

WENN NIERENSTEINE ZEICHEN EINER ERNSTEN ERKRANKUNG SEIN KÖNNEN^{1,2}



Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1):
eine stoffwechselbedingte Steinerkrankung
mit potenziell schwerwiegenden Konsequenzen²⁻⁴

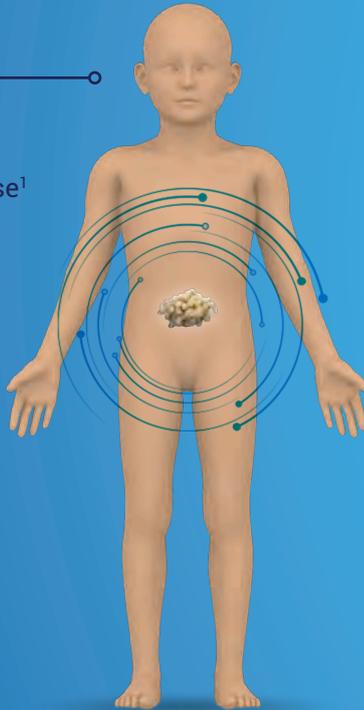
 **Alylam**[®]
PHARMACEUTICALS

Wenn Patienten sich mit Nierensteinen vorstellen, kann eine Stoffwechselerkrankung als mögliche Ursache vorliegen^{1,2}

BEI JEDEM UNGEWÖHNLICHEN AUFTRETEN VON NIERENSTEINEN IST EINE WEITERE URSACHENFORSCHUNG ANGEZEIGT:¹

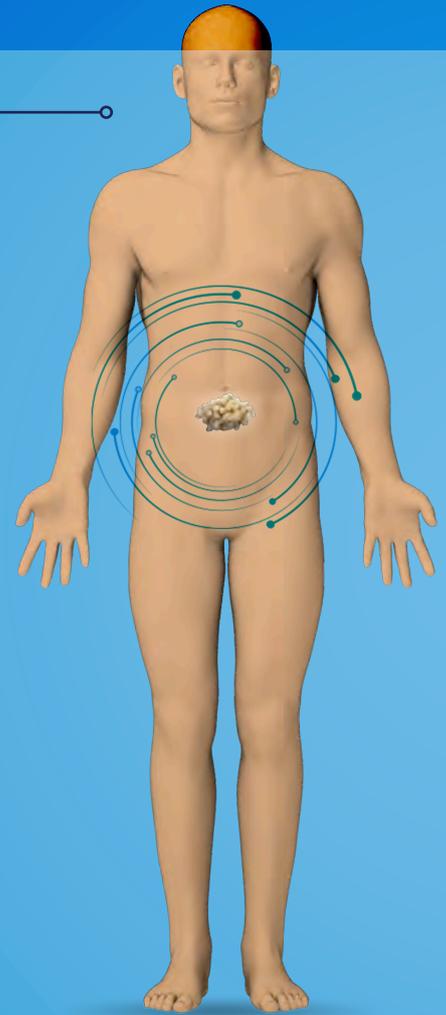
KINDER UND JUGENDLICHE

- bei jedem Stein^{1,5}
- bei Steinen in der Familienanamnese¹



ERWACHSENE

- bei wiederholt auftretenden Steinen¹
- bei multiplen oder bilateralen Steinen¹
- bei überdurchschnittlich großen Steinen wie Staghorn-Steinen^{1,6-9}
- bei Steinen in der Familienanamnese¹
- aufgrund der biochemischen Zusammensetzung (z. B. bei hohem Anteil von Kalziumoxalatmonohydrat, Cystin, Xanthin, Harnsäure)^{1,10}



34%

der Steine bei Kindern können mit einer Stoffwechselerkrankung verbunden sein.¹¹

Die Erbllichkeit des Nierensteinrisikos beträgt:*

*geschätzt anhand von Zwillingsstudien¹²

46%
-57%

Bei fast 100 % der Kinder und bei 10 % der mit Nierenersatztherapie behandelten Erwachsenen liegt eine erbliche Nierenerkrankung vor¹³

Weitere klinische Warnzeichen, die für eine steinbildende systemische Erkrankung sprechen:^{1,3,14-16}

- ungewöhnliche Urinchemie im 24-Stunden-Urin
(z. B. hoher Oxalatgehalt, geringer Citratgehalt, hoher Magnesiumgehalt, hoher Kalziumgehalt, hoher Glykolatgehalt)^{3,14-16}
- eingeschränkte Nierenfunktion^{1,3}
- terminales Nierenversagen (ESRD)^{1,3}
- Nephrokalzinose^{1,3}
- Gedeihstörung (bei Säuglingen)^{1,3}
- Tubuludysfunktion und verwandte Manifestationen (hauptsächlich bei Kindern)
(Wachstumsdefizit, Polyurie, Knochenerkrankungen)¹
- extrarenale Manifestationen (vorwiegend bei Kindern)
(sensorineurale Hörschäden, okuläre Anomalien, neurologischen Erkrankungen)¹



Genetische Untersuchungen:

Genetische Untersuchungen können mit Nierensteinbildung assoziierte Mutationen aufzeigen.^{1,14}

BEISPIELE FÜR STOFFWECHSELBEDINGTE STEINERKRANKUNGEN^{1,10,17}

Primäre Hyperoxalurie	Zystinurie
Resorptive Hyperkalziurie	Xanthinurie
Dent-Syndrom	Renale Hypourikämie
Renale Hypomagnesiämie	Distale Nierentubulusazidose

Nierensteine stellen die häufigste klinische Manifestation dar, die zur Diagnose einer primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) führt.¹⁸

BEHIND THE
STONE

Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1): eine potenziell lebensbedrohliche, progressive genetisch bedingte Krankheit, häufig durch Nierensteine manifestiert²⁻⁴

Bei den primären Hyperoxalurien (PH) handelt es sich um eine Gruppe genetisch bedingter Krankheiten, die zur Überproduktion von Oxalat in der Leber führen.⁴



aller PH-Fälle sind vom schwersten Typ PH1^{2,4,19}

Obwohl die Nierenschädigung eine Primärfolge ist, wird die PH1 von einem Gendefekt in der Leber verursacht.^{3,4}

- PH1 wird von Mutationen im Gen *AGXT* verursacht, die das Leberenzym Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) in seiner Funktion einschränken.^{4,20}
- Wenn keine funktionierende AGT vorhanden ist, wird Glyoxylat in Oxalat konvertiert.³
- Einer der schwerwiegendsten Auswirkungen der PH1 ist ein progressiver Verfall der Nierenfunktion bis hin zum terminalen Nierenversagen (ESRD).^{2,4}
- Außerdem besteht das Risiko einer systemischen Oxalose.⁴



Die PH1 ist selten und betrifft etwa **1 BIS 3 VON 1.000.000 MENSCHEN IN EUROPA UND NORDAMERIKA**, mit einer höheren Prävalenz im Nahen Osten und in Nordafrika.^{4,21}

Selbst bei zuvor stabiler Erkrankung und unabhängig vom Nierenstatus ist eine plötzliche akute Verschlechterung möglich^{9,22}

Die klinischen Manifestationen der PH1 sind heterogen.^{2,3}

- Klinische Manifestationen können in jedem Alter auftreten.³
- PH1-Betroffene mit identischem Genotyp sowie Mitglieder derselben Familie können unterschiedliche Krankheitsbilder und Progressionsraten zeigen.²

BEI PH1 ZEIGEN SICH EINE ODER MEHRERE DER FOLGENDEN KLINISCHEN MANIFESTATIONEN:



rezidivierende Urolithiasis²



Nierenstein bei einem Kind³



Nephrokalzinose^{2,4,20}



Gedeihstörung im Säuglingsalter³



progressiver Rückgang der Nierenfunktion unbekannter Ursache, der in der Regel bis zum terminalen Nierenversagen fortschreitet^{2,4,20}



Steine in der Familienanamnese²⁰

Nierensteine sind die häufigste klinische Manifestation, es bilden aber nicht alle an PH1-Erkrankten zwangsläufig Steine.^{8,23}

Definiert ist die PH1 durch einen progressiven Rückgang der Nierenfunktion, der letztendlich zum terminalen Nierenversagen führen kann, jedoch unterschiedlich schnell voranschreitet.^{3,8,24}

- In manchen Fällen verschlechtert sich die Nierenfunktion nach einem einzigen Dehydrationsereignis aufgrund einer akuten Erkrankung oder starker körperlicher Aktivität.^{9,20,22,24-26}
 - Diese rasche Progression ist auch bei einem zuvor stabilen Krankheitsbild möglich.²²

Eine kontinuierliche Oxalat-Überproduktion kann zu Schädigungen in Niere und anderen Organen führen⁸

PH1 ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die von Mutationen im Gen AGXT verursacht wird.^{3,4}

- Mutationen im Gen AGXT führen zu einer Unterbrechung im Stoffwechselweg des leberspezifischen Enzyms AGT, das normalerweise an der Glyoxylatverarbeitung beteiligt ist.^{3,4}
- Die Überproduktion von Oxalat ist eine direkte Folge der beeinträchtigten Glyoxylatverarbeitung durch die fehlerhafte AGT.³



PH1-KRISTALLBILDUNG AUFGRUND VON OXALATÜBERPRODUKTION^{3,8}



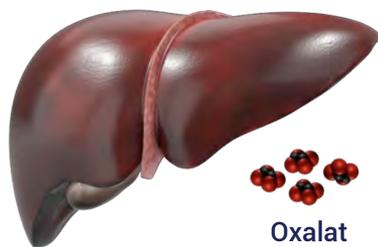
In den Nieren verbindet sich Oxalat mit Kalzium zu Kalziumoxalat-Kristallen.³

Diese Kristalle haften dem Nierengewebe an, wo sie Nierensteine formieren oder zu einer Nephrokalzinose führen können.⁸

PH1 ist oft tödlich infolge von Komplikationen des terminalen Nierenversagens oder einer systemischen Oxalose^{3,8}

OXALAT-ÜBERPRODUKTION IN DER LEBER

Die Oxalatüberproduktion in der Leber mit anschließender Anreicherung kann zu Entzündungen und einem progressiven Versagen der Nierenfunktion führen.⁸

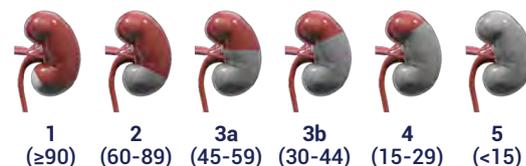


Oxalat

Urolithiasis⁴

Nephrokalzinose⁴

Systemische Oxalose^{3,4}

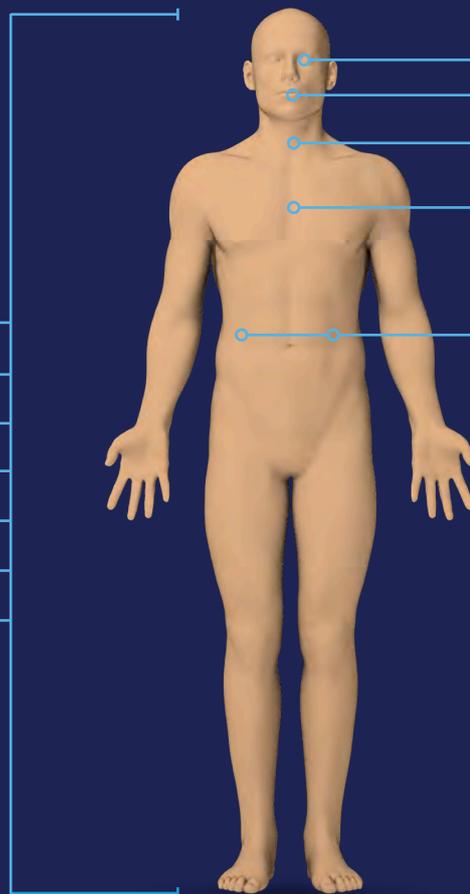


Stadien der chronischen Nierenerkrankung²⁷
(GFR-Bereich [ml/min/1,73 m²])

SYSTEMISCHE OXALOSE

Wenn die Nieren Oxalat nicht effektiv ausscheiden können, kann es zur systemischen Oxalose kommen.⁸

- HAUT^{8,28}
- BLUTGEFÄSSE⁸
- KNOCHEN⁸
- KNOCHENMARK³
- GELLENKE²⁸
- MUSKELN²⁹
- PERIPHERE NERVEN³



RETINA^{8,28}

ZÄHNE²⁹

SCHILDDRÜSE³⁰

HERZ^{8,28}

NIEREN³

Mit abnehmender Nierenfunktion wird die Oxalatexkretion eingeschränkt und Kalziumoxalat-Kristalle lagern sich im ganzen Körper in den Geweben ab.⁸

BEHIND THE
STONE

PH1 ist in der klinischen Praxis weiterhin unterdiagnostiziert^{8,31-34}

- Die Zahl der Verdachtsdiagnosen auf PH1 ist bisher niedrig, weil:^{8,31,32,34}
 - die zugehörige Symptomatik unspezifisch ist und auch zu anderen Krankheiten passt.³²
 - der anfängliche Verlauf asymptomatisch ist.⁸
- **5,5 Jahre beträgt im Median die Verzögerung** zwischen dem Auftreten klinischer Manifestationen und der Diagnose bei Erwachsenen.³³



der an PH1 Erkrankten sind möglicherweise ohne Diagnose^{*,34}

*Daten zur Prävalenz nur eingeschränkt verfügbar

Klinische Manifestationen werden unter Umständen nicht erkannt.⁸ Außerdem werden sie nicht als Anzeichen für eine PH1 angesehen, was die Diagnose bis zum terminalen Nierenversagen verzögert.^{31,35-38}

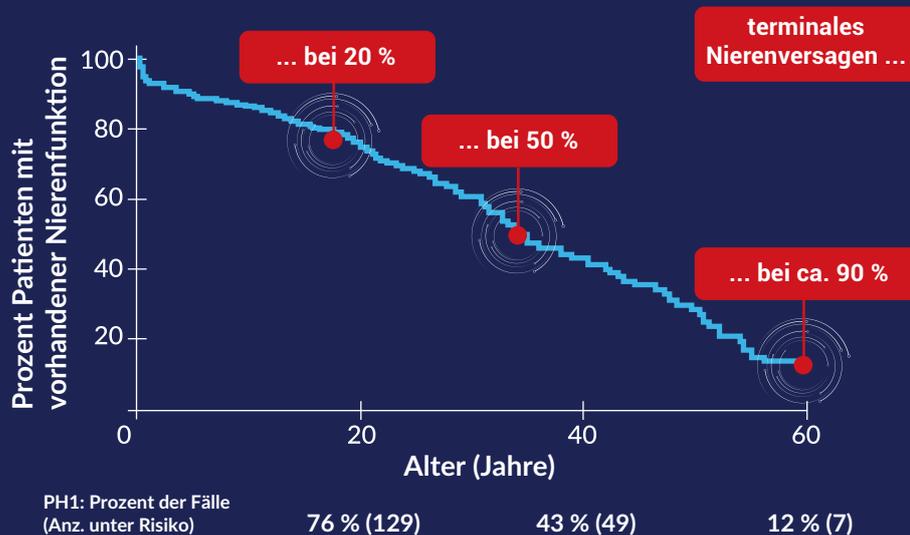
- Häufig besteht zum Zeitpunkt der PH1-Diagnose schon ein irreversibler Nierenschaden, da bei **bis zu 70 % der Erwachsenen dann bereits die Progression zum terminalen Nierenversagen erfolgt ist.**^{31,35-38}
- Sogar nach einer Nierentransplantation oder Transplantatverlust kann es zu einem Rezidiv kommen, bevor die endgültige Diagnose feststeht.³⁴

Progressive Abnahme der Nierenfunktion bis zum terminalen Nierenversagen^{*,34}

- **Bei Eintritt ins Erwachsenenalter (18 Jahre) ist die Krankheit in 20 % der Fälle bis zum terminalen Nierenversagen fortgeschritten.**³⁴
- **Bis zur 4. Lebensdekade ist die Krankheit in 50 % der Fälle bis zum terminalen Nierenversagen fortgeschritten.**³⁴
- **Bis zum Alter von 60 Jahren ist die Krankheit in fast allen Fällen bis zum terminalen Nierenversagen fortgeschritten.**³⁴

* Eine retrospektive Studie mit 247 PH1-Patienten im Register des Rare Kidney Stone Consortium, zeigte eine mit dem Alter zunehmende Zahl von Patienten mit terminalem Nierenversagen.³⁴

Abbildung verändert nach Hopp K et al. J Am Soc Nephrol. 2015;26:2559-2570.



Aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sind eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der PH1 entscheidend.^{3,8}

Diagnose der PH1 wird erleichtert, wenn man weiß, wonach man sucht^{20,30}

Zum Identifizieren einer PH1 ist es hilfreich, die Familienangehörigen zu untersuchen und die Krankheitsgeschichte zu verstehen.^{20,23}

Es ist wichtig, die unmittelbaren Familienangehörigen zu untersuchen.^{8,20}

PH1-DIAGNOSTIK

PATIENTEN MIT VORHANDENER NIERENFUNKTION

- Erhöhte Oxalatkonzentrationen (ein biochemisches Kennzeichen der Krankheit) im 24-Stunden-Urin können einen ersten Verdacht auf primäre Hyperoxalurie begründen.^{14,20,30}
- Normale Oxalatkonzentration im Urin (altersunabhängig): $<0,50 \text{ mmol} (<45 \text{ mg})/1,73 \text{ m}^2/\text{Tag}.$ ²

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

- PH1-Diagnostik schließt die Bestimmung des Oxalats im Plasma ein, anders als bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion.^{8,20,39}
 - Normale Oxalatkonzentration im Plasma: $<1,6 \text{ } \mu\text{mol/l}.$ ⁴⁰
- *Für Patienten unter 21 und über 81 Jahre wurden keine Referenzwerte festgelegt⁴⁰

UNABHÄNGIG VON NIERENFUNKTION



- Die genetische Untersuchung ist wichtig, da sie mit hoher Empfindlichkeit und Spezifität zur PH1-spezifischen Diagnose führt.^{20,41}
- Mutationen im Gen *AGXT* bestätigen das Vorliegen der PH1.²⁰

Die *American Urological Association (AUA)* und das *European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope)* empfehlen die genetische Untersuchung zur Bestätigung der PH1-Diagnose.^{14,20}

BEHIND THE STONE

Ziel der Behandlung ist, den Rückgang der Nierenfunktion zu verzögern⁴

Medizinische Maßnahmen können die Ablagerung von Kalziumoxalat-Kristallen in der Niere und die Steinbildung in der Niere reduzieren. Das zeigt, wie wichtig eine frühzeitige Diagnose mit anschließender Intervention ist.^{2,4,39}

MÖGLICHE MEDIZINISCHE MASSNAHMEN



Hemmung des Enzyms Glykolatoxidase

Es gibt eine zugelassene Therapieoption, welche die Produktion des Enzyms Glykolatoxidase (GO) in der Leber hemmt und in der Folge die Oxalatproduktion senken kann.^{45,47}

Die folgenden aufgeführten medizinischen Maßnahmen sind größtenteils nicht ausreichend, um der Oxalatüberproduktion entgegen zu wirken.^{3,20,43}



Hyperhydratation⁴

- Die empfohlene tägliche Flüssigkeitsaufnahme beträgt mehr als 2 bis 3 Liter pro Quadratmeter Körperoberfläche.⁴
- Bei Kleinkindern kann zur dauerhaften Urinverdünnung eine Magensonde erforderlich sein.⁴



Hochdosierte Pyridoxintherapie und Kalziumoxalat-Kristallisationsinhibitoren wie basisches Citrat^{4,20}

Nur sehr wenige an PH1 Erkrankte sprechen vollständig auf Vitamin B6 an, eine Untergruppe zeigt ein partielles Ansprechen; es liegen nur begrenzte Daten hierzu vor (bisher nur eine publizierte prospektive Studie mit n = 12).^{3,20,42}

Intensive, über das herkömmliche Maß hinausgehende, Dialysestrategien³

- Die Dialyse dient entweder zur Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation oder als ergänzende Therapie nach einer Leber-Nieren-Transplantation.³
- Bei PH1-Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion können zur Reduktion des Plasmaoxalatspiegels bis zu 6 Hämodialysesitzungen pro Woche erforderlich sein, die unter Umständen mit einer kontinuierlichen Peritonealdialyse kombiniert werden müssen.^{3,20,43,44}
- Eine intensive Dialyse allein reicht nicht aus, um das Plasmaoxalat dauerhaft zu reduzieren.^{4,43}



Lebertransplantation oder kombinierte Leber-Nieren-Transplantation²⁰

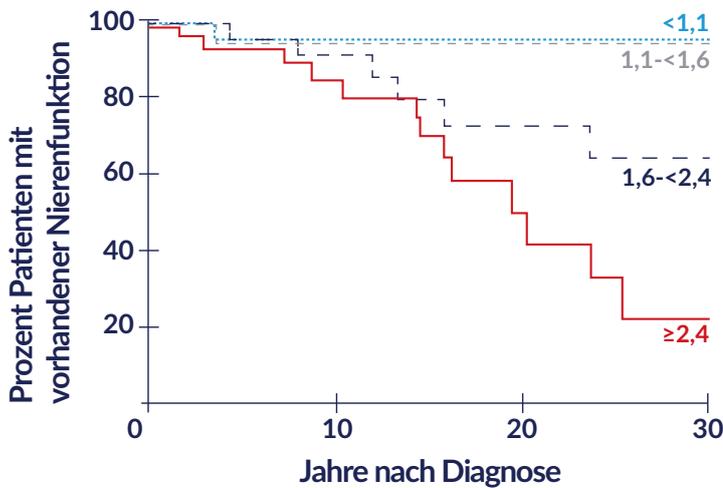
Zum Zeitpunkt der PH1-Diagnose kann bereits ein terminales Nierenversagen vorliegen und eine kombinierte Transplantation von Leber und Niere erforderlich sein. Bei einer Lebertransplantation wird das Organ mit dem defekten Stoffwechsel durch eines mit gesundem Stoffwechsel ersetzt und die Oxalatproduktion normalisiert. Mit einem solchen Eingriff sind erhebliche Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken verbunden.^{3,4,20}



Die Oxalatüberproduktion in der Leber lässt sich durch Hemmung des Enzyms GO reduzieren⁴⁵

In einer retrospektive Studie mit 192 PH1-Patienten des *Rare Kidney Stone Consortium Registers* war eine niedrigere Oxalatausscheidung mit einer besseren Nierenfunktion verbunden.⁴⁶

HÖHERE OXALATKONZENTRATIONEN IM URIN SIND MIT EINER SCHNELLEREN PROGRESSION ZUM TERMINALEN NIERENVERSAGEN ASSOZIIERT^{*,46}



Bei einer Urin-Oxalat-Ausscheidung $\geq 2,4$ mmol/1,73 m²/24 Stunden (HR = 3,4 [95%-KI: 1,4-7,9]; p = 0,005) progredierte die meisten Patienten zum terminalen Nierenversagen.⁴⁶

Patienten mit vorhandener Nierenfunktion zum Diagnosezeitpunkt.

Abbildung verändert nach Zhao F, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:119-126

Oxalat im Urin (mmol/1,73 m ² /24 Stunden)	Überlebenszeitanalyse: Prozent der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (Patientenzahl)			
<1,1	100 (42)	96 (7)	96 (1)	
1,1-<1,6	100 (42)	95 (8)	95 (5)	95 (2)
1,6-<2,4	100 (42)	91 (19)	73 (10)	65 (6)
$\geq 2,4$	100 (42)	85 (19)	42 (6)	23 (2)





**ZIEHEN SIE EINE GENETISCHE UNTERSUCHUNG
IN ERWÄGUNG, wenn Sie eine stoffwechselbedingte
Steinerkrankung wie PH1 vermuten.^{2,4}**

Entwickelt und produziert von Alnylam Pharmaceuticals

Quellennachweis: 1. Ferraro PM, D'Addressi A, Gambaro G. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):811-820. 2. Hoppe B. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(8):467-475. 3. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>. Aktualisiert: 30. November 2017. Letzter Abruf: 17. September 2018. 4. Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649-658. 5. Hoppe B, Kemper MJ. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:403-413. 6. Jendeberg J, Geijer H, Alshamari M, Cierznia B, Lidén M. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4775-4785. 7. Carrasco A Jr, Granberg CF, Gettman MT, Milliner DS, Krambeck AE. *Urology*. 2015;85(3):522-526. 8. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. *Kidney Int*. 2009;75(12):1264-1271. 9. Leumann E, Hoppe B. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1986-1993. 10. Sperling O. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1-2):14-18. 11. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenbauer D, Smeulders N, van't Hoff W. *BMC Nephrology*. 2017;18(36):1-8. 12. Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. *Kidney Int Rep*. 2019;4(4):535-540. 13. Devuyt O, Knowers NVAM, Remuzzi G. *Lancet*. 2014;383(9931):1844-1859. 14. American Urological Association. <https://www.auanet.org/guidelines/kidney-stones-medical-management-guideline>. Veröffentlicht: Juli 2015. Letzter Abruf: 17. April 2019. 15. Zuckerman JM, Assimos DG. *Rev Urol*. 2009;11(3):134-144. 16. Konrad M, Hou J, Weber S, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):171-181. 17. Worcester EM, Coe FL. *Prim Care*. 2008;35(2):369-vii. 18. Hoppe B, Langman CB. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:986-991. 19. Rare Kidney Stone Consortium. <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>. Veröffentlicht: Juli 2015. Letzter Abruf: 17. April 2019. 20. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1729-1736. 21. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. *World J Nephrol*. 2015;4(2):235-244. 22. El-Reshaid K, Al-Bader D, Madda JP. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(3):606-609. 23. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):1923-1942. 24. Jamieson NV. *Am J Nephrol*. 2005;25:282-289. 25. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. *Int J Nephrol*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748001>. Veröffentlicht: 16. Juni 2011. Letzter Abruf: 15. November 2018. 26. Tintillier M, Pochet JM, Cosyns JP, Delgrange E, Donckier J. *Clin Nephrol*. 2004;62(2):155-157. 27. Drawz P, Rahman M. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):ITC1-ITC16. 28. Falk N, Castillo B, Gupta A, McKelvy B, Bhattacharjee M, Papasozomenos S. *Ann Clin Lab Sci*. 2013;43(3):328-331. 29. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(7):340. 30. Ben-Shalom E, Frishberg Y. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1781-1791. 31. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, et al. *Kidney Int*. 2010;77:443-449. 32. Hulton SA. *Int J Surg*. 2016;36:649-654. 33. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3855-3862. 34. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2559-2570. 35. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin JC, Wijburg FA. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:273-279. 36. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, et al; for OxalEurope Consortium. *Kidney Int*. 2014;86(6):1197-1204. 37. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. *Am J Nephrol*. 2005;25:290-296. 38. Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, et al. *Nephrol Ther*. 2017;13(3):176-182. 39. Raju DL, Cantarovich M, Brisson ML, Tchervenkov J, Lipman ML. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(1):e1-e5. 40. Mayo Clinic Laboratories. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/81408>. Letzter Abruf: 20. September 2019. 41. Williams EL, Bagg EA, Mueller M, Vandrovцова J, Aitman TJ, Rumsby G. *Mol Genet Genomic Med*. 2015;3(1):69-78. 42. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:468-477. 43. Cochat P, Fargue S, Harambat J. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:590-593. 44. Plumb TJ, Sweet ML, Filaus JA. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1155-1159. 45. Liebow A, Li X, Racie T, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:494-503. 46. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. *Clin J Am Nephrol*. 2016;11:119-126. 47. EMA Decision Zulassungsnummer EU/1/20/1496/001