

# Evidenzbasierte Pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe

**Die pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe hat angesichts der epidemiologischen Entwicklung der Urolithiasis in den letzten Jahren wieder stark an Bedeutung gewonnen. Geht man vom individuellen Risikostatus der Patienten aus, so sind es rund 25% der Harnsteinbildner, die mit einer adäquaten medikamentösen Metaphylaxe versorgt werden müssen. Aufbauend auf dem in diesem Leitthema vorgestellten Risikogruppenkonzept hat die Metabolikgruppe des Arbeitskreises Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen im vergangenen Jahr eine umfassende Empfehlung publiziert [62]. Zusammen mit den Ergebnissen der „1st International Consultation on Stone Disease“ [16] und einer aktuellen Literaturrecherche bildet sie die Grundlage für diese Übersicht zur risikoadaptierten spezifischen Harnsteinmetaphylaxe.**

## Kalziumoxalatsteine

Die Pharmakotherapie der Kalziumoxalatsteine ist komplex. Daher kommt es bei dieser Harnsteinart besonders auf eine verlässlich umgesetzte *allgemeine Harnsteinmetaphylaxe* als Basistherapie an. Im Einzelfall bei Hochrisikopatienten mit aggressiver Rezidivsteinbildung ist eine multimodale Therapie mit Kombination der im Folgenden beschriebenen Wirkprinzipien unumgänglich.

Besteht die Notwendigkeit zur Stoffwechselkorrektur, so gilt die Therapie mit-

tels *Alkalizitrat*en bzw. *Natriumbikarbonat* als erste Wahl [Evidenzlevel (EL): 1a/b], [1, 5, 18, 27, 33, 50].

Beide Substanzen stellen dem Metabolismus Alkaliäquivalente zur Verfügung, hierdurch nimmt in der Regel die Zitratrückresorption im proximalen Tubulus ab, was klinisch zur Normalisierung der Zitratausscheidung führt. Die Alkalisierungstherapie verbessert somit die inhibitorische Kapazität des Urins. Dies ist insofern bedeutsam, als bereits unter leichten Azidosebedingungen die Zitratrückresorption der Tubuluszelle erhöht ist, um den relativen intrazellulären Alkalimangel auszugleichen – klinisch sehen wir dann eine Hypozitraturie.

Ein Therapieziel ist also die Wiederherstellung des Säure-Basen-Equilibriums im Tubulus. Bei Kaliumzitrat wird außerdem durch den Kaliumanteil unmittelbar das intratubuläre Säure-Basen-Equilibrium dahingehend beeinflusst, dass eine pH-Erhöhung im Tubuluslumen feststellbar ist [47]. Nur ein kleiner Anteil des Zitrats wird unverändert im Urin ausgeschieden und wirkt damit direkt der Hypozitraturie entgegen. Günstige Wirkungen einer Alkalisierungstherapie wurden für folgende lithogenen Risikofaktoren beschrieben: Hyperkalziurie, Hyperoxalurie und Hyperurikosurie. Selbst bei Patienten mit Normozitraturie oder Normokalziurie sollte eine Alkalisierungstherapie erwogen werden, da die Löslichkeit von Kalziumoxalat signifikant verbessert wird [11].

*Thiazide* sind bei nachgewiesener (zitratrefraktärer) Hyperkalziurie [ $\geq 8$  mmol/

Tag bei Erwachsenen oder  $> 4$  mg/Tag/kg Körpergewicht (KG) bei Kindern] indiziert. Die renale Kalziumexkretion lässt sich durch Thiazide hoch effizient senken (EL=1a/b), [10, 17, 40, 45].

Dennoch erweist sich ihre Langzeitanwendung aufgrund deutlicher Nebenwirkungen als schwierig und ist hinsichtlich der Patient compliance problematisch. In Deutschland wird vornehmlich Hydrochlorothiazid eingesetzt. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanz reicht von Hypotonien, über Hyperurikämien und verminderter Glukosetoleranz bis hin zu Hypokaliämien. Deswegen sollte man die Indikation zur Thiazid-Therapie sorgfältig stellen. Therapiebegleitende Laborkontrollen sind erforderlich.

Der Nutzen von *Magnesium* in der Pharmakometaphylaxe wird international kontrovers diskutiert [16]. Indikationen für eine Magnesiumtherapie sind die Hyperoxalurie (hier in Kombination mit einem Zitrat) sowie die isolierte Hypomagnesiurie, die allerdings als Rarität anzusehen ist. Bei Niereninsuffizienz verbietet sich eine Magnesiumgabe (EL=4), [18, 34, 36, 50].

Unter Magnesiumeinfluss kommt es zur vermehrten Bildung intestinaler Magnesiumoxalatkomplexe, dies senkt die intrainestinale Konzentration an ungebundenem Oxalat und vermindert dadurch die Absorption des Nahrungsoxalats. Im Urin wirkt Magnesium als Inhibitor der Kalziumoxalatkristallisation, indem es besser lösliche Magnesiumoxalatkomplexe bildet (■ Tab. 1).

**Tab. 1** Spezifische Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinen

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Kalziumausscheidung 5–8 mmol/Tag	Alkalizitrate: 9–12 g/Tag alternativ Natriumbikarbonat: 1,5 g 3-mal täglich
Kalziumausscheidung >8 mmol/Tag	Primär Alkalizitrate: 9–12 g/Tag Sekundär Hydrochlorothiazid: 25 mg/Tag initial, bis 50 mg/Tag
Zitratausscheidung <2,5 mmol/Tag	Alkalizitrate: 9–12 g/Tag
Oxalatausscheidung >0,5 mmol/Tag	Oxalatarme Ernährung Kalzium: ≥500 mg/Tag jeweils zu den Mahlzeiten (Cave: Kalziumexkretion!!!) Magnesium: 200–400 mg/Tag jeweils zu den Mahlzeiten (Cave: kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!)
Harnsäureausscheidung >4 mmol/Tag	Purinarme Ernährung Alkalizitrate: 9–12 g/Tag alternativ Natriumbikarbonat: 1,5 g 3-mal täglich plus Allopurinol: 100 mg/Tag
Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380 µmol	Wie oben plus Allopurinol: 300 mg/Tag (Cave: Nierenfunktion beachten!)
Magnesiumausscheidung <3,0 mmol/Tag	Magnesium: 200–400 mg/Tag jeweils zu den Mahlzeiten (Cave: kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!)

**Tab. 2** Spezifische Metaphylaxe bei Kalziumphosphatsteinen (Kalziumphosphat ist möglicher Mischpartner bei Struvitsteinen)

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Ausschluss einer RTA und eines HPT!!!	
Kalziumausscheidung >8 mmol/Tag	Hydrochlorothiazid: 25 mg/Tag initial, bis 50 mg/Tag
Urin-pH konstant >6,2	L-Methionin <sup>a</sup> : 200–500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH=5,8–6,2

<sup>a</sup> Cave: L-Methionin ist bei der RTA kontraindiziert!

**Tab. 3** Konservative Therapie der primären Hyperoxalurie

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Oxalatausscheidung >0,5 mmol/Tag	Harndilution: Tagesurinmenge >3,0 l Pyridoxin (Vitamin B <sub>6</sub> ): 5–20 mg/kg KG/Tag (Cave: regelmäßige Oxalatkontrollen im Urin!) Alkalizitrate: 9–12 g/Tag Normale Kalziumzufuhr! Magnesium: 200–400 mg/Tag (Cave: kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!)

**Tab. 4** Therapie der RTA

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Normalisierung des Säure-Basen-Equilibriums Die Zitrataindikation ist unabhängig vom Urin-pH-Wert!!!	Alkalizitrate: 9–12 g/Tag alternativ Natriumbikarbonat: 1,5 g 3-mal täglich
Kalziumausscheidung >8 mmol/Tag	Hydrochlorothiazid: 25 mg/Tag initial, bis 50 mg/Tag

## Kalziumphosphatsteine

Hyperparathyreoidismus (HPT) und renal-tubuläre Azidose (RTA) sind häufige Ursachen der Kalziumphosphatsteinbildung. Der HPT bedarf nach Diagnosestellung einer operativen Therapie, wogegen die RTA pharmakologisch korrigiert werden kann (s. unten). Bei infekassoziierter Kalziumphosphatsteinbildung sollten zusätzlich die Empfehlungen für „Infektsteine“ berücksichtigt werden.

Sind diese beiden Stoffwechselstörungen ausgeschlossen, so zielt die Behandlung bei Kalziumphosphatsteinen auf eine Normalisierung der erhöhten renalen Kalziumausscheidung mit *Thiaziden* ab (EL=1b), [7, 10, 17, 20, 40, 45].

Findet die Kalziumphosphatsteinbildung bei konstanten Urin-pH-Werten >6,2 statt, kann durch eine Ansäuerungsbehandlung mit *L-Methionin* die Löslichkeit des Kalziumphosphats verbessert werden (EL=5, **Tab. 2**), [23].

## Stoffwechselstörungen mit assoziierter Kalziumsteinbildung

### Primärer Hyperparathyreoidismus

Die Standardbehandlung des HPT erfolgt heute durch die Parathyroidektomie mit anschließender autologer Transplantation von Epithelkörperchengewebe in die Armmuskulatur. Ausschließlich die chirurgische Therapie beseitigt den primären HPT, sämtliche pharmakologische Interventionen sind bislang rein symptomatisch [2, 35, 38, 39, 56].

### Primäre Hyperoxalurie

Therapeutisches Ziel ist die Senkung der hohen Oxalatspiegel und der Erhalt der Nierenfunktion. Von zentraler Bedeutung ist die adäquate *Harndilution* bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie (PH), um die Kalziumoxalatkristallisation zu verhindern. Für Erwachsene bedeutet dies eine Trinkmenge von 3,5–4,0 l über den Tag verteilt, Kinder sollten auf 1,5 l/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag eingestellt werden (EL=5), [26, 61].

Bei rund einem Drittel der Patienten mit PH-Typ I lassen sich die Oxalatspiegel durch *Pyridoxin-Gabe* (Pyridoxin ist

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 5** Spezifische Metaphylaxe bei Infektsteinen (Struvit: mögliche Mischpartner von Struvit sind Karbonatapatit und Ammoniumurat)

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Harnwegsinfekt	Testgerechtes Antibiotikum
Urin-pH>7,0	L-Methionin <sup>a</sup> : 200–500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH=5,8–6,2

<sup>a</sup> Cave: L-Methionin ist bei der RTA kontraindiziert!

**Tab. 6** Spezifische Metaphylaxe bei Harnsäuresteinen

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Harnsäureausscheidung >4 mmol/Tag	Purinarme Ernährung plus Allopurinol: 100 mg/Tag
Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380 µmol	Allopurinol: 300 mg/Tag (Cave: Nierenfunktion beachten!)
Urin-pH konstant ≤6,0 („Säurestarre“)	Alkalizitrate: 9–12 g/Tag, Dosierung nach Urin-pH alternativ Natriumbikarbonat: 1,5 g 3-mal täglich Metaphylaxe: Ziel-Urin-pH=6,2–6,8 Chemolitholyse: Ziel-Urin-pH=7,0–7,2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Zur oralen Chemolitholyse ist eine Erhöhung der Diuresemenge erforderlich (s. Text).

**Tab. 7** Spezifische Metaphylaxe bei Ammoniumuratsteinen (neben der Infektgenese können Ammoniumurate auch infolge von Malnutrition und Malabsorption entstehen)

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Harnsäureausscheidung >4 mmol/Tag	Purinarme Ernährung plus Allopurinol: 100 mg/Tag
Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380 µmol	Allopurinol: 300 mg/Tag (Cave: Nierenfunktion beachten!)
Harnwegsinfekt	Testgerechtes Antibiotikum
Urin-pH stets >6,5	L-Methionin <sup>a</sup> : 200–500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH=5,8–6,2

<sup>a</sup> Cave: L-Methionin ist bei metabolischer Azidose kontraindiziert!

**Tab. 8** Spezifische Metaphylaxe bei Cystinsteinen

Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Löslichkeitsverbesserung des Cystins	Harndilution: Tagestrinkmenge >3,5 l Urin-pH Optimum 7,5–8,5 Alkalizitrate: Dosierung nach Urin-pH alternativ Natriumbikarbonat: Dosierung nach Urin-pH
Cystinausscheidung <3,0–3,5 mmol/Tag	Fakultativ: Ascorbinsäure: 3–5 g/Tag als Brausetablette oder Tiopronin: 250 mg/Tag initial, maximal 1–2 g/Tag (Cave: Tachyphylaxie!!!!)
Cystinausscheidung >3,0–3,5 mmol/Tag	Obligat: Tiopronin: 250 mg/Tag initial, maximal 1–2 g/Tag (Cave: Tachyphylaxie!!!!)

Kofaktor der AGAT) normalisieren. Bleibt der intendierte Effekt auf die PH aus, sollte man die Einnahme nach spätestens 1 Jahr beenden (EL=3a/4), [28, 30, 66].

Pyridoxin wird einschleichend mit einer Tagesdosis von anfangs 300 mg für 1 Jahr gegeben. Bei klinischem Erfolg, d. h. einem Ansprechen des Oxalatspiegels, ist eine Dosissteigerung bis auf 1000 mg/

m<sup>2</sup> Körperoberfläche möglich. In Einzelfällen kann sich eine periphere Neuritis als potentielle Nebenwirkung bei Pyridoxin-Überdosierung (2–6 g/Tag) entwickeln.

Alkalizitrate und Magnesium kommen ebenfalls zum Einsatz. Durch Verbesserung der inhibitorischen Kapazität des Urins hemmen sie die Kalziumoxalatkristallisation (EL=3a/4), [29, 30, 42, 43]. Leider ist derzeit noch keine definitive medikamentöse Therapie der PH möglich, sodass im Verlauf der Erkrankung als einzige kausale Option (v. a. im ihrem Endstadium mit Nierenversagen) nur die *Simultantransplantation* von Leber und Niere bleibt (EL=3a/4, ■ Tab. 3), [12,14, 29, 30, 65].

### Renal-tubuläre Azidose

Der RTA liegt eine Säureexkretionsstörung des Nephrons zugrunde. Deswegen besteht ungeachtet alkalischer Urin-pH-Werte bei der RTA die zwingende Notwendigkeit zur *Alkalisierungstherapie*, um das Säure-Basen-Equilibrium im Körper wieder herzustellen. Hierdurch normalisiert sich der sekundär erhöhte Kalziumumsatz (Hyperkalziurie) sowie die gesteigerte Zitratrückresorption (Hypo-zitaturie) im proximalen Nierentubulus. Das Therapiemonitoring bei kompletter RTA sollte mittels venöser Blutgasanalyse (BGA) erfolgen: idealer „base excess“ bei ±2,0 (EL=4/5), [15, 52, 57].

Sofern trotz Azidosekorrektur die Hyperkalziurie (>8 mmol/Tag) fortbesteht, empfiehlt es sich, die Kalziumexkretion mittels *Thiazid* zu senken (EL=5, ■ Tab. 4), [58].

### Nephrokalzinose

Angesichts der vielfältigen ätiologischen Ursachen der Nephrokalzinose (NC) existiert keine allgemeingültige Standardtherapie. Vielmehr richtet sich die Behandlung nach der zugrunde liegenden metabolischen oder genetischen Störung und versucht, die biochemischen Risikofaktoren der NC zu minimieren.

## Infektsteine (Struvit)

Infektsteinbildung und Harnwegsinfekte (HWI) mit ureaseproduzierenden Bakterien bilden einen Teufelskreis [54]. Deswegen ist eine rein pharmakologische Infektsteintherapie bzw. Rezidivprophylaxe sinnlos. Zur erfolgreichen längerfristigen Infektsteinsanierung und Prävention sind folgende Aspekte zu beachten:

- Komplette Entfernung der Infektsteinmasse aus dem Hohlssystem. Residualfragmente können als Nucleus eines Rezidivsteins fungieren. Sie enthalten ferner oft „Keimnester“, die den HWI mit den Ureasebildnern unterhalten.
- Eradikation des HWI mit einem testgerechten Antibiotikum.
- Adäquate Harndilution zur Konzentrationssenkung der an der Infektsteinbildung beteiligten Harnsubstanzen und Gewährleistung eines progredienten Urinflusses im Hohlssystem.
- Einstellung eines aziden Urin-pH-Wertes zwischen 5,8 und 6,2, um die Löslichkeit von Magnesiumammoniumphosphat im Urin zu verbessern.

Einschränkend muss man darauf hinweisen, dass eine längerfristige Harnansäuerung schwieriger zu erreichen ist, als eine Harnalkalisierung. In Deutschland ist für diese Indikation derzeit ausschließlich L-Methionin zugelassen.

Der Nutzen von Ureaseinhibitoren wie Acetohydroxaminsäure oder Flurofamid bleibt international kontrovers diskutiert [16]. Diese Substanzgruppe hat in Deutschland keine Zulassung. Obwohl Infektsteine etwa 10–15% aller Harnsteine ausmachen, basieren die Therapiekonzepte auf vergleichsweise schlechter Evidenzlage (EL=5, **Tab. 5**), [31, 32].

## Harnsäuresteine

Harnsäurekristalle bilden sich in saurem Urin, der mit Harnsäure übersättigt ist. Je nach Urin-pH kristallisiert die Harnsäure aus oder geht wieder in Lösung. Für die orale Chemolitholyse von Harnsäurekonkrementen muss der Urin-pH zwischen 7,0 und 7,2 eingestellt werden. Zur Rezidivprophylaxe wird ein Urin-pH zwischen 6,2 und 6,8 empfohlen. Durch *Alka-*

*lizitate* oder *Natriumbikarbonat* erreicht man die notwendige Harnalkalisierung zur Chemolitholyse bzw. Rezidivprophylaxe (EL=4), [5, 51, 53, 55, 58].

*Allopurinol* wird zur Senkung der Harnsäurespiegel verwendet. Durch die Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase führt Allopurinol zu einer Verminderung der Harnsäureproduktion (EL=5), [41, 51]. Potentiell besteht unter Langzeittherapie mit Allopurinol das Risiko einer medikamenteninduzierten Xanthinsteinbildung [46].

Zur erfolgreichen Metaphylaxe tragen beim Harnsäurestein eine adäquate Harndilution sowie eine purinarme Kost in wesentlichem Umfang bei (**Tab. 6**), [25, 59].

## Ammoniumuratsteine

Ammoniumuratsteine entstehen unter völlig anderen Bedingungen wie Harnsäuresteine. Sie sind nicht chemolitholysierbar! Es müssen demnach primär die zugrunde liegenden Störungen behandelt werden, d. h. je nachdem Sanierung des HWI, Ausgleich der intestinalen Malabsorption bzw. Beendigung der Malnutrition.

Bei allen Ammoniumuratsteinbildnern findet man letztlich einen erhöhten Harnsäure-Umsatz. Pharmakologisch kann der gesteigerte Harnsäure-Turnover mit *Allopurinol* normalisiert werden (EL=5), [16, 26]. Zusätzlich lässt sich durch die Harnansäuerung mit *L-Methionin* die Kristallisation von Ammoniumurat hemmen (EL=5, **Tab. 7**), [26].

## Cystinsteine

Wichtigstes Ziel in der Behandlung der Cystinurie ist die Sicherstellung einer angemessenen *Harndilution* sowie eine konstante *Harnalkalisierung* über einen Urin-pH-Wert von 7,5. Beide Maßnahmen sollen die Löslichkeit des vermehrt ausgeschiedenen Cystins im Urin verbessern. Darüber hinaus kann durch die Gabe reduktiver Substanzen die Cystinkonzentration im Urin direkt gesenkt werden.

Für Erwachsene liegt die empfohlene Trinkmenge bei 3,5 l/Tag, Kinder sollten auf 1,5 l/Tag/m<sup>2</sup> Körperoberfläche kommen. Als vorteilhaft haben sich alkalisie-

Urologe 2006 · 45:1399–1405  
DOI 10.1007/s00120-006-1235-z  
© Springer Medizin Verlag 2006

M. Straub · R. E. Hautmann  
**Evidenzbasierte  
Pharmakologische  
Harnsteinmetaphylaxe**

### Zusammenfassung

Rund ein Viertel der Steinbildner sind hinsichtlich einer rezidivierenden Urolithiasis bzw. hochaktiven metabolischen Störung tatsächliche Hochrisikopatienten. Sie benötigen als adäquate Therapie bzw. zur Sekundärprävention eine spezifische Metaphylaxe, die sich an der metabolischen Risikosituation orientiert. Die aktuellen Therapieempfehlungen für die einzelnen Harnsteinarten werden in diesem Beitrag kurz skizziert und im Hinblick ihrer Evidenzgrundlage bewertet. Außerdem wird ein Follow-up für pharmakologisch therapierte Hochrisikosteinebildner vorgestellt.

### Schlüsselwörter

Ammoniumurat · Kalziumoxalat · Kalziumphosphat · Cystin · Harnsäure · Metaphylaxe · Struvit · Urolithiasis

### Evidence-based pharmacological metaphylaxis of stone disease

### Abstract

Approximately one-fourth of urolithiasis patients are at high risk for recurrent stone formation or severe metabolic disturbances. These patients need specific metaphylaxis for effective stone prevention, adjusted to their individual metabolic risk. Recent recommendations for the pharmacological treatment of stone diseases are summarized in this article. For the different treatment options, evidence from the literature was assessed. In addition, a follow-up concept for pharmacologically treated high-risk stone formers is discussed.

### Keywords

Ammonium urate · Calcium oxalate · Calcium phosphate · Cystine · Metaphylaxis · Struvite · Uric acid · Urolithiasis



rende oder harnneutrale Getränke erwiesen (EL=5), [26].

Die Löslichkeit der Aminosäure Cystin hängt von ihrem Protonierungsgrad ab, d. h. je alkalischer der Urin, umso mehr Cystin kann sich darin lösen. Mithilfe von Alkalizitraten bzw. Natriumbikarbonat kann der optimale Urin-pH-Bereich zwischen 7,5 und 8,5 eingestellt werden (EL=4), [4, 19].

Zusätzlich lässt sich die freie Cystinkonzentration im Urin durch reduktive Substanzen senken. Im Prinzip bewirken die verwendeten Substanzen eine Spaltung der Disulfidbrücke im Molekül und führen somit zur Verminderung der kristallisationskritischen Cystinkonzentration. *Tiopronin* ist heute die beste der dafür verfügbaren Substanzen. Leider bedingen Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten bei Langzeitanwendung des Wirkstoffs nicht selten eine schlechte Therapiecompliance und können sogar zur Beendigung der Therapie zwingen.

Zwischen frühem Therapiebeginn mit Blick auf das hohe Rezidivrisiko einerseits und der Entwicklung einer Tachyphylaxie mit nachfolgendem Dose-escape-Phänomen andererseits muss bei jedem Patienten kritisch abgewogen werden. Allgemein wird *Tiopronin* ab einer Cystinexkretion  $\geq 3$  mmol/Tag (obligat) empfohlen (EL=4), [4, 6, 21, 37, 44, 48, 64].

*Captopril* wirkt in gleicher Weise wie *Tiopronin*. Die Studienlage zur Effizienz des ACE-Hemmers in der Rezidivprophylaxe ist indessen kontrovers. Nach heutigem Kenntnisstand kann *Captopril* als Alternative gelten, allerdings im Sinne einer Second-line-Option bei *Tiopronin*-Unverträglichkeit (EL=4), [9, 13, 63].

Für Patienten mit einer Cystinexkretion  $< 3$  mmol/Tag kommt eine Ascorbinsäure-Therapie in Betracht. Das reduktive Potential der Ascorbinsäure ist mäßig und vermag den Cystinspiegel höchstens um 20-40% zu senken. Hierzu sind hohe Dosen von 3-5 g/Tag erforderlich, die zudem nur als (bikarbonathaltige) Brausetablette gegeben werden dürfen, da reine Ascorbinsäure azidifizierend wirkt. Infolge der geringen bis fragwürdigen klinischen Wirksamkeit sollte heute die Ascorbinsäure im Rahmen der Cystinuriebehandlung nur noch fakultativ zur An-

wendung kommen (EL=4/5, ■ Tab. 8), [3, 4, 8, 37].

## 2,8-Dihydroxyadeninsteine

Die 2,8-DHA-Exkretion kann durch Xanthinoxidasehemmung mittels *Allopurinol* effektiv gesenkt werden. Dazu sind in der Regel *Allopurinol*-Dosen von 300 mg/Tag bei Erwachsenen und 5 mg/kg KG/Tag bei Kindern erforderlich. Bei reduzierter Nierenfunktion muss man eine Dosisanpassung vornehmen (EL=4), [24, 60]. Als Basistherapie dieser Harnsteinart sind eine *purinarme Ernährung* und eine hohe zirkadiane *Flüssigkeitszufuhr* von 3,5 l/Tag wichtig [26].

## Xanthinsteine

Derzeit existiert keine pharmakologische Therapiemöglichkeit für Xanthinsteine. Zur Begrenzung der an sich schon stark erhöhten Xanthinausscheidung sollte auf eine *purinarme Kost* geachtet werden. Weiterhin empfiehlt sich eine hohe zirkadiane *Flüssigkeitszufuhr* von  $\geq 3,0$  l/Tag, damit die Xanthinkonzentration im Urin niedrig gehalten werden kann (EL=5), [26].

## Pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe – Follow-up

Eine längerfristig erfolgreiche Harnsteinmetaphylaxe bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko erfordert neben der spezifischen Ersteinstellung der Metaphylaxemaßnahmen auch ein Follow-up. Nur so kann auf Veränderungen der Risikosituation rechtzeitig eingegangen werden. Unter konsequenter Nachsorge kann die Steinfrequenz bei aktiven Harnsteinbildnern bis zu 50% gesenkt werden [22].

Eine *lebensbegleitende Harnsteinmetaphylaxe* erscheint heute nur noch bei Patienten mit schwereren genetischen Störungen bzw. metabolischen Defekten gerechtfertigt. Ansonsten sollte das Prinzip der *risikoadaptierten Harnsteinmetaphylaxe* verfolgt werden.

Der Therapieerfolg wird 3-4 Monate nach primärer MetaphylaxeEinstellung sowohl klinisch als auch durch Messung der Harnchemie unter Metaphylaxebedingungen bewertet. Bei weiterem Kor-

rekturbedarf sollte das Metaphylaxekonzept angepasst werden. Eine optimale Einstellung vorausgesetzt, genügen halbjährliche, später jährliche klinische Kontrolluntersuchungen. Dies ermöglicht eine flexible Anpassung der Therapie an das aktuelle Risiko des Patienten und verhindert ein „Under-“ oder „Overtreatment“.

## Fazit für die Praxis

**Die risikoadaptierte pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe setzt eine erweiterte metabolische Harnsteinabklärung voraus. Nur so lässt sich ein therapeutisches „Gießkannenprinzip“ vermeiden. Für jede Steinentität existieren klare Therapiekonzepte, wenngleich die vorliegende Evidenz sehr inhomogen und manchmal dünn ist. Dennoch sichern wenige und dafür evidenzbasierte Maßnahmen im Alltag am ehesten die Patientencompliance auf längere Sicht. Da viele Patienten über Jahre hinweg therapiert werden müssen, hängt der Therapieerfolg im wesentlichen von der Therapiecompliance ab. Dies sollte uns als Steintherapeuten bewusst ein.**

## Korrespondierender Autor

**Dr. M. Straub**

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
michael.straub@lrz.tum.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Abdulhadi MH, Hall PM, Strem SB (1993) Can citrate therapy prevent nephrolithiasis? *Urology* 41: 221-224
2. Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE et al. (1998) Hyperparathyroidism. *Am Fam Phys* 57: 1795-1798
3. Asper R, Schmucki O (1982) Cystinuria therapy by ascorbic acid (author's transl). *Urol Int* 37: 91-109
4. Barbey F, Joly D, Rieu P et al. (2000) Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 163: 1419-1423

5. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E et al. (1993) Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 150: 1761–1764
6. Berio A, Piazzini A (2001) Prophylaxis of cystine calculus by alpha-mercaptopyropionyl-glycine administered continuously or every other day. *Boll Soc Ital Biol Sper* 77: 35–41
7. Bilobrov VM, Chugaj AV (1993) Physicochemical background for ambiguity of clinical recommendations in treating phosphate nephrolithiasis. *Urol Int* 50: 43–46
8. Birwe H, Schneeberger W, Hesse A (1991) Investigations of the efficacy of ascorbic acid therapy in cystinuria. *Urol Res* 19: 199–201
9. Blair B, Fabrizio M (2000) Pharmacology for renal calculi. *Expert Opin Pharmacother* 1: 435–441
10. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A (1993) Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 22 [Suppl 6]: 78–86
11. Butz M (1987) Alkalizitrat-Therapie bei rezidivierender Kalzium-Urolithiasis. *Urologe B* 27: 95–99
12. Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC et al. (1999) Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 158 [Suppl 2]: 75–80
13. Cohen TD, Strem SB, Hall P (1995) Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 154: 164–166
14. de Pauw L, Gelin M, Danpure CJ et al. (1990) Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Transplantation* 50: 886–887
15. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stichtantrakul W et al. (2002) Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis* 39: 383–391
16. Esen T, Marshall VR, Rao N, Ettinger B (2003) Medical management of urolithiasis, chap. 4. In: Segura JW, Conort P, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D (eds) *Stone disease*, 1 edn. Health Publications, Paris, pp 133–149
17. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI (1988) Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 139: 679–684
18. Ettinger B, Pak CY, Citron JT et al. (1997) Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 158: 2069–2073
19. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG (2001) A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 29: 295–302
20. Gault MH, Parfrey PS, Robertson WG (1988) Idiopathic calcium phosphate nephrolithiasis. *Nephron* 48: 265–273
21. Hautmann R, Terhorst B, Stuhlsatz HW, Lutzeyer W (1977) Mercaptopyropionylglycine: a progress in cystine stone therapy. *J Urol* 117: 628–630
22. Hesse A (2002) Urinary calculi: 1. Epidemiology, laboratory diagnosis, genetics and infections. *Urologe A* 41: 496–506
23. Hesse A, Heimbach D (1999) Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 17: 308–315
24. Hesse A, Miersch WD, Classen A et al. (1988) 2,8-Dihydroxyadeninuria: laboratory diagnosis and therapy control. *Urol Int* 43: 174–178
25. Hesse A, Siener R, Heynck H, Jahnen A (1993) The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scann Microsc* 7: 1119–1127
26. Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A (2002) *Urinary stones*, 2nd edn. Karger, Basel
27. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N, Marberger M (1994) Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis – a prospective randomized study. *Br J Urol* 73: 362–365
28. Holmes RP (1998) Pharmacological approaches in the treatment of primary hyperoxaluria. *J Nephrol* 11 [Suppl 1]: 32–35
29. Hoppe B, Langman CB (2003) A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 18: 986–991
30. Hoppe B, Latta K, von Schnakenburg C, Kemper MJ (2005) Primary hyperoxaluria – the German experience. *Am J Nephrol* 25: 276–281
31. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A (2001) Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine – an in vitro study. *Scand J Urol Nephrol* 35: 345–349
32. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W (1996) Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 30: 112–117
33. Jendle-Bengtzen C, Tiselius HG (2000) Long-term follow-up of stone formers treated with a low dose of sodium potassium citrate. *Scand J Urol Nephrol* 34: 36–41
34. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S et al. (2004) Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 63: 7–11
35. Kearns AE, Thompson GB (2002) Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 77: 87–91
36. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL (1993) Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 149: 412–416
37. Knoll T, Janitzky V, Michel MS et al. (2003) Cystinuria – Cystine stones: Recommendations for diagnosis, therapy and follow-up. *Aktuelle Urol* 34: 97–101
38. Kohri K, Tozawa K, Hayashi Y et al. (2000) Clinical features of primary hyperparathyroidism: preoperative localization and parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother* 54 [Suppl 1]: 69–71
39. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J et al. (2005) Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 115: 974–980
40. Laerum E (1984) Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 18: 143–149
41. Leskovaar P (1980) Current status of prevention and therapy of urinary calculi and peroral chemo-litholysis with special attention to the relationship of increased excretion of uric acid in oxalate lithiasis. *Z Urol Nephrol* 73: 229–239
42. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T (1993) Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol* 7: 207–211
43. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N (1995) Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 10 [Suppl 8]: 14–16
44. Lindell A, Denneberg T, Hellgren E et al. (1995) Clinical course and cystine stone formation during tiopronin treatment. *Urol Res* 23: 111–117
45. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T et al. (1992) Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 69: 571–576
46. Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW et al. (1999) Drug-induced urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29: 251–266
47. Pak CY (1991) Citrate and renal calculi: New insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 17: 420–425
48. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K et al. (1986) Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyropionylglycine. *J Urol* 136: 1003–1008
49. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C (1986) Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 30: 422–428
50. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY (1999) Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 13: 679–685
51. Preminger GM (1987) Pharmacologic treatment of uric acid calculi. *Urol Clin North Am* 14: 335–338
52. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY (1985) Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 134: 20–23
53. Rodman JS (1991) Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J Urol* 145: 97–99
54. Rodman JS (1999) Struvite stones. *Nephron* 81 [Suppl 1]: 50–59
55. Rodman JS (2002) Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition. *Urology* 60: 378–382
56. Rodman JS, Mahler RJ (2000) Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. Hyperparathyroidism and sarcoidosis. *Urol Clin North Am* 27: 275–285
57. Schneeberger W, Hesse A, Vahlensieck W (1992) Recurrent nephrolithiasis in renal tubular acidosis. Metabolic profiles, therapy and course. *Urol Res* 20: 98–100
58. Shekarriz B, Stoller ML (2002) Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 168: 1307–1314
59. Siener R, Hesse A (2003) The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 42: 332–337
60. Simmonds HA (1986) 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. *Clin Chim Acta* 160: 103–108
61. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L (2005) Calcium oxalate stones and hyperoxaluria What is certain? What is new? *Urologe A* 44(11): 1315–1323
62. Straub M, Strohmaier WL, Berg W et al. (2005) Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 23: 309–323
63. Strem SB, Cohen TD, Hall P (1996) Efficacy of captopril on formation and growth of cystine calculi. In: Tiselius HG (ed) *Renal stones*. Tiselius, Linköping, pp 168–170
64. Trinchieri A, Luongo P, Rovera F et al. (1994) Treatment of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyropionylglycine. In: Ryall R (ed) *Urolithiasis*, 2nd edn. Plenum Press, New York, pp 603–604
65. Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ et al. (1991) Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: clinical report of nine cases. *Am J Med* 90: 179–188
66. Yendt ER, Cohan JM (1985) Response to a physiologic dose of pyridoxine in type I primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 312: 953–957