

Primäre und Sekundäre Hyperoxalurie

- eine kurze Einführung ins Themengebiet -

Prof. Dr. Bernd Hoppe, Universitäts-Kinderklinik Köln

© Copyright 2005 B. Hoppe. All rights reserved.

Eine erhöhte Urinoxalatausscheidung bezeichnet man als Hyperoxalurie. Sie ist eine der Hauptrisikofaktoren für eine rezidivierende Urolithiasis (= Nierensteinerkrankung) oder zunehmende Nephrokalzinose (= Nierenverkalkung, d.h. Ablagerung von Calciumoxalatkrystallen im Nierengewebe, Abb. 1). Oxalsäure ist ein Endprodukt des Stoffwechsels, d.h. wird normalerweise nicht für einen weiteren Stoffwechselprozess im Körper gebraucht und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei einer erhöhten Urinoxalatausscheidung könnte Oxalsäure an Calcium binden und dabei zuerst kleine Kristalle, damit aber auch die Grundlage für Nierensteine bilden. Diese sind häufig bei Erwachsenen zu finden, ungefähr 5 % der 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. Calciumoxalat ist dabei der häufigste Bestandteil der Steine. Woher kommt nun die erhöhte Urinoxalatausscheidung? Hierbei unterscheidet man primäre von sekundären Hyperoxalurien:

Es werden 2 Formen der primären (PH) von den sekundären Hyperoxalurien unterschieden, über weitere primäre Formen wird diskutiert. Die primären Hyperoxalurien Typ I und Typ II sind autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen des Glyoxylatstoffwechsels, d.h. es wird in der Leber durch unterschiedliche Enzymdefekte zu viel Oxalat produziert, was später im Urin ausgeschieden werden muss. Hyperoxalurie und erhöhte Ausscheidung von Glykolat sind bei PH I durch mangelnde oder fehlende Aktivität, bzw. Mislokalisierung der leberspezifischen peroxisomalen Alanin:Glyoxylat-Aminotransferase (AGT, AGXT-Gen auf 2q37.3) verursacht. Eine verminderte Aktivität von Glyoxylat Reduktase, ein Enzym auch mit D-Glyzerat Dehydrogenase- und Hydroxypyruvat Reduktase Aktivität, führt bei der PH II zu Hyperoxalurie und erhöhter L-Gyzerinsäureausscheidung (GHPR, Gen auf 9p11).

Die extreme Hyperoxalurie ($> 1,0 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24 \text{ h}$, normale Ausscheidung $< 0,5 \text{ mmol}$ bei Erwachsenen, bzw. $< 0,37 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24 \text{ h}$ bei Kindern) führt zu rezidivierender Urolithiasis und/oder fortschreitender Nephrokalzinose und damit zu einem erhöhten Risiko der frühzeitigen Nierenschädigung. Bei vielen Patienten mit primärer Hyperoxalurie versagen die Nieren frühzeitig (= Niereninsuffizienz) und sie werden damit dialysepflichtig. In der Niereninsuffizienz steigen Plasmaoxalat ($\text{PO}_x > 30 \text{ } \mu\text{mol}/\text{l}$) und Plasma-Calciumoxalat Sättigung ($\beta_{\text{PCaOx}} > 1$) dramatisch an, da das zu viel produzierte Oxalat ja nicht mehr über die Nieren ausgeschieden wird. Bei überhöhter Blutsättigung von Calciumoxalat lagern sich dann CaOx Kristalle nicht nur im Nierengewebe, sondern fast in allen Organen, so z.B. im Knochen (-mark), sowie der Netzhaut ab. Dies allgemeine Ablagerung von Calciumoxalat bezeichnet man als systemische Oxalose. Dieser Zustand muß durch eine frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie möglichst verhindert werden. Leider wird die Diagnose aber häufig erst Jahre nach dem Erstsymptom gestellt (Abb. 2). So sollte schon beim ersten Harnstein, aber auch bei Nephrokalzinoseverdacht im Ultraschall, sowie bei Hämaturie (= Blut im Urin) unbedingt auch die Oxalatausscheidung im Urin gemessen werden. Bei extremer Hyperoxalurie sollte eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung (Nachweis fehlender oder verminderter Enzymaktivität) durchgeführt werden. Eine molekulargenetische Untersuchung der häufigsten bekannten Mutationen (c.33_34insC, c.508G>A und c.731T>C für AGT, sowie c.103delG für GHPR) ist möglich und bringt in etwa

35-50 % der Fälle auch eine sichere Diagnose.

Die PH I ist eine sehr heterogene, d.h. unterschiedlich verlaufende Erkrankung. Sogar Geschwister mit den gleichen die Erkrankung bedingenden molekulargenetischen Veränderungen (= Mutationen, Genotyp) können einen komplett unterschiedlichen Krankheitsverlauf (= Phänotyp) haben. Besonders dramatisch kann die infantile Form der Erkrankung verlaufen, die schon recht bald zum Nierenversagen führen kann. Neben einer hohen Flüssigkeitszufuhr (> 2 Liter/d) sollte die Therapie aus Vitamin B6 (PH I) zur Steigerung der AGT Enzymaktivität, sowie einer Medikation zur Verbesserung der Löslichkeit von Calciumoxalat im Urin, z.B. Alkalizitrat, bestehen. Da bei Patienten mit einer c.508G>A Mutation ein besseres Ansprechen auf Vitamin B6 festgestellt worden ist, wird derzeit ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Therapierbarkeit der Erkrankung diskutiert. Wir konnten dahingehend bei unseren Patienten bisher aber keinen Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp der Erkrankung aufzeigen.

Da keine Form der Dialyse adäquate Mengen an Oxalat eliminiert, muß über eine möglichst frühzeitige Transplantation 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 Wiederauftreten der Nephrokalzinose im Transplantatorgan). Eine kombinierte Leber-Nierentransplantation ist aus unserer Sicht eher zu empfehlen, die pre-emptive, d.h. frühzeitige Lebertransplantation bei noch erhaltener Nierenfunktion wird kontrovers diskutiert. Eine auxiliäre Lebertransplantation als Enzymersatztherapie, dies meint eine Leberteiletransplantation ohne Entfernung des eigenen, kranken Organs, macht definitiv keinen Sinn, da weiterhin Lebergewebe mit hoher Oxalatproduktion vorhanden wäre und damit die ausgeprägte Hyperoxalurie weiterbestehen würde. Jede andere Form der Enzymersatztherapie (z.B. Transplantation von Leberzellen) muss damit leider auch die Elimination des eigenen Lebergewebes zum Ziel haben. Diese Zusammenhänge machen deutlich, daß Patienten mit primärer Hyperoxalurie unbedingt in einem (pädiatrisch) nephrologischem Zentrum betreut werden sollten.

Die Urinoxalatausscheidung ist bei den sekundären Hyperoxalurien niedriger, kann aber Werte von 1,0 mmol/1,73m²/d erreichen und somit auch zur wiederkehrenden Urolithiasis oder zunehmender Nephrokalzinose führen. Die sekundäre Hyperoxalurie wird durch eine erhöhte Aufnahme von Oxalat über den Darm (enterisch) oder durch eine exzessive Aufnahme von Oxalat über die Nahrung ausgelöst (diätetisch). Sie tritt oft bei Malabsorptionssyndromen auf, so z.B. besonders häufig bei Patienten mit cystischer Fibrose, oder bei Patienten mit Morbus Crohn. Dort ist die Hyperoxalurie unter anderem durch die Malabsorption per se erklärt. Calcium wird im Darm an Fette statt an Oxalat gebunden, damit liegt im Verlauf vermehrt freie Oxalsäure zur Aufnahme über den Darm vor. Aber auch ein Mangel an oxalatabbauenden Darmbakterien (z.B. *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium lactis* u.a.), ausgelöst durch regelmäßige Antibiotikagaben, kann zur erhöhten Aufnahme von Oxalat über den Darm führen. Ein Oxalatabsorptionstest mittels stabilem Isotopen ([¹³C₂]-Oxalat) kann weiteren Aufschluß über den Charakter der sekundären Hyperoxalurie geben. Die Therapie bei diesen Patienten basiert auf diätetischen Ratschlägen (oxalatarme, calciumreiche Diät), einer hohen Flüssigkeitszufuhr, sowie der Gabe von Alkalizitrat, um die Löslichkeit des Urins für Calciumoxalat zu verbessern.

In Zukunft könnte eine Behandlung mit oxalatabbauenden Bakterien sowohl bei Patienten mit primärer, als auch mit sekundärer Hyperoxalurie eine neue Therapieoption darstellen. Erste Studien zeigten dabei bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie auf, daß auch in der Leber produziertes Oxalat nicht nur über die Nieren, sondern letztlich über den Darmtrakt ausgeschieden werden kann. Dabei kommt es zum aktiven Transport von Oxalat mittels eines hohen Gradienten

über den Darmzellen in den Darm hinein. Dieses Oxalat wird von den Bakterien zu Fumarat und CO₂ abgebaut, weiter verstoffwechselt und schließlich mit dem Stuhl ausgeschieden.

Weitere Informationen auch unter www.kinderneurologie-koeln.de oder unter www.ohf.org erhältlich.

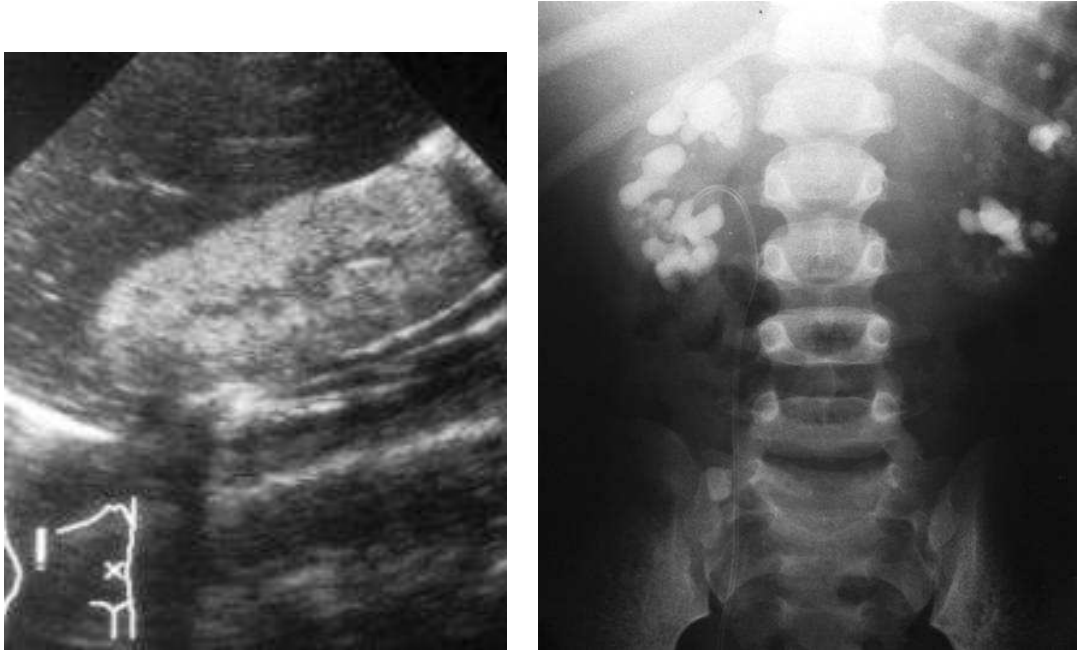


Abbildung 1: schwere Nierenverkalkung (links) bzw. ausgeprägte Nierensteine (rechts) bei 2 Patienten mit primärer Hyperoxalurie Typ 1.

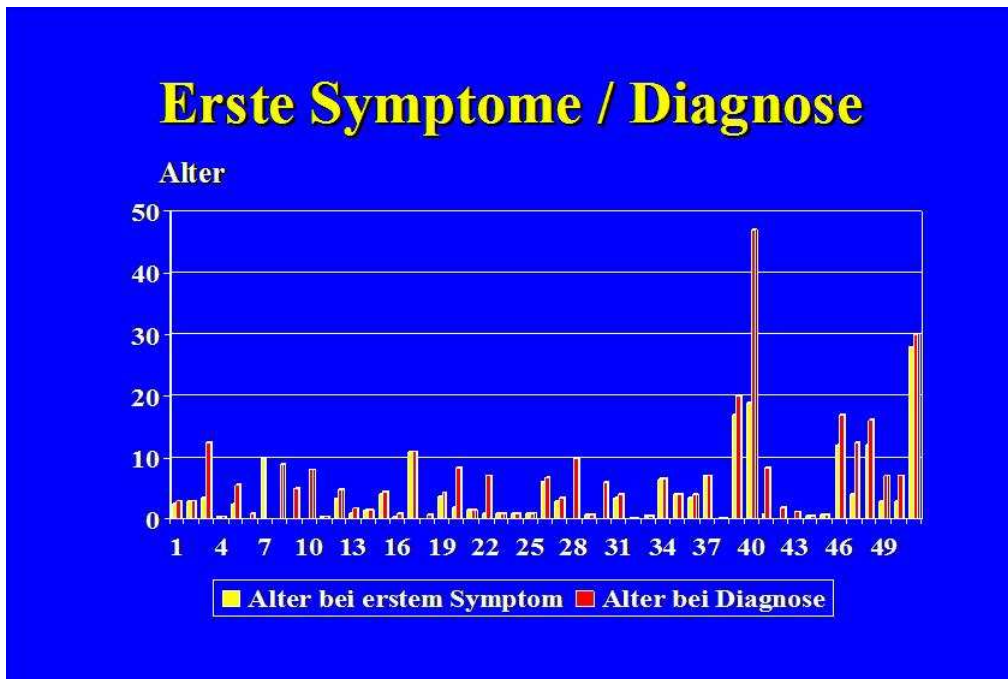


Abbildung 2: Zeitintervall zwischen Erstsymptom und Diagnose.

Diagnostik bei Verdacht auf Primäre oder Sekundäre Hyperoxalurie

Prof. Dr. Bernd Hoppe, Universitäts-Kinderklinik Köln

© Copyright 2005 B. Hoppe. All rights reserved.

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

1. Urin- und Plasmabestimmungen

1.1. Urin

Die klinisch- laborchemische Abklärung bei einem Patienten mit V.a. primäre Hyperoxalurie erfordert die Analyse der Urinausscheidung von Oxal-, sowie Glykolsäure, bzw. L-Glycerinsäure zum Ausschluß einer PH Typ II, welche heute routinemäßig mittels Ionenchromatographie oder HPLC (High Performance Liquid Chromatography) bestimmt werden können. Oxalat kann aber auch adäquat durch eine enzymatische Methode (Oxalatoxidase, Sigma-Kit[®]) gemessen werden [160].

Einen ersten Hinweis auf eine mögliche Erkrankung geben altersabhängig erhöhte Oxalsäure/Kreatininquotienten aus Spontanurinproben (siehe Tabelle 1). Frühgeborene, aber auch termingeborene Kinder haben eher hochnormale und sehr nahrungsabhängige Quotienten (Ox/Krea bei Formula > Muttermilch Ernährung). Die Analyse von zumindest zwei 24 h Sammelurinen auch auf andere lithogene und inhibitorische Parameter sollte unbedingt angeschlossen werden. Dies ist notwendig, um eine spätere Therapiekontrolle 1. am Verlauf der Oxalsäureausscheidung und 2. an der relativen Urinübersättigung für Calcium-Oxalat ermessen zu können. Sollte die Oxalat- und die Glykolatausscheidung > 0,5 mmol/24h/1.73m² Körperoberfläche betragen (> 45 mg/24 h), so ist bei eindeutigem klinischen Verlauf an der Diagnose normalerweise kein Zweifel mehr.

Bei etwa 25 - 30 % der Patienten mit PH I findet sich keine erhöhte Ausscheidung von Glykolsäure. Wandzilak et al. und Latta et al. empfehlen die Bestimmung von molaren Kreatininquotienten als sicheren Nachweis für eine erhöhte Glykolsäureausscheidung. Marangella et al. bestimmen zusätzlich die Plasmaglykolsäurewerte als weiteren Diagnose sichernden Parameter. Die Patienten mit PH II haben im Gegensatz zur PH I neben der Hyperoxalurie eine erhöhte Ausscheidung von L-Glycerinsäure (normal < 5 µmol/l), bei normaler Glykolsäureausscheidung.

| Alter | n | Oxalat/Kreatinin (mmol/mol) | Glykolat/Kreatinin (mmol/mol) |
|---------------|----|--------------------------------|----------------------------------|
| 0 - 6 Monate | 22 | 77 - 325 | 63 - 363 |
| 7 - 24 Monate | 10 | 38 - 132 | 58 - 245 |
| 2 - 4.9 Jahre | 21 | 18 - 98 | 55 - 204 |
| 5 Jahre | 25 | 22 - 70 | 58 - 229 |
| 9 Jahre | 25 | 12 - 70 | 45 - 140 |
| 12 Jahre | 29 | 16 - 53 | 46 - 160 |
| 14 Jahre | 29 | 10 - 64 | 30 - 166 |
| 16 Jahre | 27 | 13 - 39 | 22 - 125 |

Tabelle 1: Molare Kreatininquotienten (Range) für Oxalat und Glykolat (nach Leumann & Hoppe, Urolithiasis in childhood. In: Therapeutic Strategies in Children with Renal Disease, Ed. W Proesmans. Baillière's Clinical Paediatrics (London), Vol 5, pp. 655-674)

1.2. Plasma

Stets sollte auch eine Plasma Oxalat- und Glykolatbestimmung durchgeführt werden. Dabei ist auf eine adäquate Probenvorbereitung zu achten, da es sonst zu einer raschen in vitro Neogenese von Oxalsäure aus Ascorbinsäure kommt. Die Messung von P_{Ox} erfolgt mittels Ionenchromatographie, oder aber per Gaschromatographie oder einer enzymatischen Methode (Oxalatoxidase). Plasma-Glykolat (P_{Gly}) wird vornehmlich ionenchromatographisch bestimmt. Die Normwerte für P_{Ox} liegen je nach Literaturstelle und Labormethode zwischen 1-3 $\mu\text{mol/l}$ und 2-6 $\mu\text{mol/l}$. Bei der PH I werden P_{Ox} Werte von $> 10 - 20 \mu\text{mol/l}$ bei noch kompensierter Nierenfunktion gemessen, wobei P_{Ox} schon bei beginnender Niereninsuffizienz rasch ansteigt. Patienten im terminalen Nierenversagen haben Plasmaoxalsäurewerte von $> 60 - 110 \mu\text{mol/l}$, je nachdem wie lange schon eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden mußte.

1.3. Plasmasättigung

Die Bestimmung der Plasmasättigung für Calcium-Oxalat (β_{CaOx}) dient als weiterer, wichtiger Kontrollparameter bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Abschätzung des Risikos von $CaOx$ -Ablagerung in Organen und Gewebe bei Patienten mit PH I ist damit besser möglich. Die Berechnung der $CaOx$ Plasmasättigung erfolgt mittels eines modifizierten "Solution Equilibrium Programm" und ist bei Absolutwerten > 1 pathologisch. Marangella et al. untersuchten die Plasmaübersättigung bei terminal niereninsuffizienten (erwachsenen) Patienten mit oder ohne PH I, und stellten dabei signifikante Unterschiede fest. Schon bei einer Kreatinin-Clearance von $< 35 \text{ ml/Min.} \times 1,73\text{m}^2$ fanden sie bei Patienten mit PH I eine überhöhte β_{CaOx} . Bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen ist danach ein Anstieg der Sättigung erst ab einer Krea-Clearance von $< 8 \text{ ml/Min.} \times 1,73\text{m}^2$ zu erwarten. Bei non-PH Patienten findet sich nur selten eine Übersättigung des Plasmas für $CaOx$. Auch Worcester et al. berichten von einem Anstieg von β_{CaOx} nur bei terminaler Niereninsuffizienz (CNI), d.h. bei einem Serum Kreatinin $> 9 \text{ mg/dl}$ ($> 3\text{mg/dl}$ bei PH I) und P_{Ox} Werten $> 40 - 50 \mu\text{mol/l}$ bei erwachsenen non-PH

Patienten mit CNI. Damit scheint bei non-PH im Gegensatz zu PH Patienten ein niedrigeres Risiko für CaOx-Ablagerungen in Geweben oder Organen vorzuliegen. Warum diese non-PH Patienten trotz teilweise maximal erhöhter P_{Ox} Werten keine systemische Oxalose entwickeln, bleibt bisher trotzdem nicht adäquat begründet. Marangella et al. und auch Hoppe et al. beschreiben bei non-PH Patienten nach Hämodialyse immer β_{CaOx} Werte < 1 , diese Phasen der Untersättigung mögen dazu beitragen, daß das Risiko der CaOx Ablagerung gering bleibt. Dies wird dadurch bestätigt, daß man in Knochenbiopsien bei PH I CNI Patienten einen extrem hohen CaOx-Gehalt von 14,8-907 $\mu\text{mol Ox/g}$ Knochen, bei den non-PH Patienten aber nur einen Gehalt von $5,1 \pm 3,6 \mu\text{mol Ox/g}$ Knochen fanden.

Bei einem terminal niereninsuffizienten Patienten ist die Diagnose der PH mittels Urinalysen, oder aber mittels Messung von P_{Ox} nicht sicher verwertbar, da P_{Ox} bei allen Patienten mit terminalem Nierenversagen erhöht ist. Auch bei chronischer, aber noch kompensierter Niereninsuffizienz ist die Oxalsäureclearance deutlich eingeschränkt, die Ausscheidung über die Nieren vermindert und P_{Ox} kann erhöht sein. Allerdings steigt P_{Ox} bei Patienten mit PH I überproportional schnell an. Wie schon erwähnt, ist β_{CaOx} ab einer Krea-Clearance $< 35 \text{ ml/Min.} \times 1,73\text{m}^2$ erhöht, dies aufbauend auf einem rasch ansteigenden P_{Ox} . Marangella et al. empfehlen daher die Bestimmung von PGly als letztlich sicherem diagnostischen Parameter, da P_{Gly} nur bei Patienten mit PH I erhöht ist.

2. Leberbiopsie

Vor einer geplanten, kombinierten Leber/Nierentransplantation sollte unbedingt die Diagnosesicherung mittels Leberbiopsie und Bestimmung der AGT-Aktivität erfolgen. Dies ist notwendig, da eine ansonsten gesunde Leber bei der Transplantation ersetzt wird, die PH I muß vor der Transplantation also bewiesen sein. Zu erinnern ist in diesem Zusammenhang an Patienten, die die klinischen und laborchemischen Befunde einer PH I zeigen, bei denen aber kein Defekt oder Mangel der AGT festgestellt wird. Eine Lebertransplantation würde bei diesen Patienten keinen Nutzen haben.

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 die PH I sicher diagnostiziert werden.

Wegen der vielen, bereits aufgeführten enzymologischen Phänotypen der primären Hyperoxalurie, kann durch eine Bestimmung der AGT-Aktivität nicht zwischen wirklichen Krankheitsträgern und Patienten unterschieden werden. Somit sollte, vor allem bei einer AGT-Aktivität $> 15 \%$, auf jeden Fall die subzelluläre Verteilung (Peroxisom/Mitochondrium) der AGT untersucht werden. Dies ist vor allen Dingen auch deswegen wichtig, da die AGT-Aktivität auch bei anderen Lebererkrankungen, wie z.B. bei einer Leberzirrhose, deutlich vermindert sein kann. Das immunreaktive AGT-Protein kann schließlich noch zur letzten Spezifizierung der Diagnose mittels Western-Blot bestimmt werden.

Auch im Hinblick auf die enzymologische Differenzierung der PH II ist die Leberbiopsie hilfreich und zeigt einen Mangel an Glyoxylatreduktase auf. Zusätzlich kann eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden, dabei wird nach der bisher hauptsächlich bekannten PH II Mutation des GHPR Gens auf Chromosom

9p11 gesucht (103delG).

3. DNA Analytik bei PH I

Das AGXT Gen ist inzwischen geklont und sequenziert worden und mehr als 50 Mutationen sind bisher identifiziert worden. Alle Exon/Intron Grenzen wurden für das AGXT-Gen beschrieben. Demzufolge kann die Diagnose aufbauend auf den bekannten Mutationen mittels Exon spezifischer PCR der genomischen DNA gelingen, welche z.B. von peripheren Leukozyten gewonnen wurde. Eine molekulargenetische Untersuchung ist damit möglich geworden, schließt dabei aber häufig nur die Suche nach den drei am häufigsten vorkommenden Mutationen ein (c.508A>C [früher G630A], 33_34insC und 731T>C). Sollten diese nicht gefunden werden, ist damit natürlich die Diagnose einer PH I nicht ausgeschlossen. Zudem sind viele Patienten vermutlich compound heterozygot, was bedeutet, daß auch bei Kenntnis der kausalen Mutationen, nur bei ungefähr 5 - 10 % der Fälle eine Unterscheidung von Patienten und Merkmalsträgern gelingen dürfte.

4. Pränatale Diagnose

Eine pränatale Diagnose, vor allen Dingen bei Vorerkrankung in der Familie, erscheint besonders in den Fällen der neonatalen, schwerst progredienten Form der Oxalose von großer Bedeutung. Leumann et al. konnten zeigen, daß eine Bestimmung von Oxalsäure in der Amnionflüssigkeit kein adäquater Parameter zur pränatalen Diagnostik darstellt, dies, obwohl sie sowohl Oxalsäure-, als auch Glykolsäure in der Amnionflüssigkeit nachweisen konnten. Möglicherweise spielt die mütterliche AGT für den Oxalsäuremetabolismus beim Föten noch eine große Rolle.

Da sich die AGT nur in den Hepatozyten und nicht z.B. in Fibroblasten oder Leukozyten exprimiert, muß eine Leberbiopsie durchgeführt werden, will man die AGT-Aktivität des Föten messen. Dies bedeutet ein nicht unerhebliches Risiko für Mutter und Fötus. Eine signifikante AGT-Aktivität ist erst ab der 14. Schwangerschaftswoche nachweisbar, schon ab der 9. Schwangerschaftswoche läßt sich immunelektronisch AGT nachweisen. Die Werte bleiben auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft deutlich unter den bereits zitierten Normalwerten, dies möglicherweise, weil die Peroxisomen noch sehr klein sind. Eine erfolgreiche Bestimmung der AGT-Aktivität nach fötaler Leberbiopsie und darauf aufbauend eine immun-elektronenmikroskopische Diagnostik wurde zwar einige Male durchgeführt und auch publiziert, aber ein solches Vorgehen kann im weiteren Verlauf zu nicht gewollten Komplikationen führen kann (z.B. einer Fehlgeburt).

Eine fetale Leberbiopsie 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 frühzeitigere Diagnose ist durch eine DNA Analyse nach Chorionzottenbiopsie möglich, allerdings nur dann, wenn die kranken Familienmitglieder entweder homozygot oder kombiniert heterozygot für die bisher beschriebenen Mutationen sind. Selbst dann ist mit dieser Mutationsanalyse nur in 10 % der Patienten eine sichere pränatale Diagnostik möglich. Letztlich scheint die pränatale Diagnose durch Linkage Analyse des AGXT-Gens (PCR linkage analysis) der erfolgreichste Weg zu sein, vor allem, weil weitere für die Linkage Analyse hilfreiche Polymorphismen und Microsatelliten gefunden worden sind.

Nach einer pränatalen Diagnosestellung muß die darauf aufbauende genetische Beratung der Eltern unbedingt die Heterogenität des Krankheitsphänotyps mit in

Betracht ziehen. Selbst bei identischem PH-Genotyp bei Geschwistern, kann es zu gänzlich unterschiedlichen Krankheitsausprägungen kommen. So ließ sich in einem Indexfall die Diagnose PH I durch typischerweise erhöhte Ausscheidungsparameter, sowie durch eine Leberbiopsie stellen. Klinisch fand sich, aufbauend auf einer ausgeprägten Nephrocalcinose, eine chronische Niereninsuffizienz. Die Schwester des Patienten blieb, bei nur marginal erhöhter Oxalsäureausscheidung, klinisch unauffällig. Beide Patienten sind aber genotypisch identisch, homozygot sowohl für die G₆₃₀A Mutation (c.508A>C), 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 pränatale Untersuchung überhaupt einen Sinn macht, wenn trotz allem keine sichere Aussage über den postnatalen Verlauf möglich ist.

Ein Fall von PH I 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 (pseudo-dominanten) Vererbung kommen, so daß die Elterngeneration mitbetroffen ist. Für alle Betroffenen gilt der Grundsatz, je früher die Diagnose gestellt wurde, desto besser die Chance durch eine adäquate Behandlung die Progredienz der Erkrankung zu hemmen.

© Copyright 2005 B. Hoppe. All rights reserved.

Therapie

Behandlung der Primären Hyperoxalurie

Prof. Dr. Bernd Hoppe, Universitäts-Kinderklinik Köln

© Copyright 2005 B. Hoppe. All rights reserved.

1. Metaphylaxe

1.1. Allgemeines

Eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von 2 - 3 l/d ist ein erster wichtiger Parameter um die Löslichkeit von Calcium-Oxalat im Urin durch Harndilution 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. Besondere diätetische Anforderungen sind nicht einzuhalten, einzig stark oxalsäurehaltige Nahrungsmittel wie z.B. Spinat oder Rhabarber sollten vermieden werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Oxalsäuregehalt von Nahrungsmitteln:

| Nahrungsmittel | Oxalsäuregehalt mg/100 g | Nahrungsmittel | Oxalsäuregehalt mg/100 g |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Früchte: | | Brote: | |
| Bananen | 0,7 | Roggenbrot | 0,9 |
| Äpfel | 1,5 | Weißbrot | 4,9-8,6 |
| Orangen | 6,2 | | |
| Erdbeeren | 15,8 | Süßigkeiten: | |
| Stachelbeeren | 19,3 | Marmelade | 4,5-10,8 |
| | | Kakaopulver | 6,23 |
| Gemüse: | | Getränke: | |
| Spargel (gekocht) | 1,7 | Kaffee | 1,0 |
| Kartoffeln (gekocht) | 14,5 | Kaffeepulver | 57-230 |
| Bohnen (frisch) | 43,7 | Bier | 1,7 |
| R. Bete (gekocht) | 96,8-121 | Wein | 3,1 |
| Spinat (gekocht) | 356-780 | Tee (2 Mil.) | 7,0-10,8 |
| Rhabarber | 537 | Teeblätter | 375-1450 |

Modifiziert nach Hesse A, Bach D (1982) Harnsteine, Pathobiochemie und klinisch-chemische 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.

Die regelmäßige Einnahme von Ascorbinsäure als einem der wichtigen Vorläufer von Oxalat sollte nicht erfolgen. Durch die Einschränkung der Kochsalzzufuhr kann die Oxalatabsorption reduziert werden, gleiches wird durch die Supplementierung der Nahrung mit Calcium erreicht, da Calcium intestinal Oxalsäure bindet, und diese Komplexe schließlich mit dem Stuhlgang ausgeschieden werden. Eine übermäßige Calciumzufuhr ist aber trotzdem nicht zu empfehlen, da bei der primären Hyperoxalurie Oxalat endogen vermehrt produziert und nicht vermehrt über den

Darm aufgenommen wird.

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

1.2. Pyridoxin

Die Alanin:Glyoxylat-Aminotransferase wird von Vitamin B6 katalysiert, so daß die tägliche Gabe von Pyridoxin möglicherweise zu einer Reduktion, manchmal sogar zu einer vollständigen Normalisierung der Oxalsäureausscheidung führen kann. Da sogar nur eine ganz geringe Reduktion der Ausscheidung eine deutliche Verbesserung, d.h. Verminderung der relativen Urinübersättigung für Calcium-Oxalat 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. Der Therapieerfolg wird durch die Messung der Oxalsäureausscheidung in verschiedenen 24 h Urinen dokumentiert - sollte keine Senkung der Ausscheidung nach 6-12 Monaten zu erkennen sein, so kann man die Dosis wegen möglicher Nebenwirkungen (Neuropathie) reduzieren, oder sogar die Therapie beenden, um die Compliance der Patienten im Hinblick auf weitere Medikationen zu verbessern.

Diskutiert wird zwischenzeitlich eine Genotyp/Phänotyp Korrelation im Hinblick auf die Wirksamkeit der Vitamin B6 Therapie. Postuliert wird, dass nur Patienten mit gewissen Mutationen adäquat auf eine solche Therapie ansprechen. Hier sind aber sicher noch weitere Studien notwendig, um diese Behauptung weiter zu unterstützen.

1.3. Alkalizitratmedikation

Ziel der Therapie mit Alkalizitrat ist es, die Urinübersättigung für Calcium-Oxalat zu reduzieren. Citrat bildet mit Calcium lösliche Komplexe, die Präzipitation von Calcium-Oxalat wird reduziert, der Urin ist weniger übersättigt. Citrat wird in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert, die Alkaliladung führt zur metabolischen Stoffwechsellage, bei der weniger Citrat tubulär reabsorbiert wird: in der Folge wird im Urin mehr Citrat ausgeschieden. Die Komplexbildung von Calcium und Citrat wird zudem im höheren pH-Bereich begünstigt, es steht dadurch weniger Calcium für die Verbindung mit Oxalat-Ionen zur Verfügung.

In einer Pilotstudie und einer Langzeituntersuchung bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie unter Alkalizitrattherapie konnten Leumann et al. mit dieser Medikation eine Stabilisierung der Nierenfunktion, eine Reduktion der Steinabgangsrate, und/oder eine verminderte Progredienz der Nephrocalcinose erzielen.

Die Dosierung der Alkalizitrate beträgt 0,1 - 0,15 g/kgKG/d (0,3 - 0,5 mmol/kg) eines Natrium-, oder Kalium-Natriumzitat haltigen Präparates. Bei den meisten Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren compliant geblieben waren, blieb vor allen Dingen die Nierenfunktion stabil, bzw. verbesserte sich. Die besten Kontrollparameter für die non-Compliance einiger Patienten waren schließlich die Klinik (starker Anstieg der Steinabgangsrate), die nicht der

Medikation entsprechende Urincitratausscheidung, bzw. Urin-pH Wert.

1.4. Inhibitoren der Calcium-Oxalat Kristallisation

Der Effekt von Orthophosphat ist in der Wirkung vergleichbar der von Alkalizitrat, die Gabe von Magnesium wird außerdem empfohlen. Beide Substanzen führen zur potenten Hemmung der Calciumoxalat-Kristallisation. Ein günstiger Effekt von Magnesium auf die CaOx-Urinsättigung z.B. bei Patienten mit rezidivierender Urolithiasis ist beschrieben worden. Allerdings fanden sich bisher nur wenige Berichte über den Langzeitverlauf bei Patienten mit PH I unter Orthophosphatmedikation. Die Gabe von Orthophosphat bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis führt möglicherweise sogar zur sekundären Hyperoxalurie. Phosphat bindet im Darm Calcium, es liegt dadurch vermehrt lösliche Oxalsäure vor, die besser absorbiert werden kann. Phosphattabletten, so z.B. Phosphat Sandoz?, enthalten auch Citratsalze, so daß nur der positive Citrateffekt den therapeutischen Nutzen erbringen könnte.

1.5. Inhibitoren der hepatischen Oxalatsynthese

In den letzten Jahren wurde auch versucht einen Weg zu finden, die hepatische (Über-) Produktion von Oxalat zu blockieren. Man macht sich folgenden Zusammenhang zu nutzen: Cystein hemmt die Oxalatsynthese in isolierten Ratten-Hepatozyten. Dies wird durch die Bildung eines Glyoxylat-Cystein Produkts, welches für den klinischen Effekt verantwortlich ist, erreicht. Der Cystein Präkursor (L)-2-Oxothiazolidin-4-carboxylat (OTZ) ist weniger toxisch als Cystein, wird aber in der Leber und anderen Geweben direkt zu Cystein konvertiert. Bei oraler Gabe von OTZ konnte somit eine deutliche Reduktion der Urinausscheidung von Oxalat erreicht werden. Weitere klinische Studien sind sicher notwendig, um die klinische Wirkung und auch Sicherheit dieser Medikation, bisher in einer Dosierung von 100 mg/kg alle 8 Stunden appliziert, nachzuweisen. Insgesamt könnte eine solche Therapie ermutigende Prognosen erlauben.

1.6. Oxalatdegradierende Bakterien

1.6.1. *Oxalobacter formigenes*

Oxalobacter formigenes (*Oxf*) ist ein obligat anaerobes, gram negatives Bakterium, welches ab dem fünften Lebensjahr normalerweise bei 70 – 80 % der Bevölkerung den Intestinaltrakt besiedelt. Es findet sich nicht nur beim Menschen, sondern z.B. auch bei Wiederkäuern, Pflanzenfressern, im Vogelkot, sowie im Meeressediment. Die normale Kolonisierungsrate liegt bei $7,6 \times 10^6$ bis $2,3 \times 10^8$ Kolonie-formenden Einheiten (KfE)/g Stuhl, damit wird eine Degradierungsrate von 5-8 mmol/Gramm/h erreicht. *Oxalobacter* besitzt im Gegensatz zum Menschen zwei oxalatdegradierende Enzyme: Oxalyl-CoA Decarboxylase und Formyl-CoA Transferase. Damit wird Oxalat von *Oxalobacter* intestinal zu CO₂ und Formiat abgebaut und Letzteres dann entweder weiter metabolisiert, oder später mit dem Stuhl ausgeschieden. Spekuliert wird über einen hohen transepithelialen Gradienten über den Enterozyten, damit über die Möglichkeit der enteralen Elimination von endogen produziertem Oxalat. Dies wäre für Patienten mit primärer Hyperoxalurie von grosser Wichtigkeit. Sowohl bei Patienten mit primärer, aber auch mit sekundärer Hyperoxalurie, so z.B. bei Patienten mit cystischer Fibrose (CF) oder Morbus Crohn, sind nur die wenigsten Patienten mit *Oxalobacter* besiedelt.

1.6.2. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecalis besitzt möglicherweise drei oxalatdegradierende Enzyme und man hat im Vergleich mit *Oxalobacter* eine deutlichere oxalatdegradierende Wirkung in vitro festgestellt. Größere Studien wurden allerdings bisher nicht durchgeführt und insofern liegen für dieses Bakterium keine großen Erfahrungen vor.

1.6.3. *Milchsäurebakterien*

Ob *Laktobakterien* tatsächlich eine oxalatdegradierende Wirkung haben wird kontrovers diskutiert. Allerdings konnte in mehreren Studien eine deutliche Verminderung der Urinoxalatausscheidung unter Therapie mit Präparaten erreicht werden, die u.a. Laktobakterien, aber sicher keine anderen oxalatdegradierenden Bakterien enthielten.

1.6.4. *Eubakterium lentum*

Eine experimentelle Arbeit aus Japan zeigt eine potentielle oxalatdegradierende Wirkung dieses Bakteriums in einem artifiziellen intestinalen System auf. Hierbei konnte der Oxalatgehalt von Nahrungsmitteln durch die Zugabe von *Eubakterium lentum* deutlich reduziert werden.

1.6.5. *Klinische Studien mit oxalatdegradierenden Bakterien*

Oxalobacter formigenes wurde bisher vor allen Dingen im Tierversuch getestet. Dabei konnte bei Ratten gezeigt werden, daß die Urinoxalatausscheidung deutlich reduzierbar war. Man fütterte Ratten mit Ethylenglykol und machte sie damit hyperoxalurisch, vergleichbar etwa mit der Situation bei primärer Hyperoxalurie. Einem Teil der Ratten verabreichte man zusätzlich *Oxalobacter* zum Futter und reduzierte damit die Urinoxalatausscheidung signifikant. Eine erste Versuchsreihe beim Menschen ergab unter oxalatreicher Ernährung ein ähnliches Bild. Die Urinoxalatausscheidung der Probanden lag bei den mit *Oxalobacter* behandelten signifikant niedriger.

Bei welchen Patientengruppen kann man sich nun eine Behandlung mit *Oxalobacter formigenes* vorstellen? Dies wären zuerst die Patienten, die entweder eine diätetische oder aber absorptive, d.h. sekundäre Hyperoxalurie haben. Die (Re-)Kolonisierung mit *Oxalobacter* würde zu einer vermehrten intestinalen Degradierungsrate von Oxalat, zur Verminderung der intestinalen Absorption und somit konsekutiv auch zu einer verminderten Urinoxalatausscheidung führen. Könnte man sich auch bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie einen therapeutischen Effekt vorstellen? Betrachtet man die weiter oben aufgeführte Studie mit Ethylenglykol gefütterten Ratten, so muß man diese Frage bejahen. Basis des Therapieerfolges ist dabei wohl vor allen Dingen ein transepithelialer Transport entlang eines hohen Konzentrationgradienten über den Enterozyten. Eine erste klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit von *Oxalobacter formigenes* wurde schließlich auch bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie durchgeführt, wobei die Patienten mit normaler Nierenfunktion eine deutliche Reduktion der Urinoxalatausscheidung, die Patienten mit terminalem Nierenversagen eine ebenfalls deutliche Verminderung des Plasmaoxalatwertes zeigten.

Wie sehen die Erfolge bei Therapie mit Laktobakterienpräparaten aus? Es finden sich dazu nur wenige Arbeiten in der Literatur. Eine Anwendungsstudie bei Kindern mit

Urolithiasis und Hyperoxalurie wies eine Reduktion der Urinoxalatausscheidung nach. Eine weitere Studie bei allerdings nur sechs Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie zeigte in der Kurzzeitanwendung eine signifikante Reduktion der Hyperoxalurie. Langzeitanwendungen gibt es, ähnlich der Situation bei *Oxalobacter*, bisher noch nicht. Auch für *Laktobakterien* fand sich in der Kurzzeitanwendung eine gute Verträglichkeit. Positiv zu erwähnen und für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von Wichtigkeit ist ein möglicher anti-inflammatorischer Effekt einer Behandlung mit Laktobakterien. Dahingehend haben wir gerade eine Studie bei Patienten mit M. Crohn begonnen, die einen nephrologischen, sowie gastroenterologischen Endpunkt hat.

2. Urolithiasis

Der rezidivierende Abgang von Harnsteinen stellt ein Hauptproblem der primären Hyperoxalurie dar. Ein obstruktives, z.B. Ureterkonkrement wird zu einem - möglichst minimalen - chirurgischen Eingriff zwingen. Allerdings sollte nur bei obstruktiven Harnsteinen, oder aber bei massivem Steinstatus in situ und regelmäßigem schmerzhaftem Steinabgang, sowie bei sekundär infizierten Steinen, eine operative Steinsanierung angestrebt werden. Nierensteine, die nicht obstruktiv oder symptomatisch sind, können an Ort und Stelle belassen werden.

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) ist bei Kindern inzwischen eine anerkannte und allgemein als "nebenwirkungsarm" beschriebene Methode. Goel et al. fanden zwar bei 6 von 50 Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren direkt nach einer erfolgreichen ESWL Hämatome, im Verlauf gingen diese jedoch gut zurück und nach einer mittleren Kontrollperiode von 32 Monaten war keine signifikante Veränderung der Nierenfunktion zu erkennen. Es sollte jedoch unbedingt eine engmaschige Verlaufskontrolle der Nierenfunktion nach ESWL angestrebt werden, da auch bei Kindern ein Abfall der GFR (~ 15 %) nach ESWL beschrieben wurde. Inzwischen mehren sich die Berichte, wie Evan et al. in einem Übersichtsartikel aufzeigen, die vor einer zu kritiklosen Anwendung der ESWL warnen.

Eine ESWL sollte bei primärer Hyperoxalurie möglichst immer vermieden werden, da speziell bei Patienten mit Nephrocalcinose die Stoßwellen das Nierenparenchym auch irreversibel schädigen können. Die bisher beschriebenen Auswirkungen der ESWL bei Patienten mit PH I reichen von gutem Erfolg, über einseitigen Organverlust und Exazerbation der Oxalose bis hin zum akuten Nierenversagen nach beidseitiger ESWL. Marangella et al. beschreiben bei einem Patienten mit PH II ein terminales Nierenversagen nach ESWL (große, beidseitige Hämatome und konsekutive Nephrektomie). Inwiefern die ESWL zum akuten Nierenversagen beiträgt, oder aber die schon vorher bestehende chronische Niereninsuffizienz auch ohne ESWL denselben Verlauf genommen hätte, ist nicht sicher zu beantworten. Trotzdem sollte es die Regel sein, bei manifester Nephrocalcinose nicht nur bei PH möglichst auf eine Stoßwellenlithotripsie zu verzichten.

3. Dialyse

Keine Form von Nierenersatztherapie erbringt eine ausreichende Elimination von Oxalsäure, POx steigt dementsprechend kontinuierlich an. Bei Patienten mit PH I kommt es außerdem zum steten Anstieg der Plasmaübersättigung für Calcium-Oxalat.

Sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern ist die Dialysance von Oxalsäure mit

~115 ml/Min./1,73m² Körperoberfläche via Hämodialyse besser als mit nur ~5-8 ml/Min. bei Peritonealdialyse. Watts et al. fanden jedoch eine um 50 % niedrigere peritoneale Ox-Dialysance bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu den bei Kindern erhobenen Daten. Auch Yamauchi et al. berichten von einer bei Erwachsenen niedrigeren peritonealen Ox-Dialysance als bei Kindern (4.0 +/- 0.5 ml/Min.) Die bessere Dialysance bei Kindern wird durch die im Vergleich zur Körperoberfläche größere peritoneale Oberfläche erklärt.

Die wöchentliche Eliminationsrate von Oxalsäure liegt bei beiden Verfahren (Standardtherapie 3 x 5 h Bikarbonat-HD und CAPD 2,3 % Gluc., 40 ml/kgKG Volumen, 4 Beutelwechsel tgl.) im gleichen Range. Zwischen 3400-3900 µmol Ox/1,73m²/Woche werden bei non-PH Patienten, bzw. 6000-9000 µmol Ox/Woche bei Patienten mit PH I eliminiert. Damit liegt die wöchentliche Eliminationsrate beider Nierenersatztherapien deutlich unter der endogenen Produktion von Oxalat von etwa 4 - 7 mmol/d bei PH I. Bei Patienten mit PH II scheint die Elimination von Oxalsäure besser gewährleistet zu sein. Marangella et al. berichten von einer mittleren Eliminationsrate von 1120 µmol Ox/24 h (816 µmol Ox/24h für L-Glycolsäure) unter CAPD, im Vergleich zu nur 312 µmol Ox/24 h bei (erwachsenen) Patienten mit PH I.

Zur präoperativen Vorbereitung bei Patienten mit kombinierter Leber/Nierentransplantation kann die Dialysefrequenz von 3 x 5 h pro Woche auf 5 x 5 h/Woche oder mehr gesteigert werden, um möglichst vor der Transplantation eine große Menge Oxalsäure zu eliminieren. Eine Kombination von Hämodialyse und Bauchfelldialyse ist zu diesem Zeitpunkt in Erwägung zu ziehen. Eigene Erfahrungen zeigen aber auf, daß mit diesen Maßnahmen weiterhin nur unzureichend Oxalsäure entfernt wird, v.a. wenn ein sehr großer Oxalsäurepool wie z.B. bei systemischer Oxalose und chronischer Niereninsuffizienz vorliegt. Man scheint mit einer solchen Kombination von Dialyseverfahren erreichen zu können, daß POx nicht übermäßig weiter ansteigt, sondern auf einem kontinuierlich hohem Niveau verharrt. Ob man damit tatsächlich die negativen Auswirkungen von CaOx-Ablagerungen im Gewebe verhindern kann ist nicht gesichert. Wir erreichten im Verlauf stabil hohe POx (60 - 75 µmol/l), sowie β_{CaOx} Werte (2,08 - 2,96 rel. Einheiten) bei einer Patientin, die mit einem solchen Regime behandelt wurde (6 x 2 h Bikarbonat HD, zusätzlich je 8 Stunden CCPD über Nacht).

4. Transplantation

Bei der Wahl des Transplantationsmodus, aber auch des Transplantationszeitpunktes gehen die Meinungen sehr weit auseinander. Katz et al. und Scheinman propagieren eine frühzeitige Nierentransplantation ohne gleichzeitige Lebertransplantation. Sie beschreiben bei Ihren Patienten unter konsequenter Nachbetreuung auch bei niedrigen AGT-Aktivitäten einen guten Langzeitverlauf und weisen nicht zu unrecht auf die Komplikationen der Lebertransplantation hin. Demgegenüber zeigen die Erfahrungen des Europäischen Transplantationsregisters bei isolierter Nierentransplantation eher schlechte Transplantat-Überlebensraten. Nach drei Jahren lagen diese bei nur 23 % bei Lebendspenden und sogar bei nur 17 % bei Kadaverspenden.

Im Gegensatz dazu diskutieren Cochat et al. eine isolierte Lebertransplantation bei Kindern, deren Nierenfunktion noch nicht eingeschränkt ist. Sie empfehlen eine (auch kombinierte) Transplantation spätestens dann in Erwägung zu ziehen, wenn die GFR unter 40 ml/Min. x 1,73m² gefallen ist, um die Auswirkungen der

systemischen Oxalose zu verhindern. Die Entscheidung zum Transplantationsmodus und -zeitpunkt sollte im Hinblick auf das sehr heterogene Krankheitsbild daher patientenbezogen fallen. McDonald beschreiben bei Erwachsenen sogar folgendes Procedere: zuerst erfolgt eine Lebertransplantation und schließlich, nach Reduktion der Oxalatdepots durch aggressive Dialyse, wird eine Niere transplantiert.

Bei terminaler Niereninsuffizienz ist die kombinierte Leber/Nierentransplantation heute das Verfahren der Wahl, besonders, wenn eine Transplantation noch vor dem Auftreten einer systemischen Oxalose durchgeführt werden kann. Eine isolierte Nierentransplantation hingegen geht immer mit dem hohen Risiko der raschen Niereninsuffizienz durch erneute Calcium-Oxalatablagerungen einher. Dies gilt, auch wenn das Prä- und Post-Transplantationsregimen im Hinblick auf adjuvante Dialysemaßnahmen zur Elimination von Oxalsäure, sowie medikamentöse Metaphylaxe (Pyridoxin, Citrat) deutlich aggressiver geworden ist. So beschreiben z.B. Allen et al. einen PH I Patienten mit gutem Verlauf nach isolierter Nierentransplantation bei Anwendung der oben aufgeführten aggressiven postoperativen Maßnahmen. Casale et al. publizierten einen Fall mit gutem Verlauf über 4 Jahre nach isolierter Nierentransplantation und folgern daraus, daß eine Oxalose nicht unbedingt eine Kontraindikation für eine isolierte Nierentransplantation ist .

Ist die Nierenfunktion noch nicht eingeschränkt, sind die Auswirkungen der systemischen Oxalose also noch nicht aufgetreten, so ist eine isolierte Lebertransplantation zu diskutieren. Cochat et al. beschreiben zwei Fälle und auch Nolkemper et al beschreiben weitere Fälle eines solchen Vorgehens mit einem guten Auskommen. Vorteil hierbei ist sicher die Erhaltung der eigenen Nierenfunktion, vor allem aber die Verhinderung der systemischen Oxalose, die später, bei langer Wartezeit auf adäquate Transplantatorgane, große Komplikationen hervorrufen kann. Kemper et al. empfehlen ebenfalls eine preemptive Lebertransplantation noch bevor es zu einem dramatischen Abfall der GFR kommt. Sie konnten diesbezüglich bisher gute Ergebnisse aufweisen, d.h es kommt zu einem guten Absinken von P_{Ox} und β_{CaOx} bei langfristig stabiler Nierenfunktion - eine konsekutive Nierentransplantation ist somit noch nicht notwendig geworden.

Gute Erfahrungen (z.B. komplikationsloser Verlauf über 8 Jahre bei kombinierter Transplantation) zeigen aber auch, daß im Allgemeinen die Auswirkungen der systemischen Oxalose reversibel sind. Gerade die massiven Calcium-Oxalatablagerungen im Knochen und Knochenmark sind vollständig regredient, die Erythropoese erholt sich wieder, die Knochendichte nimmt zu, die Ablagerungen auf der Retina bleiben jedoch erhalten. Selbst eine extreme Kardiomyopathie aufbauend auf Calcium-Oxalatablagerungen im Herzmuskel sollte kein Hinderungsgrund für eine angestrebte Transplantation sein. Diese Patienten zeigten nach einer erfolgreichen Transplantation alle eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion, aufbauend auf einer Reduktion der CaOx-Ablagerungen. Sogar von erfolgreichen Schwangerschaften nach kombinierter Leber-Nierentransplantation ist inzwischen berichtet worden.

Nicht unerwähnt bleiben sollte, daß vor allem die Lebertransplantation größere Probleme aufwerfen kann (z.B. andauernde Cholestase). Solcherlei Komplikationen können sogar soweit gehen, daß die Lebensqualität des einzelnen Patienten eher abnimmt, sogar Dialysezeiten zurückersehnt werden. Aber auch andere Komplikationen können den Verlauf nach einer kombinierten, sicher aber auch nach einer isolierten Nierentransplantation erschweren. Ein Patient verstarb 4 Monate

nach kombinierter, erfolgreicher Transplantation an Komplikationen anderer Ursachen (Hirnblutung und therapieresistente Krampfanfälle). Leber- und Nierenfunktion nach der Transplantation waren adäquat, es kam zu keinen neuen Calcium-Oxalat Ablagerungen in der transplantierten Niere, der Knochenmarksbefall war komplett rückläufig.

Im Hinblick auf einen möglicherweise sehr progredienten Verlauf der primären Hyperoxalurie sollte eine mögliche Transplantation frühzeitig geplant werden, damit sie stattfinden kann, bevor die Komplikationen einer systemischen Oxalose offensichtlich werden. Dabei ist auf alle therapeutischen Maßnahmen zum Erhalt der Nierenfunktion zu achten, da selbst eine noch so geringe Restfunktion bei der Elimination von Oxalsäure effizienter ist, als jede Nierenersatztherapie. Ein zu großer Oxalatpool, so z.B. bei systemischer Oxalose, wird später auf jeden Fall den Erfolg oder Mißerfolg einer Transplantation mit beeinflussen.

Welcher Transplantationsmodus letztlich gewählt wird, liegt meist im Ermessen des betreuenden Zentrums. Zu lange Wartezeiten auf eine kombinierte Transplantation lassen bei vielen Patienten zuerst eine isolierte Nierentransplantation mit aggressivem post-OP Management ratsam erscheinen. Falls dann später noch notwendig, kann unter Berücksichtigung der Heterogenität der Erkrankung eine Lebertransplantation angeschlossen werden. Pyridoxin-sensible Patienten, die einen deutlichen Rückgang der Oxalsäureausscheidung unter Therapie gezeigt hatten, aber aus anderen Gründen transplantiert werden mußten (z.B. zu späte Diagnosestellung), wären natürlich die optimalen Kandidaten für eine isolierte Nierentransplantation. Für alle anderen Patienten bleibt die Leber/Nierentransplantation die anstrebbare beste Lösung.