

Nephrolithiasis

B. Hess

Pathophysiologische Irrungen, einfache / erweiterte metabolische Abklärung, Rolle der Ernährung, Medikamente und Nierensteinleiden – was ist Evidence-based?

Pathophysiologische Irrungen – «Stones and bones»

Aus an sich naheliegenden Gründen – der kristalline Anteil von Nierensteinen besteht in 85% der Fälle aus Kalziumsalzen [1] – hat man sich bei der Abklärung von Nierensteinpatienten sehr früh fast ausschliesslich auf den Kalziumstoffwechsel konzentriert. Dabei stand die schon 1939 beschriebene Hyperkalziurie [2], d.h. die im Vergleich zu Nierengesunden vermehrte Urinausscheidung von Kalzium bei Patienten mit Kalziumnierensteinleiden, klar im Vordergrund. Dies wurde durch die Tatsache unterstützt, dass bereits in der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts eine zuverlässige Messmethodik für Kalzium in biologischen Flüssigkeiten zur Verfügung stand. Ohne auf die in Dutzenden von Studien erarbeiteten pathophysiologischen Hintergründe der Hyperkalziurie (detaillierte Analyse in [2]) einzutreten, muss man heute ganz klar festhalten, dass diese Dominanz der Hyperkalziurie Ärzte und Ärztinnen weltweit dazu «verführt» hat, den Steinpatienten in

einem **unkritischen Reflex** eine **kalziumarme Diät** zu verschreiben – eine höchst **unerfreuliche Art von Behandlung!**

Bis heute hat nämlich keine einzige Studie je gezeigt, dass eine kalziumarme Diät die Rezidivrate bei Patienten mit Kalziumnephrolithiasis senkt [2, 3]. Vielmehr ist aufgrund von prospektiv erhobenen Daten an Zehntausenden eine kalziumarme Diät sogar mit einem signifikant höheren Risiko der Steinbildung vergesellschaftet [4, 5], wie in Abbildung 1 dargestellt. Der Grund dafür wäre eigentlich spätestens seit den Arbeiten von Robertson et al. [6, 7] auf der Hand gelegen: im Urin kristallisieren Kalzium- und Oxalationen im Verhältnis von 1:1, aber das molare Konzentrationsverhältnis von Kalzium zu Oxalat beträgt 5:1 bis 10:1 zugunsten von Kalzium [7]. Bei kontinuierlichem Anstieg der Urinkalziumkonzentration und konstanter Oxalatkonzentration, wie z.B. bei gesteigerter Kalziumzufuhr, können – vereinfachend gesagt – gar keine neuen Kalziumoxalatkristalle entstehen, da den zusätzlich im Urin ausgeschiedenen Kalziumionen keine freien Oxalationen zur Kristallbildung mehr zur Verfügung stehen [6, 7]. Umgekehrt wird jedes zusätzlich im Urin ausgeschiedene Oxalation wegen des permanent vorhandenen Überschusses an Kalzium augenblicklich zur Kristallbildung führen.

Genau dieser Mechanismus wurde zur Erklärung der vermehrten Steinbildung unter kalziumarmer Diät postuliert [7, 8]: wegen des relativen Kalziummangels wird im Darmlumen weniger Oxalat durch Kalzium gebunden bzw. in kristalliner Form als Kalziumoxalat ausfallen. Somit steht mehr Oxalat in ionisierter Form zur Absorption zur Verfügung, was von einem Anstieg der Oxalatausscheidung mit vermehrter Kalziumoxalatkristallisation im Urin gefolgt ist. Dies wurde experimentell bei Nierengesunden auf recht extreme Weise bestätigt: die Zufuhr einer 20fachen üblichen Tagesmenge von Oxalat war – unter streng kontrollierten Bedingungen der Flüssigkeits-, Protein-, Salz- und Kalorienzufuhr – von massiver Hyperoxalurie und Bildung grosser Kristallaggregate gefolgt, wenn

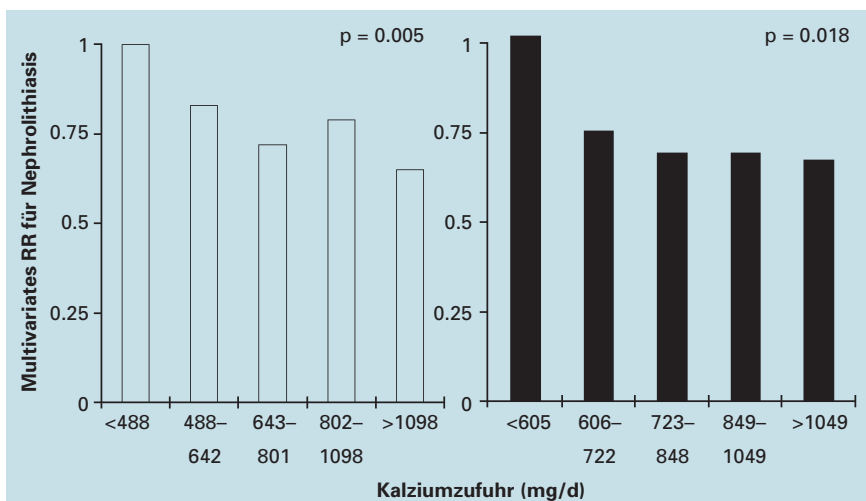
Medizinische Klinik,
Spital Zimmerberg,
Wädenswil

Korrespondenz:
PD Dr. Bernhard Hess
Medizinische Klinik
Spital Zimmerberg
CH-8820 Wädenswil

b.hess@spital-zimmerberg.ch

Abbildung 1.

Prospektiv über mehrere Jahre erhobenes relatives Risiko (RR) der Steinneubildung in Abhängigkeit der täglichen Kalziumzufuhr bei 91 000 Frauen (weisse Säulen) und 45 000 Männern (schwarze Säulen). Die p-Werte gelten für die Signifikanz der Trends. (Adaptiert nach [4] und [5].)



gleichzeitig eine gemäss modernen Ernährungsrichtlinien normale Tagesmenge von 1200 mg Kalzium konsumiert wurde [9]. Wurde aber bei unverändert hoher Oxalatbelastung die tägliche Kalziumzufuhr auf 3840 mg gesteigert – **gleichzeitig mit den oxalatreichen Speisen** verabreicht –, verschwanden Hyperoxalurie und Kristallaggregatbildung vollständig [9].

Eine weitere verhängnisvolle Konsequenz der unkritisch verschriebenen und von den Patienten oft jahrzehntelang eingehaltenen kalziumarmen Ernährung betrifft den **Knochen**. Die bei Nierensteinpatienten im Vergleich zu Gesunden wiederholt beschriebene verminderte Knochendichte ist nämlich ebenfalls zum grössten Teil Folge der kalziumarmen Diät mit Kalziummangel [2, 3].

Zusammenfassend muss somit der **simplifizierende** (und leider oft einzige!) **Reflex «Kalziumsteinleiden = zu viel Kalzium im Urin»** endlich aus den Köpfen von Patienten und Ärzten **verschwinden!**

Metabolische Abklärungen

Tabelle 1 fasst die **einfache Basisabklärung**, welche bei **jedem** Nierensteinpatienten vorzunehmen ist, zusammen. Sie dient in erster Linie dazu, Abnormitäten von Nierenfunktion und -anatomie zu erfassen und nach Zuständen zu suchen, welche potentiell mit erhöhter Rezidivneigung einhergehen [10]. Dazu gehören der primäre Hyperparathyreoidismus, eine Hyperkalzämie bei Sarkoidose oder Malignom, rezidivierende Harnwegsinfekte, die Zystinurie, Zustände mit abnormem Urin-pH, multiple Steine und anatomische Deformitäten mit abnormem Harntransport, wie z. B. bei Markschwammnieren [10]. Zur Erfassung anatomischer Abnormitäten und zur Darstellung des Harntransports ist die intravenöse Urografie immer noch die Untersuchung der Wahl; sie sollte bei jedem Steinpatienten nach Abklingen der Schmerzen einmal durchgeführt werden [10]. Die Steinanalyse soll nur noch mittels Röntgendiffraktion oder Infrarotspektrometrie vorgenommen werden; nasschemische Verfahren sind obsolet [11]. Tabelle 2 zeigt, welche pathogenetischen Rückschlüsse aus der Steinanalyse gezogen werden können, insbesondere wenn dies in Kombination mit den gemessenen pH-Werten im Nüchternurin (= 2. Morgenurin) geschieht. Letztere sollten für die Nephrolithiasis-Diagnostik nur mittels feingradierter Teststreifen (z.B. Pehanon 57005, Fluka Chemie AG, 9470 Buchs) und nicht mit «gewöhnlichen» Kombi-Teststreifen (zu ungenau) bestimmt werden.

Nüchternurin-pH-Werte **>5,8 (zu alkalischer Urin)** deuten auf eine Störung der renalen Säureausscheidung im Sinne einer (meist inkompletten) distalen renal-tubulären Azidose hin [2, 10]. Diese kann schlüssig nur mittels Säurebelastung mit Ammoniumchlorid, welche aber oft nicht nötig ist und in der Regel Spezialisten vorbehalten bleibt, diagnostiziert werden und ist oft mit einer **Hypozitraturie** vergesellschaftet [12]. Das anionische Zitrat vermag im Urin durch Bildung löslicher Komplexe mit Kalziumionen die Übersättigung an Kalziumoxalat und -phosphat zu senken und wirkt zudem als Kristallisationshemmkörper [13]. Bei allen Patienten mit gestörter Säureausscheidung im Sinne einer renal-tubulären Azidose muss denn auch die Hypozitraturie bereits bei einem ersten Steinereignis durch Messung im 24-h-Urin konsequent gesucht und medikamentös behandelt werden.

Umgekehrt bedeuten Nüchternurin-pH-Werte **<5,3 (zu saurer Urin)** ein stark erhöhtes Risiko für die Harnsäurekristallisation, weil die Löslichkeit undissoziierter Harnsäure (pK-Wert im Urin 5,35) nur 0,54 mMol/L beträgt [10]. Deshalb ist hier wegen der drohenden Möglichkeit einer rasch rezidivierenden und allenfalls gar

Tabelle 1. Obligate Basisabklärungen bei jedem Patienten mit Nierenstein.

1. **Steinanalyse:** Infrarotspektrometrie oder Röntgendiffraktion
2. **Nüchtern-Blutentnahme:** Ca⁺⁺ oder Kalzium_{tot} + Albumin, Kreatinin, Harnsäure (fakultativ)
3. **Nüchternurin** (2. Morgenurin, nichts essen/trinken)
 - pH-Messung 3–4×** mit feingradiertem Teststreifen/pH-Meter (Multiteststreifen zu ungenau!)
 - Urinstatus** (Multistix): falls Leukozyten + Nitrit pos. → **Uricult**
 - Sediment:** Zystinkristalle?
4. **Intravenöse Urografie** (falls schmerzfrei/nach Steinabgang)

Tabelle 2. Interpretation der Steinanalyse und der Nüchternurin-pH-Werte.

1. **Reines Kalziumoxalat** oder **CaOx >>> Ca-Phosphat**
 - Kalzium-Oxalat-Monohydrat: eher Hyperoxalurie
 - Kalzium-Oxalat-Dihydrat: eher Hyperkalziurie
2. **Reines Kalziumphosphat** (Apatit)
 - Präzipitiert bevorzugt in alkalischem Urin (Nüchternurin-pH!)
 - Hinweis auf Azidifikationsstörung (inkomplette dRTA)
3. **Harnsäure**
 - Präzipitiert bevorzugt in saurem Urin (Nüchternurin-pH!), auch bei normaler Harnsäureausscheidung → Urinalkalinisierung!
4. **Magnesiumammoniumphosphat (Struvit) und/oder Carbonatapatit**
 - Chronischer Infekt → radikale Steinentfernung: Urologie!

Tabelle 3. Indikationen für eine erweiterte metabolische Abklärung der Nephrolithiasis, d.h. inkl. Bestimmungen des 24-Stunden-Urin-Chemismus.

Immer bei	1. Erststeinbildnern mit
	familiär deutlich gehäuftem Nierensteinleiden
	chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (Crohn, Colitis ulcerosa)
	St.n. intestinaler Bypassoperation (Kurzdarmsyndrom)
	Hyperkalzämie
	renal-tubulärer Azidose (Nüchternurin-pH >5,8)
	chronischer Therapie mit Acetazolamid (Glaukom)
	Nephrokalzinose / mehreren oder beidseitigen Konkrementen
	spezieller beruflicher Situation (z.B. Langstreckenpilot)
	2. Rezidivsteinbildnern

Tabelle 4. Erweiterte Nephrolithiasisabklärung: zu bestimmende Parameter im 24-Stunden-Urin (2x).

1. Obligat	Kalzium	(≤9,00 mMol/d Männer, ≤8,00 mMol/d Frauen)
	Oxalat	(≤0,440 mMol/d beide Geschlechter)
	Harnsäure	(≤5,00 mMol/d Männer, ≤4,00 mMol/d Frauen)
	Zitrat	(>1,70 mMol/d Männer, >1,90 mMol/d Frauen)
	Volumen	(>1200 mL/d beide Geschlechter)
	Kreatinin	(wichtiger als Volumen für Beurteilung der Vollständigkeit der 24-h-Sammlung!)

2. Fakultativ, aber wichtig für Verlaufskontrolle: Natrium, Harnstoff

Obere bzw. untere Normwertgrenzen in Klammern.

beidseitigen Präzipitation (akute Harnsäurenephropathie) schon nach einem ersten Steinereignis eine Alkalinisierung mit Alkali-Zitrat (Ziel: Urin-pH 6,2–6,8) angezeigt [10].

Die **infektbedingte** Magnesiumammoniumphosphat- und/oder Karbonatapatit-Nephrolithiasis (nicht «gewöhnlicher» Apatit) kann mittels antibiotischer Therapie nie vollständig saniert werden und erfordert im Prinzip eine möglichst radikale Steinentfernung, d.h. eine urologische Intervention [14].

In der Regel sind über diese Basisabklärung hinausgehende Untersuchungen bei Erststeinbildnern nicht indiziert [10]. Die klinischen Situationen, in denen bereits bei erstem Stein ebenso wie bei allen Rezidivsteinbildnern eine **erweiterte metabolische Abklärung** durchgeführt werden sollte, sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Im 24-Stunden-Urin soll nach **Risikofaktoren** einer vermehrten Urinübersättigung, wie in Tabelle 4 dargestellt, gesucht werden [2, 10]. Bei Verdacht auf Zystinurie (Sedi-

ment!) muss zudem unbedingt die Zystinausscheidung im 24-h-Urin quantitativ bestimmt werden. Wegen stark ernährungsbedingten Schwankungen der Urinzusammensetzung müssen **mehrere** Urinsammlungen durchgeführt werden; aus praktischen und gesundheitsökonomischen Gründen kann man sich auf zwei 24-Stunden-Urin-Sammlungen beschränken [15].

Wegen der ausgeprägten Ernährungsabhängigkeit des 24-Stunden-Urin-Chemismus ist es grundsätzlich **sinnlos**, erweiterte metabolische Abklärungen noch unter **Spitalbedingungen** vorzunehmen, weil sie unter der «moderaten» Spitalkost ein verzerrtes Bild ergeben. Erst wenn die Patienten wieder in ihre gewohnten Lebensbedingungen mit **selbstgewählter freier Diät**, worunter ursprünglich die Steine ja gebildet worden waren, zurückgefunden haben, sind metabolische Abklärungen sinnvoll. Dies ist in der Regel 3–5 Monate nach Steinabgang bzw. nach urologischer Steinbehandlung der Fall, und nach dieser Zeitspanne ist die diagnostische Ausbeute tatsächlich auch signifikant grösser [15]. Alle Medikamente, welche die Urinzusammensetzung beeinflussen (Diuretika, Alkalizitrat, Allopurinol, Urikosurika), sind mindestens **2 Wochen** vor der ersten Urinsammlung abzusetzen [10, 15].

Ernährung bei Nephrolithiasis – Trigger oder Therapeutikum?

Falsche Ernährung kann das Nierensteinleiden triggern: epidemiologisch zeigt sich nicht nur die bereits ausführlich diskutierte vermehrte Steinbildung bei eingeschränkter Kalziumzufuhr, sondern es bestehen auch Zusammenhänge zwischen vermehrter Steinbildung und zu geringer Flüssigkeitszufuhr [4, 5] sowie Häufigkeit des Nierensteinleidens und wohlstandsbedingtem, übermässigem Konsum von Fleischprotein (Fleisch, Fisch, Geflügel) [16]. Pathophysiologisch bewirkt die übermässige Zufuhr von Fleischiweiss einen Abfall des Urin-pHs, während Kalzium, Oxalat, und Harnsäure vermehrt ausgeschieden werden [17]. Gleichzeitig führt die vermehrte Säurebelastung unter fleischreicher Ernährung zu einem Abfall der Zitraturie, so dass im Urinchemismus insgesamt 5 Parameter im Sinne einer deutlich erhöhten Kristallisationsneigung für Kalziumoxalat und Harnsäure verändert werden [17]. Eine **hohe Flüssigkeitszufuhr und gesunde, «vernünftige» Ernährung** hingegen können beim Steinpatienten therapeutisch eingesetzt werden [18]. Hohe Flüssigkeitszufuhr mit dem Ziel, Harnvolumina von mindestens 2000 mL pro 24 h zu erreichen, führte in einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie über

5 Jahre zu einer hochsignifikanten Abnahme der Steinrezidivrate [19]. Die Wahl des Getränks ist weniger entscheidend als die ausreichende Menge; allerdings sollten Exzesse mit Eistee (Schwarztee: hoher Oxalatgehalt!) und Schwemmkuren mit Bier (hoher Gehalt an Oxalat und Guanosin, welches zu Harnsäure metabolisiert wird) unterlassen werden [18]. Eine «vernünftige» Ernährung mit Reduktion des übermässigen Konsums von Fleischprotein kann eine Normalisierung des Urinchemismus mit eindrucklicher Reduktion der Steinrezidivrate zur Folge haben [zitiert in 18]. Auch eine alkalireiche Kost (Gemüse, Früchte) führt zu verminderter Steinbildung [4, 5], wahrscheinlich wegen der vermehrten Ausscheidung des Kristallisationshemmkörpers Ziträt unter erhöhter Zufuhr pflanzlicher Fasern [12].

Aufgrund der dargestellten epidemiologischen Faktoren ist bei Steinpatienten eine Ernährung angezeigt, wie sie in Tabelle 5 als «Common sense»-Diät aufgelistet ist [18]. Eine solche Diät wurde in einer prospektiven, allerdings nicht-randomisierten Studie mit dem **Endpunkt Urinübersättigung** (errechnet mittels Computerprogramm) untersucht [20]. Es zeigte sich, dass nur bei jenen Patienten, welchen es gelang, gleichzeitig die Urinvolumina hochzuhalten *und* den Fleisch-/Salzkonsum zu reduzieren, die Urinübersättigung an Kalziumoxalat und Harnsäure signifikant abnahm [20]. Alleinige Reduktion des Fleischkonsums brachte in der Regel keinen Abfall der Urinübersättigung, weil – höchstwahrscheinlich aufgrund des wegen reduzierten Salzkonsums verminderten Durstgefühls – die Harnvolumina ebenfalls abnahmen [20].

Höchst überraschend sind die Resultate der einzigen bisher publizierten prospektiv-randomisierten Ernährungsstudie mit dem **Endpunkt Steininzidenz**: eine bezüglich Fleischprotein eingeschränkte und zugleich faserreiche Kost führte bei Patienten mit rezidivierender Kalziumoxalat-Nephrolithiasis über 4½ Jahre zu einer 6fach höheren Steininzidenz [21]! Die Studie war aber grundfalsch konzi-

piert, wurden doch die Fasern in der Verumgruppe in der Form eines Weizenkleie-Bran-Produkts verabreicht, dessen hoher Oxalatgehalt hinlänglich bekannt ist [17]. Da zudem die durchschnittliche pro Tag verzehrte Kalziummenge nur 500 mg betrug, war von einer auf kalziumarmer und oxalatreicher Diät basierten Intervention nichts anderes als eine höhere Steininzidenz zu erwarten! Viel überzeugender sind die Daten von Iguchi et al. [22], welche in einer allerdings retrospektiven Analyse ihrer Ernährungstherapieempfehlungen bei Kalziumnephrolithiasis zeigen konnten, dass der alleinige Ratschlag, mehr zu trinken, nach 4 Jahren zu einer Steinrezidivrate von 67,5% führte, während bei Patienten unter ausgewogener Mischkost im Sinne der dargestellten «Common sense»-Diät das Steinleiden in lediglich 27,4% rezidierte.

Es ist von grundsätzlicher Bedeutung, die Patienten für eine Modifikation ihrer Ernährungsgewohnheiten sehr gut zu **motivieren** [18]. Dies geschieht in allererster Linie durch den wiederholten Hinweis, dass Ernährungstherapie beim Steinleiden *nicht* einer «lebenslänglichen Krankendiät» gleichkommt, sondern vielmehr eine ausgewogene, allgemein empfehlenswerte, nach modernen Ernährungsrichtlinien zusammengesetzte, «vernünftige» Kost bedeutet [18]. Der Effekt einer solchen Ernährungsmodifikation kann anhand des 24-h-Urin-Chemismus relativ leicht und kostengünstig überprüft werden [18]. Nebst den in Tabelle 4 dargestellten eigentlichen lithogenen Faktoren ist zu beachten, dass übermässiger Fleischkonsum fast obligat mit erhöhter **Salzzufuhr** assoziiert ist, weshalb die Bestimmung des Natriums im 24-Stunden-Urin wichtige Zusatzinformationen bezüglich Einhalten der besprochenen Ernährungsmodifikationen liefert; 200 mMol Natrium entsprechen 12 g Kochsalz [18]. Als oberste Grenze einer vernünftigen Salzzufuhr sind 8–10 g pro Tag anzusehen, was einer 24-Stunden-Natriumausscheidung von 140–170 mMol entspricht. Die tägliche **Proteinzufuhr**

Tabelle 5. Ernährungstherapie der Nephrolithiasis («Common sense»-Diät)

Harnvolumen ≥ 2500 mL/Tag, regelmässig über 24 h verteilt (Trinken vor dem Zubettgehen!)

Fleischeiweiss: 5–7× pro Woche, nie 2× am gleichen Tag
Gesamteiweisszufuhr (g/d) = $\leq 1,0$ g/kg Normalgewicht

Oxalat: vermeiden von Exzessen mit oxalatreichen Getränken (Schwarztee/Eistee) und Nahrungsmitteln (Spinat usw.)

KEINE Kalziumeinschränkung!!! Vorschrift (besprechen!):

800 mg/d aus Milchprodukten (100 g Hartkäse = 1000 mg Kalzium, 100 mL Milch = 120 mg Kalzium)

Kalziumzufuhr **mit** den Mahlzeiten, um Hyperoxalurie zu vermeiden

Pflanzliche Fasern (Gemüse, Früchte) ≥ 1 × pro Tag: \uparrow Zitraturie

kann anhand der Harnstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin mittels der Formel

$$\text{Harnstoff (mMol/d)} \times 0,18 + 13 = \text{Proteinzufuhr/Tag (g) [18]}$$

berechnet werden. Die Kontrolle dieser einfach zu messenden Parameter zusammen mit der Bestimmung von Urinvolumen, Kreatinin, lithogenen Faktoren und Zitrat erlaubt es, den Patienten gezielte Tipps zur weiteren Verbesserung der Trink- und Ernährungsgewohnheiten zu geben.

Medikamente als Ursache und Therapie der Nephrolithiasis

Medikamenten-induziertes Nierensteinleiden

Wie in Tabelle 6 dargestellt, können eine ganze Reihe von Medikamenten die Steinbildung in der Niere begünstigen. Prinzipiell stehen 2 Mechanismen zur Diskussion [23]: via Metabolismus wird der Urinchemismus im Sinne einer verstärkten Kristallisationstendenz verändert, oder Medikamente bzw. deren Metaboliten werden renal eliminiert und kristallisieren wegen ihrer geringen Löslichkeit im Urin. Letzterer Mechanismus ist vor allem bei hochdosierter Sulfadiazintherapie, wie sie bei zerebraler Toxoplasmose zum Einsatz kommt [24], und unter Proteasehemmern im Rahmen der HIV-Therapie zu beachten. Via Beeinflussung des Metabolismus ist es in erster Linie die Therapie mit Acetazolamid beim Glaukom, welche

aufgrund der Karboanhydrasehemmung mit intrazellulärer Übersäuerung eine schwere Hypozitraturie bewirken [12] und damit ein Steinleiden triggern kann. Der gleiche Mechanismus liegt der Hypozitraturie unter dem Antiepileptikum Topiramamat zugrunde [23], doch soll die Karboanhydrasehemmung weniger ausgeprägt sein als unter Acetazolamid. Die Hyperoxalurie unter Äthylenglykol kommt lediglich bei – gelegentlich suizidaler – Vergiftung vor.

Thiazide

Lange Zeit wurden Thiaziddiuretika von vielen Ärzten als *die* Therapiemodalität beim Kalziumnierensteinleiden überhaupt angesehen, und Thiazide werden nach wie vor relativ grosszügig verschrieben. Dabei wird als selbstverständlich vorausgesetzt, dass der Wirkmechanismus erstens bekannt sei und es zweitens grossangelegte, prospektive, randomisierte Studien seien, welche die Wirksamkeit der Thiazide auf die Rezidivrate beim Kalziumsteinleiden dokumentiert hätten. Beides ist nicht der Fall!

Würden die Thiazide ihre Wirkung über den hypokalziurischen Effekt entfalten, wären sie nur bei Steinpatienten mit der – physikalisch-chemisch sowieso nicht so bedeutenden [6, 7] – Hyperkalziurie wirksam; Thiazide wirken aber auch bei Normokalziurie [25]. Im übrigen haben auch die Autoren prospektiver, placebo-kontrollierter Thiazidstudien unmissverständlich festgehalten, dass der beobachtete steinvermindernde Effekt der Thiazide weder mit dem Abfall der Kalziumausscheidung im Urin

Tabelle 6. Liste der Medikamente, welche ein Nierensteinleiden induzieren können (adaptiert nach [23]).

Verändern der Urinzusammensetzung	Präzipitieren im Urin
Acetazolamid: KA-Hemmer → Hypozitraturie	Triamteren und Metaboliten
Topiramamat: KA-Hemmer → Hypozitraturie	Sulfadiazin / Sulfmethoxazol
Äthylenglykol: Überdosis → Hyperoxalurie	Chinolone
Kalziumkarbonat: Überdosis → Hyperkalziurie	Penicillin G
D-Penicillamin → Hyperoxalurie	Cephalexin
	Oxytetracyclin
	Acyclovir
	Indinavir / Ritonavir / Saquinavir
	Allopurinol / Oxypurinol
	Phenazopyridin
	Glafenin und Metaboliten
	Barbiturate
	Naftidrofuryl-Oxalat
	Silikate

KA = Karboanhydrase.

[26, 27] noch mit irgendeinem anderen der gemessenen Serum- oder Urinparameter korrelierte [27]. Wir wissen also eigentlich nicht, wie diese Therapie wirkt!

Unter den 8 publizierten, von Ackermann [25] zusammengestellten Studien zur Thiazidtherapie zeigten 2 keinen Effekt auf die Steinbildung, und von den übrigen 6 waren 3 nicht plazebo-kontrolliert! Die 3 verbleibenden, plazebokontrollierten Studien [26–28] schlossen insgesamt nur 145 Patienten mit rezidivierender Kalziumnephrolithiasis ein (79 Thiazid- und 66 Plazebo-behandelt). Alle Studien berichten über einen signifikanten Rückgang der Steinrezidivrate, aber auch Plazebo hatte einen Effekt: in der Studie von Laerum und Larsen [26], in welcher 2 der 23 ausgewerteten Patienten (9%) unter Thiaziden sogar noch 3–4mal mehr Steine als erwartet bildeten, betrug die Reduktion der Anzahl erwarteter neuer Steinepisoden unter Plazebo auch 59%, im Vergleich zu 78% unter Thiaziden. In der international meistzitierten Studie von Ettinger et al. [27] wurden initial 42 Patienten mit Chlorthalidon behandelt, von denen innerhalb der ersten 3 Monate 7 (17%) aus «Verlust an Interesse» und 8 (19%) wegen Nebenwirkungen des Thiazids ausschieden und nicht in die Outcomeanalyse nach 3 Jahren Therapie einbezogen wurden [27]. Etwas überspitzt gesagt basiert also das weltweit propagierte «Wissen» über den Effekt einer Thiazidtherapie vorwiegend auf einer einzigen, nicht einmal «Intention-to-treat»-analysierten Studie mit 27 Chlorthalidon-behandelten Patienten!

Alkalizitrat

Pathophysiologisch ist die Therapie mit Alkalizitrat sehr attraktiv, weil negativ geladene Zitrationen einerseits durch Bildung löslicher Komplexe mit Kalzium die Urinübersättigung an Kalziumsalzen und über die Anhebung des Urin-pHs jene an Harnsäure deutlich vermin-

dern, andererseits durch direkte Besetzung von Kristalloberflächen sehr effizient Wachstum und übermässige Aggregation von Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatkristallen hemmen [13]. Eine Metaanalyse im Rahmen einer laufenden Dissertation (Mattle D, Hess B, Publikation in Vorbereitung) förderte zwischen 1966 und Ende März 2001 mittels MEDLINE-Literaturrecherche 59 Originalarbeiten über die Alkalizitratbehandlung zutage. Schied man alle Arbeiten mit weniger als 7 Tagen Interventionsdauer und/oder weniger als 10 behandelten Patienten aus, blieben 30 Studien übrig. Diese wurden in einem nächsten Schritt in Arbeiten mit «weichen Endpunkten» (Anstieg von Zitraturie und Urin-pH, Abfall der Kalziurie usw.) und solche mit «harten» Endpunkten (Steinrezidivrate, Steinauflösung) unterteilt. Unter den 18 Studien mit «harten» Endpunkten – letztlich für die Patienten die einzig relevanten – fanden sich ganze vier mit einem prospektiv-randomisierten Design und Plazebokontrolle!

Unter diesen 4 Arbeiten zeigt jene von Cicerello et al. [29] über 12 Monate unter Natrium-Kalium-Zitrat eine signifikant bessere Clearance von Steinfragmenten nach extrakorporeller Stosswellenlithothripsie. Die übrigen 3 Studien wurden prospektiv über 3 Jahre durchgeführt, wobei in zwei Studien Kalium- [30] bzw. Magnesium-Kalium-Zitrat [32] die Steinrezidivrate signifikant senkte, während Natrium-Kalium-Zitrat diesbezüglich in der dritten Studie [31] nicht einen von Plazebo unterschiedlichen Effekt zeigte. Unter Zitrattherapie mussten zwischen 36% [30, 31] und 48% [32] der Patienten wegen des schlechten Geschmacks der Präparate und/oder vorwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen (Blähungen, Aufstossen, Diarrhoe) die Studie vorzeitig, meist innerhalb der ersten 6 Monate, abbrechen, während unter Plazebo zwischen 12 und 31% die Studie vorzeitig beendeten [30–32].

Tabelle 7. Prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studien zur Alkalizitrattherapie der Nephrolithiasis.

Steinrezidivrate	Studiencharakteristika	Steinauflösung
3	Randomisierte Studien	1
171	In Studie eingeschlossen	70
3 Jahre	Follow-up	1 Jahr
117 (68%)	Studie beendet	68 (97%)
64% vs. 28%*	Steinfrei (Studie beendet, publiziert): CIT vs. Plazebo	75% vs. 32%*
38% vs. 22%*	Steinfrei («Intention to treat»): CIT vs. Plazebo	75% vs. 30%*

CIT: Alkalizitrat.

«Intention-to-treat»-Analyse: aus der Studie ausgeschiedene Patienten werden als Therapieversager gewertet.

* Signifikanter Unterschied ($p < 0,0005$, χ^2 -Test).

Tabelle 7 poolt die erwähnten 3 Studien und zeigt, dass bisher bezüglich des Endpunkts Steinrezidivrate lediglich 171 Patienten mit 3 verschiedenen Formeln von Alkalizitrat plazebokontrolliert studiert worden sind. Die weiterhin kommunizierte Erfolgsrate von rund 60–70% relativiert sich, wenn man die Drop-outs als Therapieversager klassiert, doch der positive Effekt der Alkalizitrattherapie bleibt gegenüber Placebo signifikant ($p < 0,0005$). Offen bleibt allerdings die häufige Frage der Steinpapienten, wie lange denn eine solche Therapie durchzuführen sei. Theoretisch müssten nämlich aktive Steinbildner lebenslänglich behandelt werden, was bei der schlechten Verträglichkeit der bisher erhältlichen Zitratpräparate kaum je der Fall sein wird. Die Alkalitherapie mit besser verträglichen Natriumhydrogenkarbonatkapseln hat die gleichen Effekte auf den Stoffwechsel, ist aber derzeit deutlich teurer.

Ein klare Indikation für eine Alkalizitrattherapie besteht zudem bei Patienten mit **Harnsäuresteinleiden** und **tiefem Urin-pH (Nüchtern $< 5,5$, Zielbereich unter Therapie 6,2–6,8)** sowie zur Harnalkalinisierung (Zielwert 7,5–8,0) bei Patienten mit **Zystinsteinen** [14]. Zumindest bei gesunden Freiwilligen hemmt zudem die Alkalizitrattherapie die in vitro in den Urinen der Probanden durch bakterielle Urease ausgelöste Kristallisation signifikant [33], so dass man sich eine adjuvante Alkalizitrattherapie auch beim grundsätzlich urologisch zu behandelnden **Infektsteinleiden** [14] vorstellen kann.

Übrige medikamentöse Therapien

Eine einzige kleine randomisierte, plazebokontrollierte Studie [34] zeigte bei Patienten mit **Kalziumoxalatnephrolithiasis und Hyperurikosurie** über 3 Jahre eine signifikante Reduktion der Steinrezidivrate unter Allopurinol (300 mg/d). Für alle übrigen wiederholt untersuchten Therapien des Kalziumsteinleidens – u.a. Magnesium, Orthophosphat, Zellulosephosphat – existieren keine überzeugenden Daten aus plazebokontrollierten Studien, die eine generelle Empfehlung rechtfertigten [25]. Ein speziell schwieriges Problem stellt die seltene **Zystinurie** dar, welche sich durch eine enorm hohe Rezidivrate auszeichnet. Hier ist das therapeutische A und O nach wie vor die Hydrierung und Urinalkalinisierung (pH 7,5–8,0), allenfalls ergänzt durch die recht toxischen Thiole (D-Penicillamin, Alpha-Mercaptopropionyl-Glyzin, evtl. Captopril) [32]; eine neue retrospektive Analyse von Langzeitverläufen beweist aber, dass das Rezidivrisiko in erster Linie von der konsequenten Hydrierung und Alkalinisierung und kaum von der zusätzlichen Thiotherapie abhängt [35].

Quintessenz

- Die Reduktion der diätetischen Kalziumzufuhr beim Kalziumsteinleiden ist kontraindiziert, weil sie Steinleiden *und* Osteopenie/Osteoporose begünstigt.
- Bei erstem Nierenstein sollen auf jeden Fall eine Steinanalyse, eine Nüchternblut-Entnahme, eine Untersuchung des Nüchternurins inkl. pH-Messung und eine intravenöse Urografie (Tab. 2) vorgenommen werden; weitergehende Abklärungen inkl. 24-Stunden-Urin-Sammlungen sind i.d.R. nicht nötig.
- Wichtigste prophylaktische Massnahme bei Kalzium- und Harnsäurenephrolithiasis ist eine ausgewogene Mischkost (Reduktion des Konsums von Fleischprotein und Salz, Steigerung von Trinkmenge und Zufuhr von Früchten/Gemüse, tägliche Kalziumzufuhr 800 mg aus Milchprodukten).
- Alkalizitrat ist pathophysiologisch eine hochinteressante medikamentöse Therapieform, welche bei praktisch allen Steinarten unabhängig vom Urinchemismus eingesetzt werden kann, aber mit einer hohen Nebenwirkungsrate behaftet ist. Hier sind besser verträgliche Präparate dringend nötig.
- Thiazide sind bei Kalziumnephrolithiasis zurückhaltend einzusetzen, weil die Nebenwirkungsrate hoch ist (in Studien bis 36% Drop-outs) und man den genauen Wirkmechanismus nicht kennt.
- Infektsteine sind mit Antibiotika allein nie zu sanieren, sondern gehören zum Urologen!
- Bei Zystinsteinen besteht das A und O der Therapie nach wie vor in Hydrierung (Urinvolumina > 3000 mL/d) und Urin-Alkalinisierung (pH 7,5–8,0). Thiole (D-Penicillamin, Alpha-Merkaptopropionyl-Glyzin, Captopril) verursachen starke Nebenwirkungen, haben aber im Langzeitverlauf keinen eindeutigen Zusatzeffekt auf das Rezidivrisiko.

Ausschau

Aus praktisch-therapeutischer Sicht muss nun endlich **allen** Ärztinnen und Ärzten und Ernährungsfachleuten klar werden, dass eine Einschränkung der Kalziumzufuhr bei Nephrolithiasis wegen der damit verbundenen Hyperoxalurie nicht nur die Steinrezidivrate erhöht, sondern auch die Knochenmasse unserer Patientinnen und Patienten gefährdet und somit kontraindiziert ist. Wünschbar, aber aus ökonomischen Gründen wohl nicht so schnell zu realisieren, wäre eine prospektive, vernünftig konzipierte Langzeitstudie zur Therapie der Kalziumnephrolithiasis mit einer ausgewogenen Mischkost (Einschränkung des Proteinkonsums auf täglich 1 g/kg Körpergewicht, Reduktion der Salzzufuhr auf 8–10 g/d, täglich mindestens 800 mg Kalzium aus Milchprodukten, mindestens 30 g pflanzliche Fasern aus Gemüse/Früchten pro Tag, Trinkmenge minde-

stens 2500 mL/d). Die Pharmaindustrie sollte dringend Alkalizitratpräparate entwickeln, deren Verträglichkeit so gut ist, dass schwerbetroffenen Patienten mit hochaktivem Steinleiden – Patienten mit ausgeprägter Hypozitraturie wegen renaltubulärer Azidose oder chronischen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Kurzdarmsyndrom), Zystinuriker – eine Langzeittherapie endlich zumutbar wird.

Verdankung

Die Forschungsarbeit von PD Dr. B. Hess wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (Kredit Nr. 32-43448.95) unterstützt.

Praktische Hinweise – Medikamente

Thiazide und Thiazid-ähnliche

Chlorthalidon: Hygroton®: 25 mg/d genügen
 Hydrochlorothiazid: Esidrex®: 25 mg/d genügen
 Indapamid: unter div. Markennamen: 2,5 mg/d
 CAVE Hypokaliämie: begünstigt Hypozitraturie! ⇒ Kombinationspräparat mit Amilorid (kaliumsparend)

Alkalizitrat

Natrium-Kalium-Hydrogenzitrat: Uralyt-U®: 1-1-2 Messlöffel (10 g) pro Tag

Kalium-Zitrat: Kalium Hausmann® Efferveten: beginnen mit 1 abends vor dem Schlafengehen, steigern bis Zitraturie im Normbereich (siehe Tabelle 4), i.d.R. 2-3/d

Magnesium-Kalium-Zitrat: in der Schweiz bisher noch nicht erhältlich

Magnesium-Zitrat: Magnesium-Diasporal® 300: beginnen mit 1 abends vor dem Schlafengehen, steigern bis Zitraturie im Normbereich (siehe Tabelle 4), i.d.R. 2-3/d

Natriumhydrogenkarbonat: Nephrotrans®: steigern bis Zitraturie im Normbereich, i.d.R. 3 × 1 bis 3 × 2 Kapseln/d. Oft besser verträglich als andere Präparate, wird aber wegen des relativ hohen Preises nach eigenen Erfahrungen nicht von allen Krankenkassen ohne entsprechendes Arztzeugnis übernommen.

Literatur

- Glauser A, Hochreiter W, Jaeger Ph, Hess B. Determinations of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1580-7.
- Hess B. Diagnostische Marker bei Kalzium-Nephrolithiasis – Neues und Althergebrachtes in neuem Gewand. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:2460-70.
- Coe FL, Parks JH, Favus MJ. Diet and calcium: the end of an era? *Ann Intern Med* 1997;126:553-5.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833-8.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.
- Robertson WG, Peacock M. The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria? *Nephron* 1980;26:105-10.
- Robertson WG, Scurr DS, Bridge CM. Factors influencing the crystallisation of calcium oxalate in urine – critique. *J Crystal Growth* 1981;53:182-94.
- Lemann J jr. Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:880-2.
- Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger Ph. High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2241-7.
- Hess B. Nephrolithiasis – zwischen Iatrogenese und Therapie. *Praxis* 2000;89:711-8.
- Asper R. Stone analysis. *Urol Res* 1990;18 (Suppl 1):S9-12.
- Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger Ph. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:642-9.
- Pak CYC. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991;17:420-5.
- Hess B, Ackermann D. Prophylaxe bei Infekt-, Harnsäure- und Zystinsteinen. *Ther Umschau* 1992;49:44-8.
- Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger Ph. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1362-8.
- Robertson WG, Peacock M. The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake the period 1960-1980. *Urol Int* 1982;37:394-9.
- Robertson WG. Diet and calcium stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:228-34.
- Wahl Ch, Hess B. Nierensteine – ist die Ernährung Trigger oder Therapeutikum? *Ther Umschau* 2000;57:138-45.
- Borghesi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrence in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-43.
- Hess B, Mauron H, Ackermann D, Jaeger Ph. Effects of a "common sense diet" on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1999;36:136-43.
- Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quisenberry CP jr, Duncan D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996;144:25-3.
- Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, Katayama Y, Kodama M, Takada M, Katoh Y, Kataoka K, Kohri K, Kurita T. Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J Urol* 1990;144:229-32.

- 23 Hess B. Drug-induced urolithiasis. *Curr Opin Urol* 1998;8:331-4.
- 24 Furrer H-J, von Overbeck J, Jaeger Ph, Hess B. Sulfadiazin-Nephrolithiasis und -Nephropathie. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:2100-5.
- 25 Ackermann DK. Prospective therapeutic studies in nephrolithiasis. *World J Urol* 1997;15:172-5.
- 26 Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis: a double-blind study in general practice. *Acta Med Scand* 1984;215:383-9.
- 27 Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988;139:679-88.
- 28 Mortensen JT, Schultz A, Ostergaard AH. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int Urol Nephrol* 1986;18:265-9.
- 29 Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Maccatrozzo L, Fandella A, Baggio B, Anselmo G. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1994;151:5-9.
- 30 Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1761-4.
- 31 Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis - a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994;73:362-5.
- 32 Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangesel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;158:2069-73.
- 33 Wang Y-H, Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S. The effects of sodium citrate and oral potassium citrate on urease-induced crystallization. *Br J Urol* 1994;74:409-15.
- 34 Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386-9.
- 35 Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419-23.