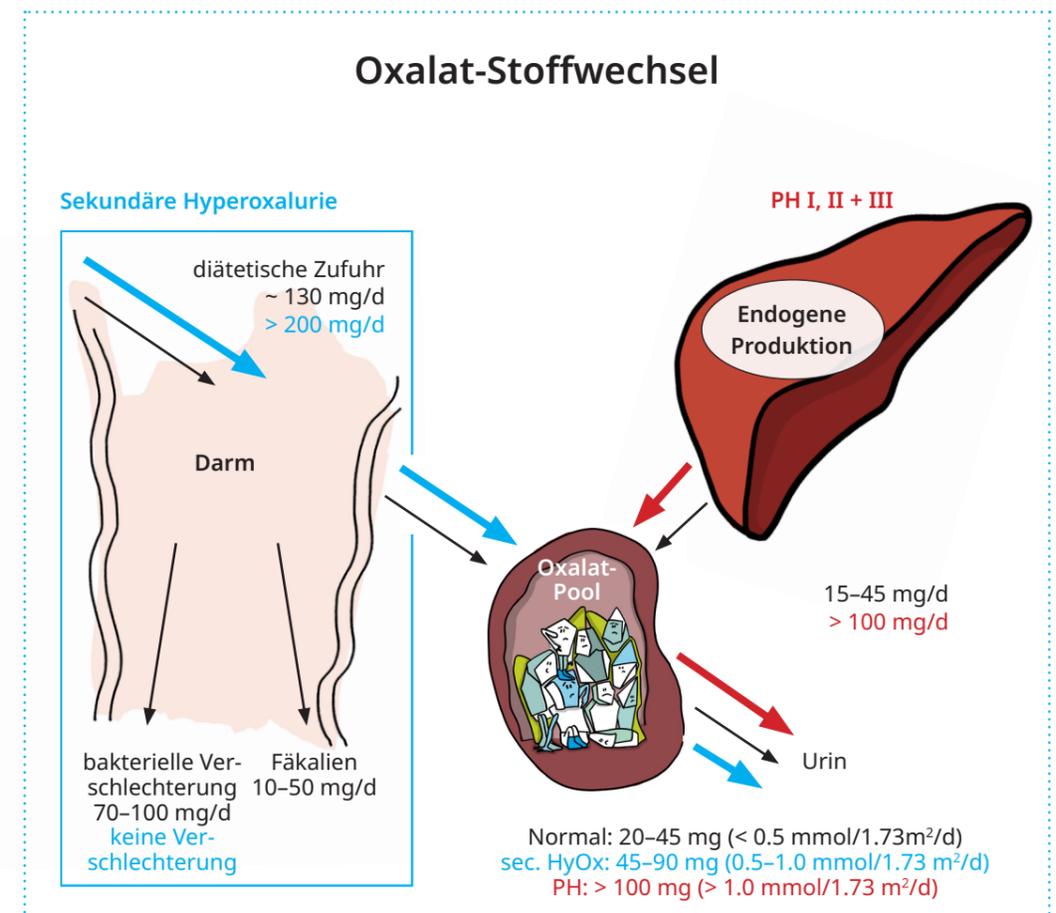
Abb. 1: Zwei Nierensteine in der rechten Niere eines Patienten mit Colitis ulcerosa (Durchmesser der Steine: 1,76 bzw. 2,17 cm).

Hyperoxalurie = erhöhtes Risiko für die Bildung von Nierensteinen

2.2. Primäre Hyperoxalurie

Die primäre Hyperoxalurie (PH) resultiert aus einer endogenen (primären) Überproduktion von Oxalsäure in der Leber. Im Gegensatz dazu ist die sekundäre Hyperoxalurie auf eine erhöhte Aufnahme von Oxalat im Darm (enterisch) oder auf eine übermäßige (diätetische) Aufnahme von Oxalat zurückzuführen.

Die autosomal-rezessiv vererbten **primären Hyperoxalurien** sind leberspezifische Defekte des Glyoxylat-Stoffwechsels. Derzeit werden drei Formen auf genetischer Ebene unterschieden, aber wahrscheinlich gibt es noch weitere Formen der primären Hyperoxalurie. Die primäre Hyperoxalurie Typ I (PH I, MIM 259900), die durch eine erhöhte Ausscheidung von Oxalat und Glykolat im Urin gekennzeichnet ist, ist auf eine geringe oder fehlende bzw. fehlplatzierte Aktivität des leberspezifischen peroxisomalen Enzyms Alanin:Glyoxylat-Aminotransferase (AGT, AGXT-Gen auf Chromosom 2q37.3) zurückzuführen. Kennzeichen der Krankheit sind rezidivierende Urolithiasis, fortschreitende Nephrocalzinose und allzu oft ein frühes chronisches Nierenversagen im Endstadium (ESRF).



Primäre Hyperoxalurie Typ II (PH II, MIM 260000) wird durch eine verminderte Aktivität der Glyoxylat-Reduktase verursacht, einem Enzym, das auch D-Glycerat-Dehydrogenase und Hydroxypyruvat-Reduktase-Aktivität besitzt, was zu einer erhöhten Ausscheidung von Oxalat und L-Glycerinsäure im Urin führt (Gen auf Chromosom 9p11). Heute weiß man, dass bis zu 50 % der PH-II-Patienten auch eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) entwickeln und etwa 25 % schließlich an Nierenversagen leiden.

Die primäre Hyperoxalurie Typ III ist seit 2010 bekannt, als ein drittes ursächliches Gen (HOGA1), das für Hydroxy-Oxo-Glutarat-Aldolase 1 kodiert, erstmals beschrieben wurde. Patienten mit PH III weisen bereits in der frühen Kindheit häufig wiederkehrende Nierensteine auf, bleiben auch im Erwachsenenalter steinbildend und können im Gegensatz zu früheren Berichten schließlich eine CNI, aber auch eine Nierenerkrankung im Endstadium entwickeln.

Die Urinausscheidung von Oxalat ist bei allen Formen der primären Hyperoxalurie stark erhöht ($> 1 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2\text{BSA}/\text{Tag}$, normal $< 0,5$). Daher ist der Urin in Bezug auf Kalzium-Oxalat übersättigt, was zu wiederkehrender Steinbildung und/oder Nephrokalzinose führt. Leider kommt es dadurch oft zu einer fortschreitenden Nierenschädigung. Die Oxalatkonzentration im Blut und die Calcium-Oxalat-Sättigung im Blutplasma (β_{CaOx}) steigen bei schwerer CNI (Stadium 5) und insbesondere bei Hämodialysepatienten drastisch an. Je stärker das Blutplasma übersättigt ist ($\beta_{\text{CaOx}} > 1$), desto mehr Kristalle lagern sich im Parenchym der meisten festen Organe, in den Knochen, Gelenken und in der Netzhaut ab (= systemische Oxalose). Obwohl es sich bei den primären Hyperoxalurien um monogenetische Krankheiten handelt, gibt es eine große klinische, biochemische und genetische Heterogenität, wobei einige Patienten in den ersten Lebensjahren ein Nierenversagen aufweisen und andere nur sporadisch Steine bei erhaltener Nierenfunktion haben.

2.3. Sekundäre Hyperoxalurie

Der metabolische Hintergrund der sekundären Hyperoxalurie ist weniger gut untersucht als der der primären Formen. Die sekundäre Hyperoxalurie ist entweder auf eine erhöhte intestinale Oxalatabsorption (enterisch) zurückzuführen oder resultiert aus einer übermäßigen Oxalataufnahme mit der Nahrung (diätetische Hyperoxalurie, Abb. 2).

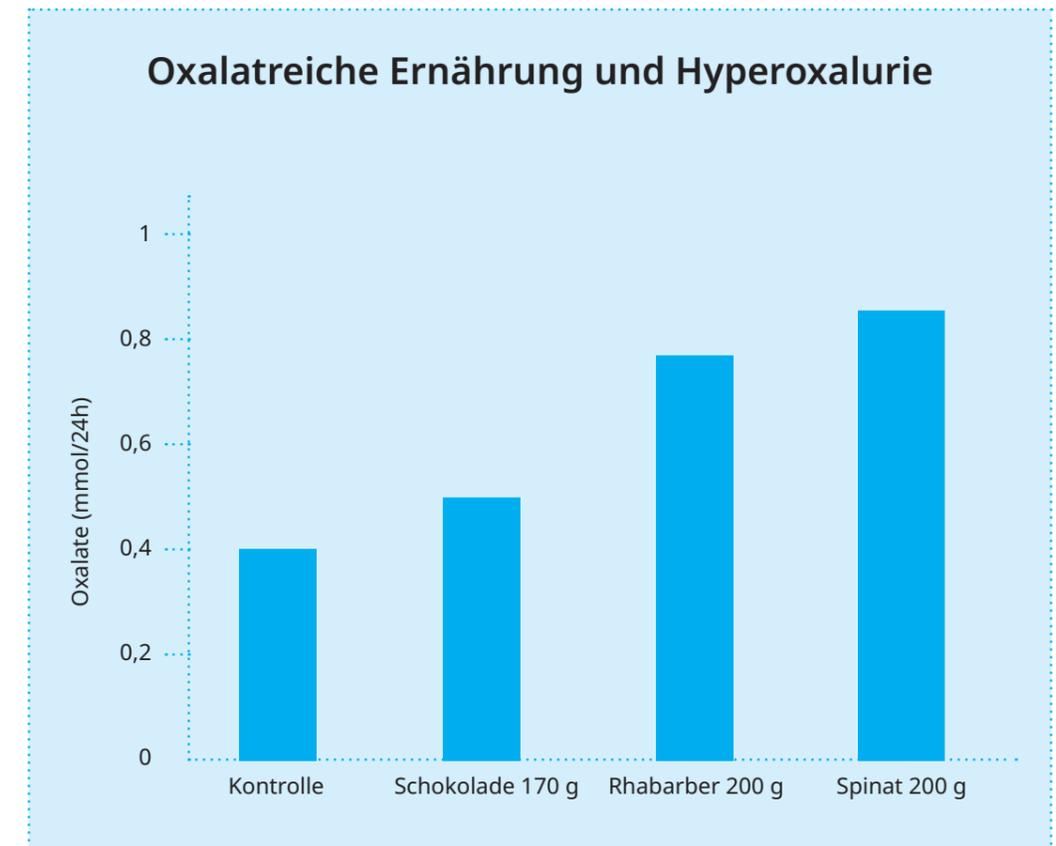


Abb. 2: Anstieg der Oxalatausscheidung im Urin nach Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Oxalatgehalt im Vergleich zu einer normalen Ernährung mit weniger als 100 g Oxalat.

Patienten mit Darmerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für eine Hyperoxalurie, insbesondere nach einer Darmresektion (Kurzdarmsyndrom), nach einer Bypass-Operation, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Mukoviszidose sowie bei anderen Malabsorptionssyndromen. Darüber hinaus führt eine Intoxikation mit Ethylenglykol zu einer Hyperoxalurie. Obwohl die Oxalatausscheidung im Urin bei Patienten mit sekundärer ($< 1 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2 \text{ Körperoberfläche}/24 \text{ h}$) im Vergleich zur primären Hyperoxalurie (> 1) in der Regel geringer ist, kann die sekundäre Hyperoxalurie dennoch zu einer erheblichen Morbidität führen, d. h. zu rezidivierenden Urolithiasis oder progressiver Nephrokalzinose.

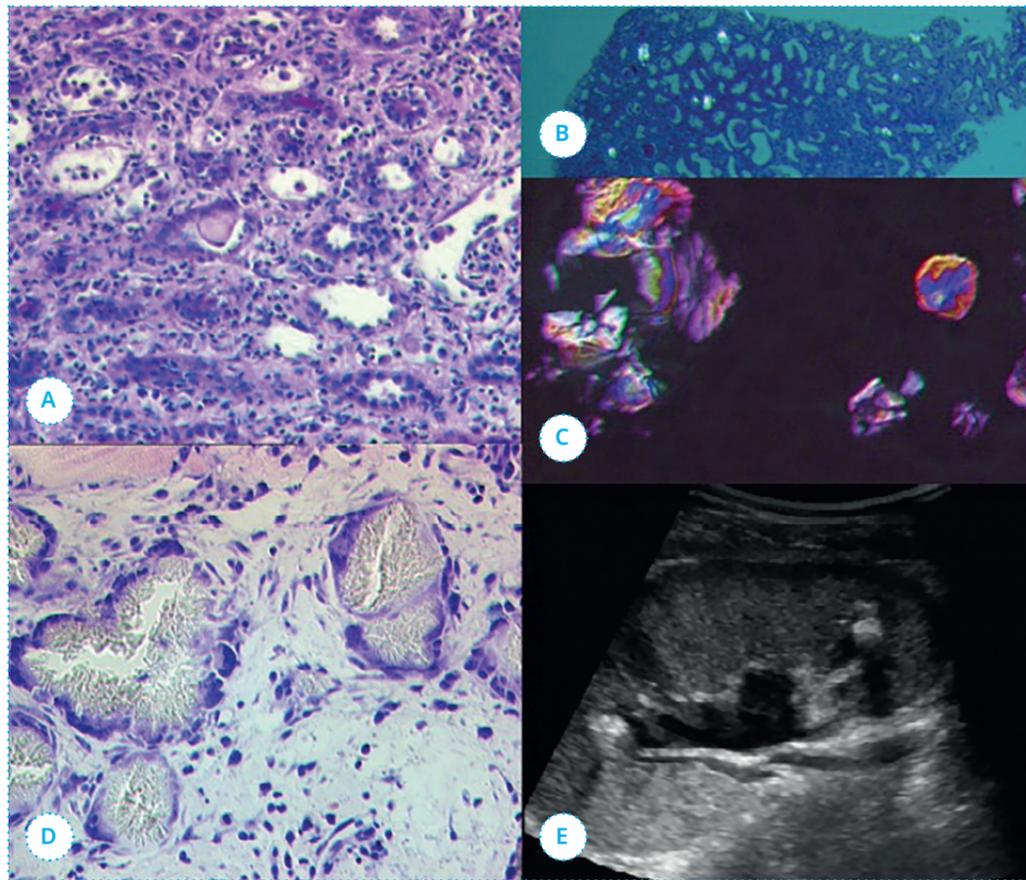


Abb. 3: A) Oxalatablagerungen, die eine interstitielle Nephritis imitieren, bei einem Patienten mit Morbus Crohn nach einer Nierentransplantation. B) Übersicht über die Transplantatbiopsie, C) Kalzium-Oxalat-Kristallablagerungen, die in polarisiertem Licht sichtbar werden, D) systemische Oxalatablagerungen mit Knochenmarkablagerungen und behandlungsresistenter Anämie und E) Nierenstein nach zweiter Transplantation.

Auch Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie, insbesondere Patienten mit Morbus Crohn nach operativer Entfernung des Ileozökalbereichs (Dünndarm/Dickdarm), haben ein erhöhtes Risiko für chronisches Nierenversagen und/oder eine Nierenerkrankung im Endstadium. Im Gegensatz zu Patienten mit PH gibt es bei Patienten mit EH keine kurative Behandlung, bzw. Transplantationsoption. Daher besteht bei ihnen ein erhöhtes Risiko, dass es bei der Nierentransplantation erneut zu Oxalatablagerungen kommt (Abb), was die Transplantationsverfahren erschwert. Dies zeigt deutlich, dass neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit EH erforderlich sind.

3

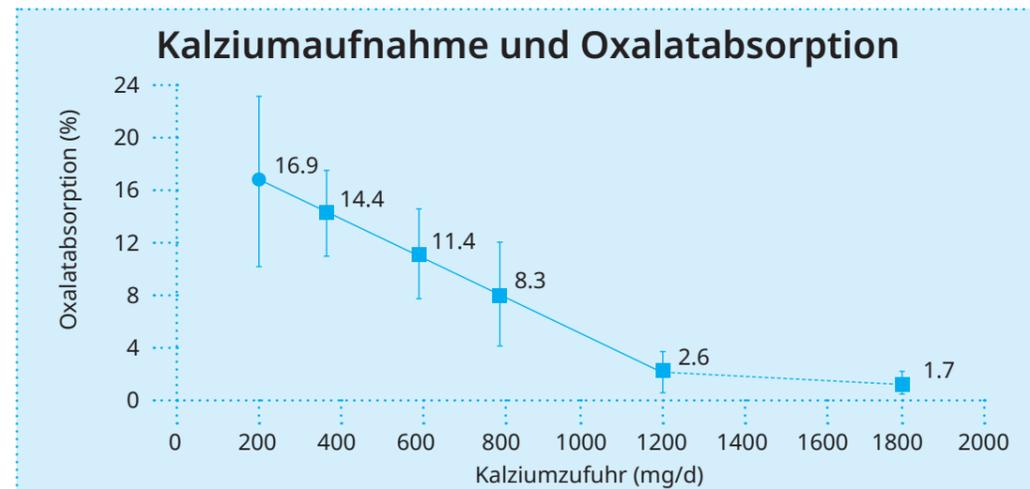
Metabolischer Hintergrund der sekundären Hyperoxalurie

3. Metabolischer Hintergrund der sekundären Hyperoxalurie

3.1. Diätetische Hyperoxalurie

Oxalat ist in vielen Lebensmitteln in unterschiedlichen Mengen enthalten, aber von der täglichen Oxalataufnahme von etwa 80-130 mg (normale westliche Ernährung 50-100 mg/d, vegetarische Ernährung ~150 mg/d) wird nur ein kleiner Teil aus dem Darmtrakt aufgenommen. Der Oxalatgehalt einiger Lebensmittel ist in Tabelle 1 aufgeführt und kann auch auf verschiedenen Internetseiten nachgelesen werden. Bestimmte Lebensmittel weisen einen sehr hohen Oxalatgehalt auf, insbesondere dunkelgrünes Blattgemüse (Spinat, Rhabarber), Tee, Rüben, Nüsse und Kakao. Die Gewinnung zuverlässiger und vollständiger Daten wird jedoch durch unterschiedliche Analysemethoden und auch dadurch erschwert, dass der Oxalatgehalt von Gemüse stark vom Alter und der Reife der Pflanze sowie von der Pflanzenart abhängt. Darüber hinaus wird die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Oxalats stark durch das Vorhandensein anderer Nährstoffe beeinflusst. Wird beispielsweise ein Lebensmittel mit hohem Oxalatgehalt zusammen mit einem kalziumreichen Getränk, z. B. Milch, aufgenommen, steht weniger freies und damit lösliches Oxalat für die Aufnahme zur Verfügung, da es an Kalzium gebunden und über die Fäkalien ausgeschieden wird. Abb. 4 zeigt den Zusammenhang zwischen der Kalziumzufuhr und der intestinalen Oxalatabsorption - je höher die Zufuhr, desto geringer die Absorption. Daher trägt die Zugabe von Kalzium zu einer oxalatreichen Mahlzeit dazu bei, die Absorption und die Ausscheidung über den Urin zu verringern. Im Allgemeinen führt jedoch jede zusätzliche Oxalataufnahme zu einem Anstieg der Oxalatabsorption im Darm und damit der Oxalatausscheidung im Urin. Selbst eine normale Portion Spinat (150-200 g) führt bei allen Menschen zu einer erhöhten Oxalatausscheidung im Urin.

Abb. 4: Korrelation zwischen Kalziumaufnahme und Oxalatabsorption. Letztere ist erhöht, wenn Kalzium unterhalb der empfohlenen Tagesdosis zugeführt wird. (modifiziert nach von Unruh et al, 2004, J Am Soc Nephrol. 15:1567)



Es besteht eine erhebliche Kontroverse darüber, ob pharmakologische Dosen von Ascorbinsäure, einer Vorstufe der Oxalsäure, eine diätetische Hyperoxalurie verursachen können. Es wurde immer wieder berichtet, dass hohe Dosen von Ascorbinsäure zu einer erhöhten Oxalatausscheidung im Urin führen. Schließlich kann eine langfristige parenterale Ernährung zu einer Hyperoxalurie führen, insbesondere bei Frühgeborenen, die Aminosäureinfusionen erhalten.

Was sollte also neben einer oxalatarmen Ernährung beachtet werden?

- Die Kalziumzufuhr sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen beibehalten werden – orales Kalzium bindet das Oxalat im Darm. Wird die Kalziumzufuhr mit der Nahrung eingeschränkt, kommt es zu einer erhöhten Oxalataufnahme im Darm.
- Eine übermäßige Zufuhr von Vitamin C und D ist zu vermeiden. Vitamin C wird in Oxalat umgewandelt, eine hohe und/oder unnötige Zufuhr von Vitamin D kann zu einer erhöhten Kalziumaufnahme über den Darm und dann zur gesteigerten Kalziumausscheidung führen, wodurch die Kalzium-Oxalat-Übersättigung im Urin zunimmt.

Tabelle 1: Oxalatsäuregehalt in bestimmten Lebensmitteln

| Nahrungsmittel | Oxalatsäuregehalt mg/100 g | Nahrungsmittel | Oxalatsäuregehalt mg/100 g |
|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Früchte | | Brote | |
| Bananen | 0.7 | Roggenbrot | 0.9 |
| Äpfel | 1.5 | Weißbrot | 4.9-8.6 |
| Orangen | 6.2 | Süßigkeiten | |
| Erdbeeren | 15.8 | Marmalade | 4.5-10.8 |
| Stachelbeeren | 19.3 | Kakaopulver | 623 |
| Gemüse | | Getränke | |
| 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 |
| Rhabarbar | 537 | Teeblätter | 375-1450 |

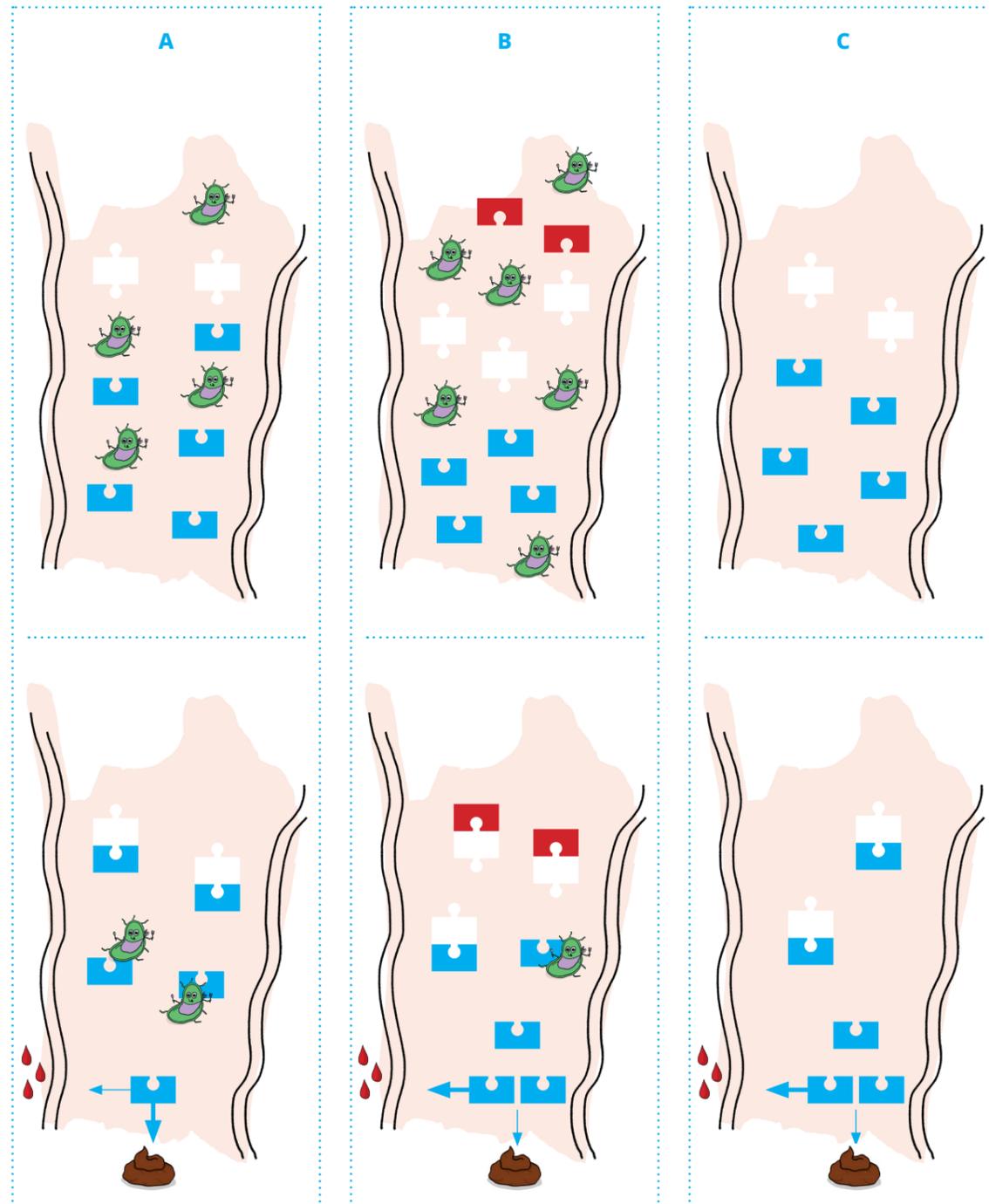


Abb. 5: Normale intestinale Oxalatabsorption (A), intestinale Oxalatabsorption bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen (B) und bei Patienten mit einem Mangel an oxalatabbauenden Bakterien (C) [4, 5, 27].

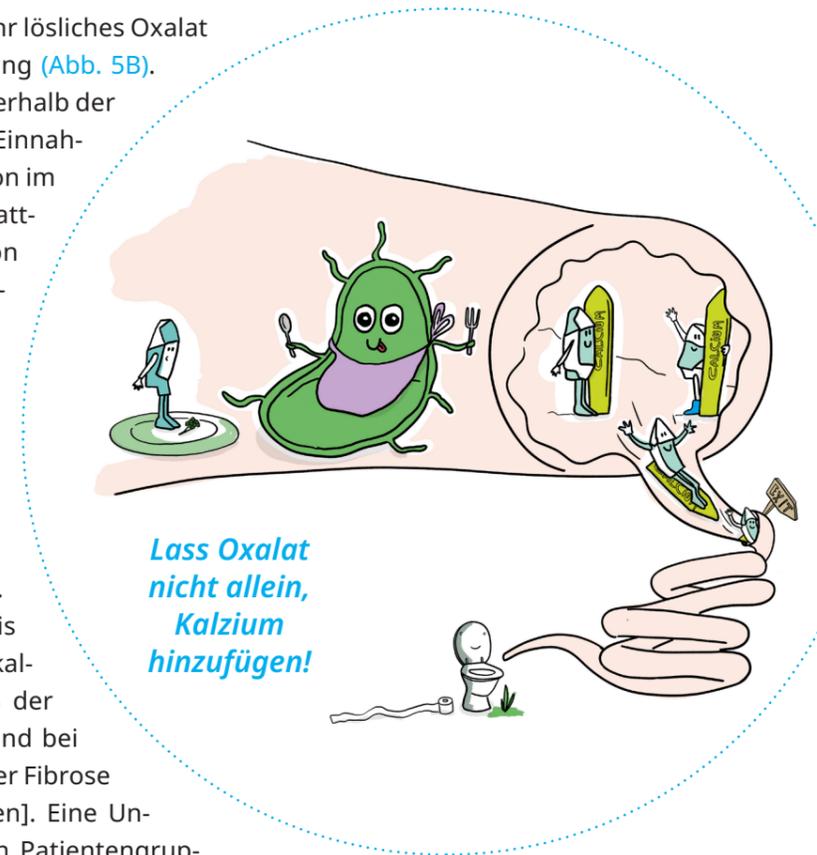
= Oxalobacter oder andere intestinale oxalatabbauende Bakterien
 = Ca
 = Ox
 = Fettsäuren
 = Oxalat wird ins Blut absorbiert
 = Oxalat wird mit dem Stuhlgang ausgeschieden

3.2. Enterische Hyperoxalurie

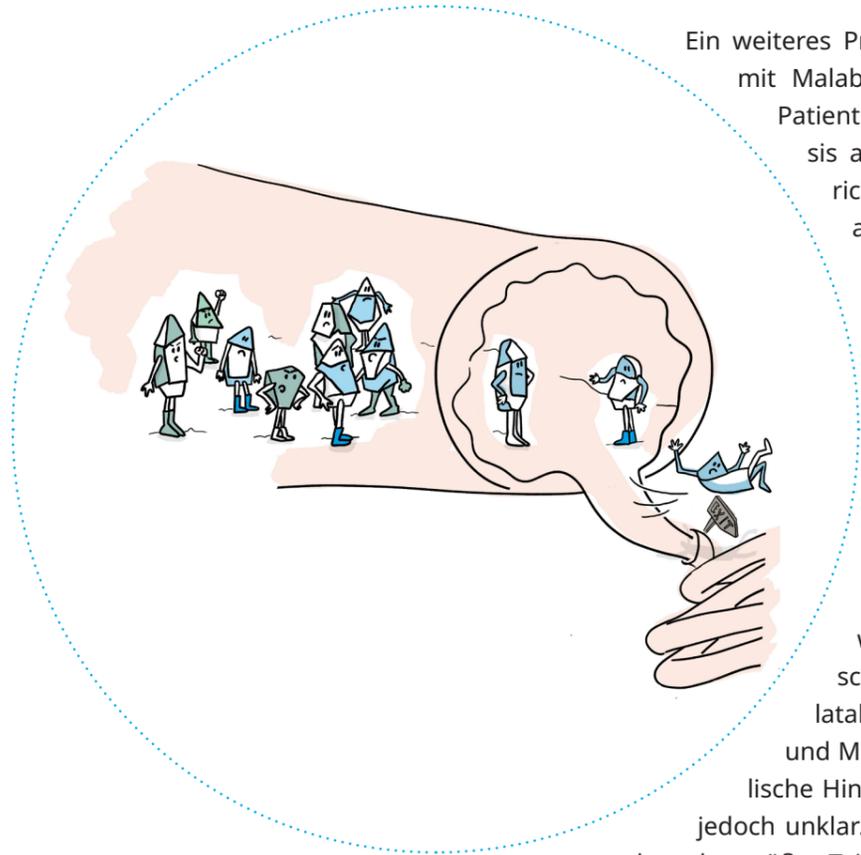
3.2.1. Malabsorptionssyndrome

Es ist allgemein bekannt, dass Patienten mit Malabsorptionssyndromen eine Hyperoxalurie entwickeln können. Normalerweise bindet Oxalat im Darm an Kalzium, und diese nicht resorbierbaren Komplexe werden später über den Stuhlgang ausgeschieden (Abb. 5A). Daher hat die Kalziumkonzentration im Darm einen starken Einfluss auf die Menge des absorbierten Oxalats. Kalziumarme Diäten, die – aus welchen Gründen auch immer – weiterhin empfohlen werden, führen zu einer Hyperabsorption von Oxalat, selbst wenn das diätetische Oxalat normal ist, da mehr lösliches Oxalat für die intestinale Absorption verfügbar ist. Bei Malabsorptionssyndromen bindet sich Kalzium im Darm an schlecht resorbierte Fettsäuren statt an Oxalat, und auch hier steht mehr lösliches Oxalat für die Resorption zur Verfügung (Abb. 5B). Oxalat wird normalerweise innerhalb der ersten 2–4 Stunden nach der Einnahme absorbiert, da die Absorption im oberen Teil des Darmtrakts stattfindet. Durch die Malabsorption von Gallensäuren wird die Oxalatabsorption im hinteren Teil des Dickdarm jedoch tendenziell erhöht.

Patienten mit Malabsorptionssyndromen zeigen ein gesteigertes Auftreten von Urolithiasis und Nephrokalzinose. Eine rezidivierende Urolithiasis und/oder progressive Nephrokalzinose wurde bei bis zu 20 % der Patienten mit Morbus Crohn und bei 11 % der Patienten mit zystischer Fibrose festgestellt [eigene Erhebungen]. Eine Untersuchung der letztgenannten Patientengruppe ergab, dass bei ihnen tatsächlich eine sekundäre, enterische Hyperoxalurie vorliegt.



3.2.2. Oxalat abbauende Bakterien



Ein weiteres Problem, über das bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen sowie bei Patienten mit rezidivierender Urolithiasis aufgrund von Hyperoxalurie berichtet wird, ist das Fehlen oxalatabbauender Bakterien im Darm (Abb. C). Insbesondere das obligat anaerobe Bakterium *Oxalobacter formigenes* ist in der Lage, Oxalat über zwei Enzyme (Oxalyl-Coenzym-A-Decarboxylase und Formyl-Coenzym-A-Transferase) zu Formiat abzubauen, das weiter verstoffwechselt oder über den Stuhlgang ausgeschieden wird. Andere Arten mit wahrscheinlicher Fähigkeit zum Oxalatabbau sind *Enterococcus faecalis* und Milchsäurebakterien. Der metabolische Hintergrund ihres Oxalatabbaus ist jedoch unklar. Dennoch hat es den Anschein,

dass der größte Teil der erwachsenen Bevölkerung (70-80 %) über solche Bakterien im Darmtrakt verfügt und bis zu einem gewissen Grad vor einer Oxalat-Hyperabsorption und einer erhöhten Oxalatausscheidung im Urin geschützt ist. Tatsächlich fehlen bei Patienten, die immer wieder Steine bilden, und bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder Hyperoxalurie unbekannter Ursache meist jegliche Art von oxalatabbauenden Bakterien. Dies könnte auf die wiederholte Verabreichung von Antibiotika (z. B. bei Mukoviszidose-Patienten) oder auf Darmmedikamente (z. B. bei Morbus Crohn) zurückzuführen sein, die eine dauerhafte Besiedlung des Darms verhindern.

4

Diagnostische Ansätze

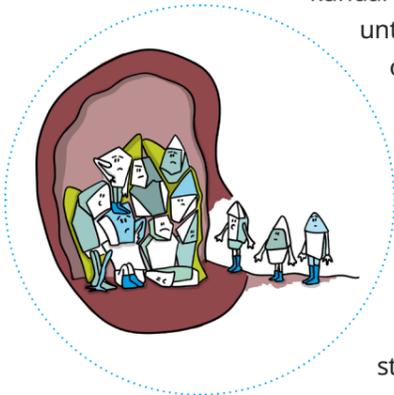
4. Diagnostische Ansätze

Die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Formen der Hyperoxalurie ist wichtig, kann aber schwierig sein. Für die korrekte Klassifizierung und Behandlung solcher Patienten sind daher geeignete Diagnoseinstrumente erforderlich. Bei der Bewertung von Patienten mit Verdacht auf sekundäre Hyperoxalurie sollte ein individueller Ansatz gewählt werden. Der erste Schritt ist die wiederholte Analyse von 24-Stunden-Urinproben, um das Risikoprofil des Urins zu bestimmen.

4.1. Urinanalyse

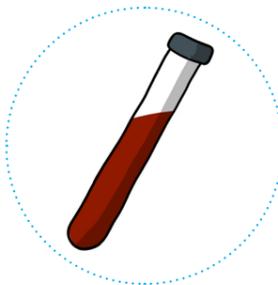
4.1.1. Lithogene und steinhemmende Substanzen

Eine wiederholte Analyse sowohl der lithogenen als auch der steinhemmenden Substanzen ist bei Patienten mit Steinleiden angezeigt, insbesondere bei Patienten mit Hyperoxalurie. Bei der ersten Urinsammlung muss die Aufnahme von stark oxalathaltigen Nahrungsmitteln vermieden werden, ansonsten sollten die Patienten ihre gewohnte Ernährung und Flüssigkeitszufuhr beibehalten, damit ein persönliches Risikoprofil erstellt werden kann. Man sollte dabei aber auch beachten, dass bei der Untersuchung weiterer Urinproben extreme intraindividuelle Schwankungen auftreten können. Wird eine Hyperoxalurie festgestellt, können sekundäre von primären Formen unterschieden werden, wenn diese Sammlungen unter Ernährungsumstellung durchgeführt werden, z. B. eine Urinprobe mit oxalatarmen Ernährung und die nächste Sammlung mit oxalatreicher Ernährung. Dieses Protokoll liefert reproduzierbare Ergebnisse und zeigt das Risikoprofil des Patienten, wobei die typische Oxalatausscheidung im Urin bei einer oxalatarmen Ernährung niedrig ist und umgekehrt bei einer oxalatreichen Ernährung erhöht. Es würde den Rahmen dieser Broschüre sprengen, auf alle Ausscheidungsparameter einzugehen, die das Risikoprofil beeinflussen, aber neben dem Oxalat im Urin müssen auch andere lithogene Faktoren wie Kalzium und Harnsäure sowie steinhemmende Substanzen wie Citrat und Magnesium analysiert werden.



4.2. Plasma-Oxalat

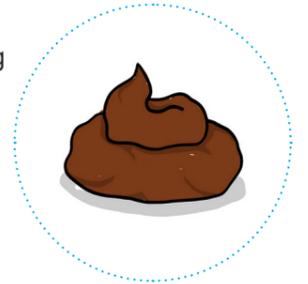
Die Bestimmung von Plasmaoxalat (P_{Ox}) und Glykolat ist ein leistungsfähiges Instrument zur Unterscheidung zwischen primären (vor allem Typ 1) und sekundären Formen der Hyperoxalurie bei chronischen Nierenerkrankungen, wenn Urinuntersuchungen nicht mehr durchführbar sind. Die Normalwerte für P_{Ox} liegen je nach Methode zwischen



0,5 und 7,5 $\mu\text{mol/l}$, wobei 10 $\mu\text{mol/l}$ der obere Grenzwert ist. Für den Plasmaglykolat-spiegel gibt es keine geeigneten Normalwerte.

4.3. Untersuchung des Stuhls

Oxalat abbauende Bakterien sind unsere besten „Freunde“ in Bezug auf den intestinalen Oxalatstoffwechsel. Daher können Stuhlproben auf das Vorhandensein von Bakterien wie *Oxalobacter formigenes* mittels PCR zum Nachweis bakterieller mRNA untersucht werden. Eine solche Analyse ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn eine Behandlung mit oxalatabbauenden Medikamenten möglich ist.



4.4. Der [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Absorptionstest

Die Bestimmung der intestinalen Oxalatabsorption mittels [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat ist ebenfalls möglich. Dieser Test wird jedoch in der Regel stationär durchgeführt und ist möglicherweise nicht erforderlich, wenn die Urinsammlungen mit verschiedenen Diäten eine sekundäre Hyperoxalurie ergeben haben.

Tabelle 2: Intestinale Oxalatabsorption [%] bei Kindern mit Calciumoxalatsteinen (CaOx), bei Kindern mit primärer Hyperoxalurie (PH) und bei gesunden Kontrollen. Nach Sikora et al., [$^{13}\text{C}_2$] Oxalatabsorption bei Kindern mit idiopathischer Calciumoxalat-Urolithiasis oder primärer Hyperoxalurie. *Kidney Int.* 2008 Mar 12.

| Patienten mit CaOx-Steinleiden | | | |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Knaben (n = 33) | Mädchen (n = 27) | Gesamt (n = 60) |
| Median (%) | 17.0 | 14.1 | 15.3 |
| Range | 2.6–32.8 | 1.7–37.7 | 1.7–37.7 |
| Patienten mit primärer Hyperoxalurie: | | | |
| | Knaben (n = 38) | Mädchen (n = 5) | Gesamt (n = 13) |
| Median (%) | 8.2 | 7.1 | 7.0 |
| Range | 2.0–12.4 | 1.8–10.0 | 1.8–12.4 |
| Gesunde Kontrollen | | | |
| | Knaben (n = 23) | Mädchen (n = 12) | Gesamt (n = 35) |
| Median (%) | 10.6 | 9.6 | 10.4 |
| Range | 4.3–26.2 | 1.9–18.6 | 1.9–26.2 |

Für die [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat-Untersuchung müssen die Patienten einen Flüssigkeitsplan (mindestens 1000-1500 ml/Tag) und die Ernährungsempfehlungen (z. B. 800 mg Kalziumzufuhr pro Tag) befolgen, die von einem zertifizierten Ernährungsberater vor Beginn der Untersuchung festgelegt wurden. Nachdem eine 24-Stunden-Urinsammlung durchgeführt und das Einverständnis der Patienten eingeholt wurde, wird eine Stunde vor dem Frühstück eine Kapsel mit 50 mg Na-Oxalat (= 33,82 mg [$^{13}\text{C}_2$]Oxalat) bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 30 kg bzw. 25 mg Na-Oxalat bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg verabreicht, und ein zweiter 24-Stunden-Urin wird in Flaschen mit 30 ml 6-N-HCl (Konservierungsmittel) gesammelt. Die Oxalatabsorption wird durch Gas- oder Ionenchromatographie/Massenspektrometrie bestimmt.

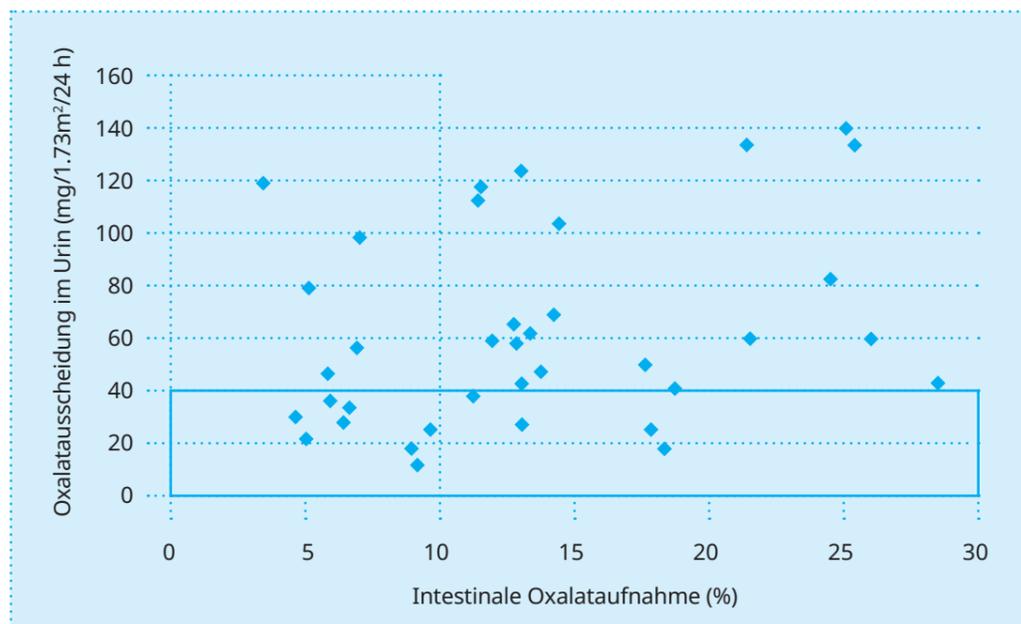


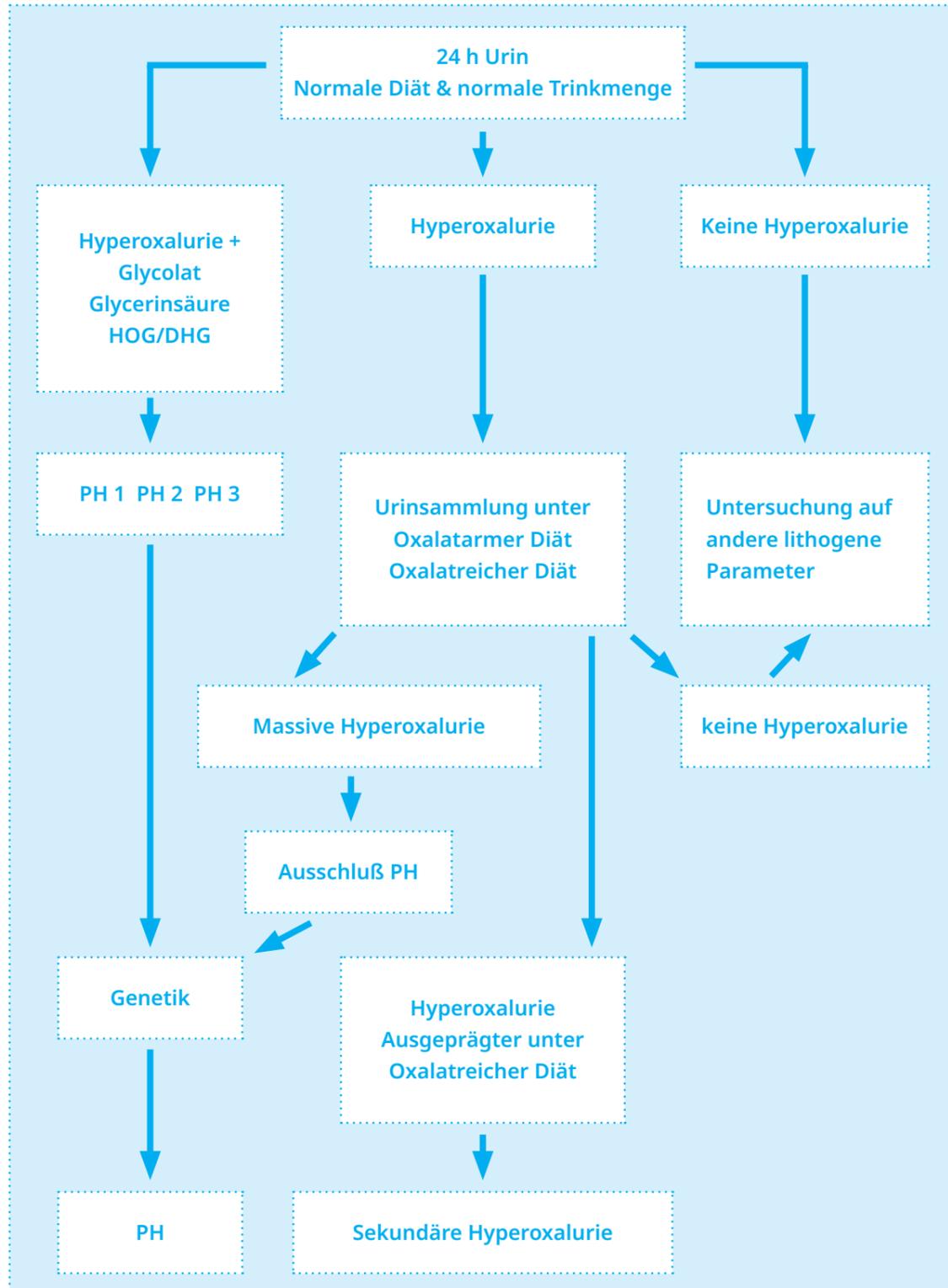
Abb. 6: Obwohl es keine Korrelation zwischen intestinaler Oxalatabsorption und Urinausscheidung gab, waren 19/35 getesteten Patienten mit Mukoviszidose hyperoxalurisch und hyperabsorbierend. Gestrichelte Linie, Normalbereich der intestinalen Oxalatabsorption (< 10 % Absorption), durchgezogene Linie Obergrenze der normalen Oxalatausscheidung im Urin (< 45 mg oder 0,5 mmol/1,73m² Körperoberfläche pro Tag). (nach Hoppe et al, Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. Am J Kidney Dis. 2005 Sep;46(3):440-5)

Die Anwendung des Absorptionstests ist ein weiterer Schritt zur besseren Unterscheidung zwischen primären und sekundären Formen der Hyperoxalurie und zur Identifizierung von Hyperabsorbern, die eine spezifische Therapie benötigen. Der Test ist sicher, aber nicht immer einfach durchzuführen. Er ist unbedenklich, da das verwendete Isotop stabil ist.

5

Diagnostischer Algorithmus

5. DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS



6

Therapeutische Möglichkeiten und Perspektiven

6. Therapeutische Möglichkeiten und Perspektiven

6.1 Aktuelle Behandlungen

Maßnahmen zur Erhöhung der Harnlöslichkeit von Oxalat durch eine hohe Flüssigkeitszufuhr (> 1,5 l/m²/d) und die Verabreichung von Alkalizitrat oder Orthophosphat sind bei jeder Form der Hyperoxalurie wichtig.



6.1.1 Flüssigkeitszufuhr

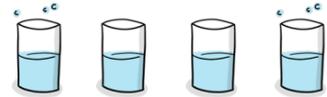


Eine hohe Flüssigkeitszufuhr muss über 24 Stunden gewährleistet sein, nur morgens und abends viel zu trinken ist nicht sinnvoll. Alle zwei Stunden trinken (mit einem Gerät wie dem Wecker eines Mobiltelefons erinnern) ist die beste Option!!!

Trink, trink, trink ...



- Mineralwasser (Still oder Sprudel)*
- Kräutertee*
- Fruchtschorle



*bitte fragen Sie Ihren Doktor oder den Diätassistenten nach guten Produkten und wie viel Sie trinken sollen.



- Große Mengen von...
- schwarzem Tee
 - Kaffee
 - zuckerhaltige Getränke
 - Alkohol ...



Bei kleinen Säuglingen und Kindern, die nicht wirklich in der Lage sind, die Flüssigkeitsaufnahme ausreichend zu erhöhen, kann eine Gastrostomiesonde gelegt werden. Bei Flüssigkeitsverlusten (Erbrechen, Durchfall, hohes Fieber) kann eine intravenöse Gabe von Flüssigkeit erforderlich sein.



6.1.2 Ernährung

Bei Patienten mit sekundärer (diätetischer und enterischer) Hyperoxalurie wird eine oxalatarme, aber normale oder kalziumreiche Ernährung empfohlen (Tabelle). Bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen sind je nach zugrunde liegender Pathologie spezifische therapeutische Maßnahmen erforderlich.

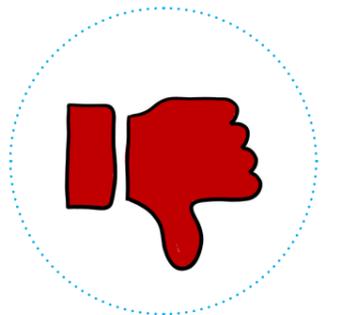


Tabelle 3: Oxalatgehalt von Nahrungsmitteln

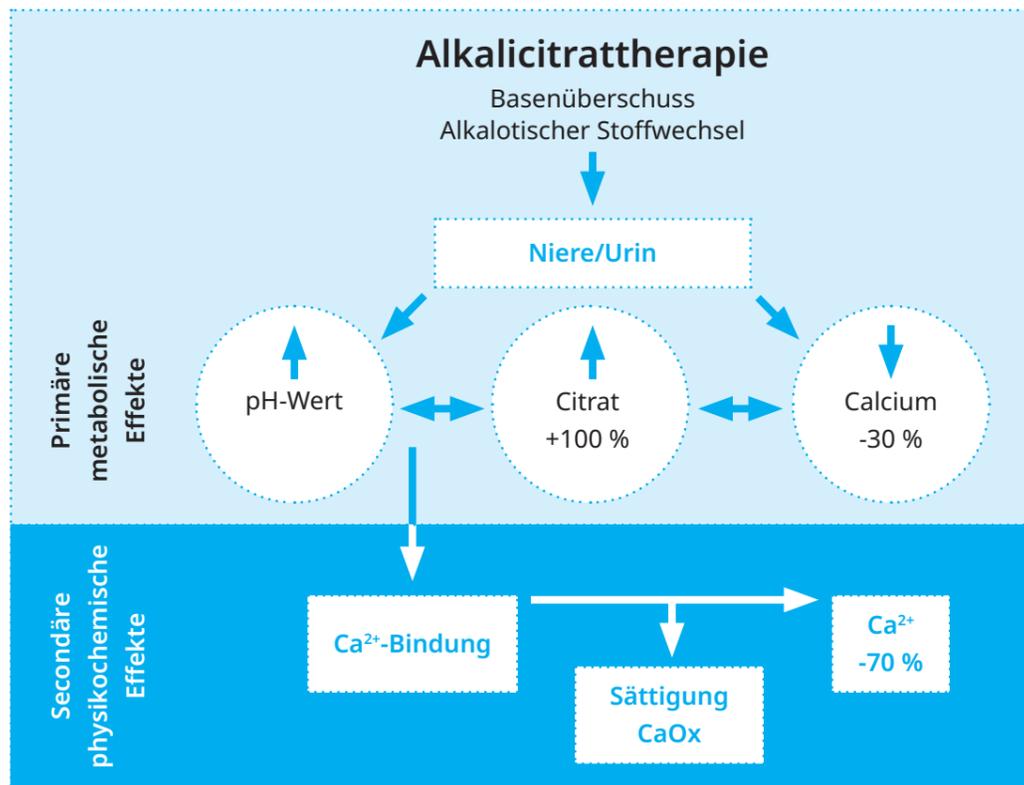
| Nahrungsmittel | Oxalatgehalt ↑ mg/100 g | Nahrungsmittel | Oxalatgehalt ↓ mg/100 g |
|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Spinat (gekocht) | 356–780 | Äpfel | 1.5 |
| Mangold (gekocht) | 650 | Orangen | 6.2 |
| Rhabarber | 537 | Erdbeeren | 15.8 |
| Kakaopulver | 623 | Kartoffeln (gekocht) | 14.5 |
| Süßkartoffel | 280–570 | Bohnen (frisch) | 43.7 |
| R. Beete (gekocht) | 96.8–121 | Kaffee | 1.0 |
| Teeblätter (schwarz) | 375–1450 | Bier | 1.7 |
| Pfefferminzblätter | 1111 | Wein | 3.1 |
| Weizenkleie | 457 | Tee (2 min.) | 7.0–10.8 |
| Mandeln | 431–490 | | |



Eine vegetarische Diät kann hohe Mengen an Oxalat enthalten, dies vor allem durch Weizen, Nüsse, Hülsenfrüchte (Soja) und Gemüse.

6.1.3. Citrat-Medikamente

Ziel der Therapie mit Alkalizitrat ist es, die Sättigung des Urins mit Calciumoxalat zu verringern. Citrat bildet mit Calcium lösliche Komplexe, so dass weniger Calcium zur Bindung an Oxalat zur Verfügung steht und der Urin eine geringere Sättigung für CaOx aufweist. In der Leber wird Citrat in Bikarbonat umgewandelt und führt so zu einer alkalischen Stoffwechsellage (höherer pH-Wert in Blut und Urin), während mit dem Urin mehr Citrat ausgeschieden wird (das nicht benötigt wird, um den Blut-pH-Wert in einem guten Bereich zu halten).



In einer Pilotstudie und einer Langzeitstudie bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie unter Alkalicitrat-Therapie ermöglichte dieses Medikament eine Stabilisierung der Nierenfunktion, eine Verringerung der Nierensteinpassage und/oder eine geringere Nierenverkalkung.

Die Dosierung von Alkalicitrat beträgt 0,1-0,15 g/kg Körpergewicht pro Tag (0,3-0,5 mmol/kg) eines Natrium- und/oder Kaliumcitrat-haltigen Präparats. Bei der Mehrzahl der Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren eine gute Medikamenten-Compliance gezeigt hatten, blieb vor allem die Nierenfunktion stabil oder verbesserte sich sogar. Die besten Kontrollparameter für die weniger kooperativen Patienten sind schließlich die Klinik (starker Anstieg der Nierensteinpassagerate), eine verminderte Harncitratausscheidung oder ein saurer pH-Wert des Urins.

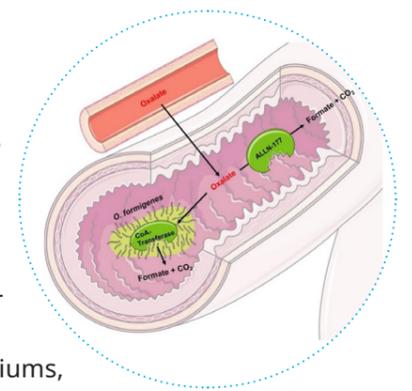
6.1.4. Phosphat-Binder

Theoretisch sollten Medikamente, die normalerweise zur intestinalen Bindung von Phosphat bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen verabreicht werden, auch in der Lage sein, Oxalat zu binden und somit die intestinale Oxalataufnahme zu verringern. Wie bereits erwähnt, trägt die Zugabe von Kalzium zu einer oxalatreichen Ernährung dazu bei, Oxalat im Darm an das zugeführte Kalzium zu binden, so dass es schlüssig wäre, dass Kalziumkarbonat ein sinnvolles „Medikament“ bei enterischer Hyperoxalurie ist. Dies wurde auch in Studien gezeigt, als die Verabreichung von Calciumcarbonat mit Sevelamer, einem kationischen Phosphatbinder, verglichen wurde. Kalziumkarbonat war hier mit einer durchschnittlichen Reduktion der Oxalatausscheidung von 41,2+/-17,4 % deutlich besser als Sevelamer mit 30,4+/-23,8 %. In einer anderen Studie zu Sevelamer wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden: Die Oxalatausscheidung im Urin wurde nur um 17 % gesenkt, die Kalziumausscheidung im Urin jedoch um 25 % erhöht und die Zitratausscheidung im Urin um 23 % verringert. Insgesamt scheint eine Behandlung der enterischen Hyperoxalurie mit Sevelamer also nicht sinnvoll zu sein, da sie das Risiko der Steinbildung durch Veränderungen anderer lithogener Faktoren sogar erhöhen kann. Auch für Lanthancarbonsäure wurden in Tierversuchen positive Daten zur intestinalen Oxalatabsorption und damit zur Oxalatausscheidung im Urin veröffentlicht. Es wurde sogar berichtet, dass Lanthan bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie die Oxalatkonzentration im Plasma und im Urin wirksam senkt. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde auch die Suche nach der besten Kationenbindung an Phosphat und/oder Oxalat mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen beschrieben. Für Oxalat war nur Aluminium ein sehr starker Kandidat für die Komplexbildung, während auch Lanthan und Fe³⁺ vielversprechende Ergebnisse zeigten, so dass dreiwertige Kationen (Fe³⁺, Al³⁺ and La³⁺) eine höhere Affinität für Oxalat aufwiesen. Aluminium sollte jedoch nicht als geeigneter Kandidat für eine Behandlung angesehen werden, da es für eine routinemäßige/tägliche Verabreichung, insbesondere bei Kindern, nicht geeignet ist. Langfristige Aluminiumexposition verringert den Gehalt an Mineralien und Spurenelementen in den Knochen.

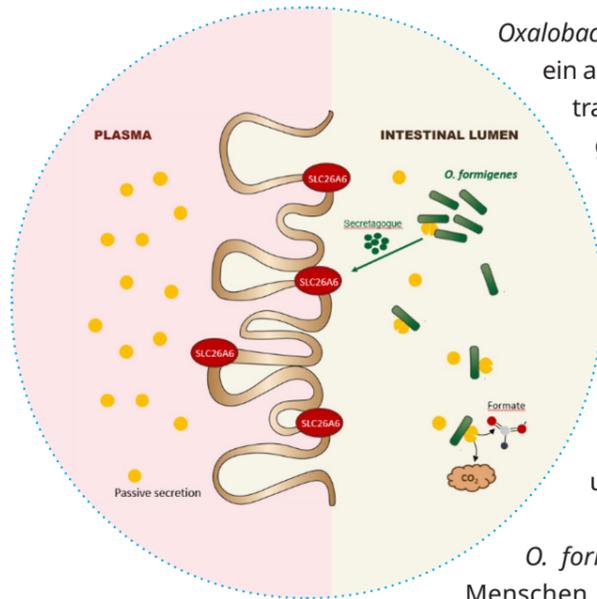
6.2. Künftige Behandlung

Das derzeit verfügbare therapeutische Arsenal für sekundäre (und primäre) Hyperoxalurie hat jedoch seine Grenzen, weshalb andere therapeutische Ansätze willkommen sind. Weitere Informationen über die primäre Hyperoxalurie finden Sie unter www.ph-europe.net. Für die sekundäre Hyperoxalurie sind zwei Behandlungsstrategien denkbar:

- 1) die orale Verabreichung eines Oxalat abbauenden Bakteriums, um dessen Wirkung im Darm durch den Abbau von Oxalat zu nutzen, oder
- 2) die orale Verabreichung von Oxalat abbauenden Enzympräparaten zu den Hauptmahlzeiten, um zu versuchen, die aufgenommene Oxalatsmenge zu reduzieren.



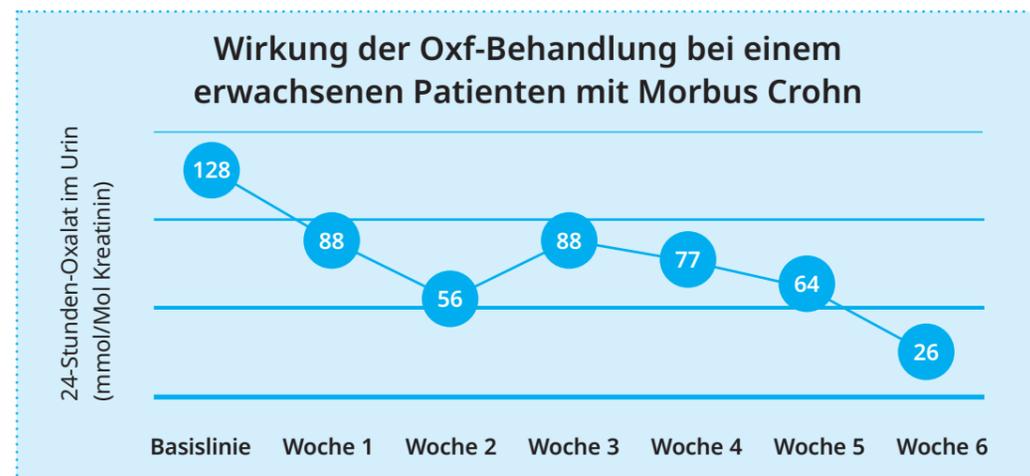
6.2.1. Oxalat abbauende Bakterien



Oxalobacter formigenes (Oxabact®, Oxthera AB, Schweden), ein anaerobes Bakterium, das normalerweise im Darmtrakt des Menschen vorkommt, nutzt Oxalat als einzige Kohlenstoffquelle. Bei oraler Verabreichung reduziert es die Oxalatkonzentration im Darm des Patienten, was zu einem relevanten Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Darmlumen, aber auch zur Aktivierung des intestinalen Oxalat-Transporters (SLC26A6) führt. Beide Effekte können zu einer signifikanten Verlagerung von Oxalat aus dem Blut des Patienten in das Darmlumen führen, wo es von *O. formigenes* abgebaut und somit über die Fäzes ausgeschieden wird.

O. formigenes wird bereits in klinischen Studien am Menschen getestet - allerdings wurden nur Studien an Patienten mit primärer, nicht mit sekundärer Hyperoxalurie durchgeführt.

Eine Pilotstudie an Patienten mit Morbus Crohn hatte stattgefunden, aber die Daten waren nicht schlüssig, da die meisten Patienten sich nicht an die Vorgaben der Studie hielten. Bei einem Patienten mit konsequenter Einnahme des Studienmedikaments ging jedoch die Oxalatausscheidung im Urin, ausgedrückt als Molare-Kreatinin-Ratio während der sechswöchigen Behandlung mit dem Medikament deutlich zurück.



Seitdem wurde *O. formigenes* jedoch nur in PH-Studien und erst kürzlich in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (NCT02000219) bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie und noch guter Nierenfunktion, aber erhöhten Plasmaoxalatwerten (> 10 µmol/l) getestet. Die Ergebnisse früherer Studien haben gezeigt, dass *O. formigenes* in der Lage ist, den

Oxalatwert im Plasma zu senken. Dies führte jedoch zu einer erhöhten Oxalatausscheidung im Urin, obwohl der umgekehrte Effekt zu erwarten war. Die erhöhte Oxalatausscheidung im Urin könnte durch die Auflösung von systemischen Oxalatablagerungen verursacht worden sein. Der primäre Endpunkt der aktuellen Studie war daher die Veränderung des Plasma-Oxalats. Diese Studie erreichte die gesetzten Ziele jedoch nicht, weshalb Medikamente mit Oxalobacter in naher Zukunft weder bei PH noch bei enterischer Hyperoxalurie verfügbar sein werden.

6.2.2. Behandlung mit Oxalat abbauenden Enzymen

6.2.2.1. Urirox/Reloxaliase

Urirox/Reloxaliase (Allena Pharmaceuticals, USA) ist eine rekombinante Oxalat-Decarboxylase, also ein Oxalat-abbauendes Enzym in Tablettenform, das auch in der Lage ist, Oxalat im Darmtrakt abzubauen. Auch wenn Urirox den Oxalat-Transport im Darm nicht direkt aktiviert, reicht der durch den Abbau erzeugte Konzentrationsunterschied möglicherweise aus, um eine Verlagerung von Oxalat aus dem Blut in den Darmtrakt zu erreichen. Bei gesunden Personen konnte Urirox die Oxalatausscheidung im Urin bei einer oxalatreichen Ernährung reduzieren und wird derzeit bei Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie sowie bei Patienten mit PH II und PH III untersucht (NCT03391804). URIROX/Reloxaliase (7500 Einheiten Oxalat-Decarboxylase) wird oral mindestens fünfmal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht. In neueren Studien wurde bei gesunden Personen, die hyperoxalurisch gemacht wurden, aber auch bei Patienten mit enterischer und idiopathischer Hyperoxalurie gezeigt, dass die Oxalatausscheidung im Urin deutlich reduziert wurde. Bei der Studie an Patienten mit enterischer und idiopathischer Hyperoxalurie handelte es sich um den Nachweis des Konzepts (Urirox 1-Studie). URIROX wird nicht systemisch absorbiert und hat daher ein geringes Potenzial für eine systemische Toxizität. Eine zweite zulassungsrelevante Phase-3-Studie (Urirox 2) wird derzeit durchgeführt, wobei die FDA eine beschleunigte Zulassungsstrategie anstrebt. Eine Zwischenanalyse soll im ersten Quartal 2022 erfolgen. Die Einreichung bei den Arzneimittelbehörden (FDA und EMA) ist für Anfang 2023 geplant.

6.2.2.2. Gentechnisch veränderte Bakterien

Synlogic Pharmaceuticals zielt mit einer gentechnisch veränderten bakteriellen Plattform auf EH ab. SYN8802 ist ein gentechnisch veränderter Stamm von *E. coli* Nissle 1917, der ein Enzym zum Abbau von Oxalat aus *O. formigenes* enthält. Er ist „darauf ausgelegt, Oxalat im Magen-Darm-Trakt zu verzehren, um die erhöhte Oxalataufnahme bei Patienten mit EH zu verhindern“. Im Gegensatz zu Oxalobacter sollen die gentechnisch veränderten Bakterien in der Lage sein, Oxalat nicht nur im Dickdarm abzubauen, wie es Oxalobacter tut, sondern auch schon im Magen und im Dünndarm. In einer Phase-1-Studie an gesunden Personen (Teil 1), die eine oxalatreiche Ernährung zu sich nahmen, erreichte die Gabe von SYN8802 folgende Ergebnisse: Nach einer 4-tägigen Phase mit

einer oxalatreichen und kalziumarmen Diät (400mg oder 600mg Oxalat) erhielten die Probanden 5 Tage lang eine Dosis von 3e11 und mussten täglich einen 24-Stunden-Urin sammeln. Die Ergebnisse zeigten eine 29%ige Reduktion des Uox-Wertes gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. Über die Sicherheitsdaten wurde nicht im Einzelnen berichtet. Eine weitere Phase-1-Studie wird derzeit bei Patienten nach einer Magenbypass-Operation durchgeführt, bei denen eine schwere sekundäre Hyperoxalurie bekannt ist. In dieser Studie werden N=20 Patienten mit erhöhtem UOx-Wert nach einer Magenbypass-Operation (Roux-en-Y) untersucht. Die gewählte Dosis beträgt 3e11 und es werden die gleichen Untersuchungen wie bei der Studie an gesunden Freiwilligen genutzt. Ergebnisse liegen Ende des Jahres vor.

6.2.2.3. Oral verabreichte Oxalat-Decarboxylase

OX-1 (Oxidien Pharmaceuticals) ist ein neuartiges Enzym zur Behandlung der Hyperoxalurie. Es weist ein breites pH-Aktivitätsprofil sowie eine hervorragende Stabilität und Aktivität im Magen auf. OX-1 hat eine biologische Wirkung bei gesunden Probanden gezeigt und ist das erste Produkt, das eine signifikante Wirkung bei Probanden mit ernährungsbedingter Hyperoxalurie an der oberen Grenze der Norm aufweist. Derzeit liegen nur die Daten einer Studie mit gesunden Probanden vor, bei denen mit einer oxalatreichen Diät eine Hyperoxalurie induziert wurde und mit Placebo behandelten Probanden verglichen wurden. Die behandelten Probanden erhielten während der 4 Behandlungstage dreimal täglich ~1.000 Einheiten (umol/min/mg) Ox-1 oder Placebo zu den Mahlzeiten. Die Oxalatausscheidung im Urin wurde um durchschnittlich 29 % gesenkt, und bei 31/33 behandelten Probanden wurde eine Verringerung von mindestens > 5 % festgestellt. Die Schlussfolgerung der veröffentlichten Arbeit war, dass das Medikament die Oxalatausscheidung im Urin deutlich verringert. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit bei Patienten mit enterischer Hyperoxalurie zu belegen.

6.2.2.4. Gentechnisch veränderte Bakterienstämme

Novome stellt gentechnisch veränderte Bakterienstämme her, die therapeutische Funktionen zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, einschließlich der enterischen Hyperoxalurie, erfüllen. Die Werkzeuge der synthetischen Biologie von Novome induzieren eine kontrollierbare Einschleusung von GEMMs (Gentically engineered microbial medicines) in den Darm, um nachhaltige und wirklich wirksame Therapien zu ermöglichen. Bei der enterischen Hyperoxalurie tragen diese Mikroben Oxalat-Decarboxylase in das Darmlumen, mit der Oxalat später abgebaut wird. Derzeit gibt es keine klinischen Daten. Es gibt jedoch experimentelle Arbeiten, die zeigen, dass *Lactobacillus plantarum*, der so manipuliert wurde, dass er konstitutiv Oxalat-Decarboxylase (OxdC) für den Abbau von Oxalat im Darm sezerniert, das Oxalat in einem Kulturmedium um 70 % reduziert. Dieser Befund wurde später auch in Studien mit Ratten festgestellt, die mit dem manipulierten *Lactobacillus* behandelt wurden. Derzeit führt Novome eine Phase-1-Studie zum Nachweis des Konzepts von GEMMs durch.

7

Schlussfolgerung

7. Schlussfolgerung

Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie und hier insbesondere mit enterischer Hyperoxalurie haben ein großes Risiko, wiederkehrende Nierensteine und in der Folge sogar chronische Nierenerkrankungen und Nierenversagen im Endstadium zu entwickeln. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind spärlich und umfassen mehr oder weniger nur Hyperhydratation, eine oxalatarme und zumindest normale kalziumhaltige Ernährung und Alkalicitratmedikamente. Darüber hinaus wurde auch die Verabreichung von Arzneimitteln untersucht und empfohlen, die die intestinale Phosphat- und damit vielleicht auch die Oxalatabsorption reduzieren sollen, wie Sevelamer oder Lanthan. Neue Therapeutika zielen darauf ab, die intestinale Oxalatabsorption dadurch zu verringern, dass oxalatabbauende Enzyme in das Darmlumen eingebracht werden, so dass weniger Oxalat zur Absorption zur Verfügung steht. Ob diese Medikamente die Hyperoxalurie wirklich signifikant verringern, muss noch geklärt werden.

Normalwerte

| Plasma | | |
|--|--------------------|--|
| Oxalat im Plasma | Alle Altersgruppen | < 6.3 ± 1.1 µmol/l (freies Oxalat) |
| Glykolat im Plasma | Alle Altersgruppen | < 7.9 ± 2.4 µmol/l |
| 24-h -Sammelurin | | |
| Oxalat im 24-h-Urin | Alle Altersgruppen | < 0.50 mmol/1.73 m ² /24h < 45 mg/1.73 m ² /24h |
| Glykolat im 24-h-Urin | Alle Altersgruppen | < 0.50 mmol/1.73 m ² /24h < 45 mg/1.73 m ² /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 ² /24h |
| Spontanurin (molare Kreatininquotienten) | | |
| Oxalat/Kreatinin | 0-6 Monate | < 325-360 mmol/mol |
| | 7-24 Monate | < 132-174 mmol/mol |
| | 2-5 Jahre | < 98-101 mmol/mol |
| | 5-14 Jahre | < 70-82 mmol/mol |
| | > 14 Jahre | < 40 mmol/mol |
| Glykolat/Kreatinin | 0-6 Monate | < 363-425 mmol/mol |
| | 7-24 Monate | < 245-293 mmol/mol |
| | 2-5 Jahre | < 191-229 mmol/mol |
| | 5-14 Jahre | < 166-186 mmol/mol |
| | > 14 Jahre | < 99-125 mmol/mol |
| L-Glycerate/Kreatinin | 0-6 Monate | < 14-205 mmol/mol |
| | 7-24 Monate | < 14-205 mmol/mol |
| | 2-5 Jahre | < 14-205 mmol/mol |
| | 5-14 Jahre | < 23-138 mmol/mol |
| | > 14 Jahre | < 138 mmol/mol |
| HOG/creatinine | Alle Altersgruppen | < 2.5 µmol/mmol |

Glossar

Autosomal rezessiv

Das Chromosom, das dem Patienten von der Mutter und dem Vater übertragen wurde, muss die gleiche Veränderung in einem bestimmten Gen aufweisen, um betroffen zu sein

CNI

Chronische
Niereninsuffizienz

Dialyse

Nierenersatztherapie

DNS (DNA)

Desoxyribonukleinsäure
(desoxy-ribonucleic acid)

Enzym

Ein Protein, das eine chemische Reaktion in Gang setzt.

ESRF

End stage renal failure =
endgültiges Nierenversagen

ESWL

Abkürzung für extrakorporale
Stoßwellenlithotripsis =

Zertrümmerung von Steinen
mit Hilfe von Ultraschall-
wellen von außen

Gen

Genetische Information
auf einem Chromosom

Hämaturie

Blut im Urin

Hämodialyse

Dialyse

Homozygot

Jeweils eine gleiche
Mutation auf beiden
Chromosomen

Heterozygot

Nur eine Mutation
auf einem Chromosom

Hyperoxalurie

Erhöhte Oxalatausscheidung
im Urin

Intestinale

Oxalataufnahme

Oxalatabsorption im Darm

Kolonisierung

Besiedlung

Metaphylaxie

Behandlung (insbesondere
Nachsorgeuntersuchungen
und Nachsorgetherapien)

mmol/1,73m² KÖ/d

KÖ = Körperoberfläche

Nephrokalzinose

Verkalkung der Nieren,
d. h. Ablagerung von
Kalziumoxalatkristallen
im Nierengewebe

PCR

Polymerase Kettenreaktion

Systemische Oxalose

Oxalatablagerungen im
gesamten Körpergewebe

Urolithiasis

Nierensteinerkrankung

Impressum

Produktion:

Dr. Cristina Martin-Higueras &
Prof. Dr. Bernd Hoppe,
PH&HP team



Gestaltung und Illustration:

Gipfelgold Werbeagentur GmbH,
Bonn, Germany
www.gipfelgold.de

