

---

# LEITLINIEN ZU DIAGNOSTIK, THERAPIE UND METAPHYLAXE DER UROLITHIASIS

---

des Arbeitskreises „Harnsteine“  
der Akademie der Deutschen Urologen

und dem Arbeitskreis „Endourologie und Steinerkrankung“  
der Österreichischen Gesellschaft für Urologie“

**in Zusammenarbeit mit**  
der „Sektion Laparoskopie und Endoskopie“ des Arbeitskreises „Operative  
Techniken“,  
der Akademie der Deutschen Urologen

der „Deutschen Gesellschaft für Stoßwellen-Lithotripsie e.V.“

**konsentiert (geplant) mit**  
den Arbeitskreisen „Bildgebende Systeme“, „Infektiologie“, „Kinderurologie“,  
„Labordiagnostik“, „Rehabilitation urologischer und nephrologischer  
Erkrankungen“, „Schmerztherapie und supportive Therapie“, „Prävention-  
Umwelt und Komplementärmedizin“ der Akademie der Deutschen Urologen  
(Urologische Schnittstellen)

Kinderurologie, Endokrinologen, Nephrologen, Pädiater (nichturologische  
Schnittstellen-Fachgesellschaften)

Radiologen, Labormedizin (Querschnittsfächer)

Bund Deutscher Urologen (Berufsverband)

---

## PRÄAMBEL

Weltweit nimmt in den westlich geprägten Industrienationen die Häufigkeit der Harnsteinerkrankungen zu. Nach einer bundesweiten Erhebung [52] liegt die derzeitige Prävalenzrate der Urolithiasis in Deutschland bei 4,7%. Die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) verdreifachte sich in den letzten 10 Jahren von 0,54% auf 1,47%. Vielfältige Gründe sind hierfür verantwortlich: die veränderten Lebensgewohnheiten, moderne Ernährungsgewohnheiten, aber auch die verbesserte medizinische Grundversorgung.

Hierzu zählt die allgemeine Verfügbarkeit des Ultraschalls in der Routine der Harnsteindiagnostik wie auch der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und der endourologischen Techniken in der Harnsteintherapie. Trotzdem müssen wir bei rund 50% der Patienten mit mindestens einem Steinrezidiv rechnen, bei 10 - 20% der Patienten sogar mit 3 oder mehr [52;129]. Bei genetisch determinierten Stoffwechselstörungen, die zur Nephrocalcinose oder Nephrolithiasis führen, wird auch heute noch die Diagnose nicht selten erst bei der Ursachenabklärung einer terminalen Niereninsuffizienz gestellt [61].

Die vorliegende Leitlinie soll sowohl den klinischen als auch den praktischen Erfordernissen im urologischen Alltag gerecht werden. Zur Sicherstellung einer hohen Akzeptanz wurden nur Maßnahmen berücksichtigt, welche in der Tagesroutine problemlos durchgeführt werden können. Folgende Zielsetzung hatte sich der Arbeitskreis Harnsteine gestellt:

1. Definition eines Qualitätsstandards, mit zielgerichteter und effektiver Nutzung der vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten.
2. Umsetzbarkeit der Empfehlungen im Klinik- und Praxisalltag. Die Leitlinie sollte nicht das maximal Mögliche nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand beinhalten, sondern die allgemein geforderte Qualität der

Diagnostik und Therapie mit möglichst effektiver Nutzung der Ressourcen aufzeigen.

3. Leitlinienempfehlung in Algorithmen zu packen und damit die praktische Umsetzung in der Alltagsroutine deutlich zu erleichtern
4. Keine Stellungnahme abzugeben, ob die empfohlene Maßnahme unter stationären oder ambulanten Bedingungen stattfinden sollte.

Die getroffenen Aussagen gründen sich auf einer umfassenden Literaturrecherche, die nach evidence-based-medicine-Kriterien (EBM) kategorisiert wurden. Wegen unzureichender Literaturevidenz war es in einigen Fällen unvermeidlich, Empfehlungen in die Leitlinie aufzunehmen, die ausschließlich die Meinung der Expertengruppe bzw. die General Accepted Opinion reflektieren.

## ENTWICKLUNG DER LEITLINIEN

Die erste Harnsteinleitlinie in Deutschland wurde 1997 publiziert. Ende 2003 begann der Arbeitskreis Harnsteine mit der Novellierung der Leitlinie mit der Zielsetzung einer Evidenz-basierten S3-Leitlinie. Anhand von Medline-Literaturrecherchen und mehrerer Konsensuskonferenzen wurde der aktuelle Wissensstand auf dem Gebiet der Harnsteindiagnostik und -therapie definiert. Die Klassifizierung der Evidenzgrade erfolgte nach den Kriterien des „Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001)“

**Klassifizierung der Evidenzgrade** nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001)

<b>Grad</b>	<b>Studien zu Therapie/ Prävention / Ätiologie</b>
<b>1a</b>	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
<b>1b</b>	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
<b>1c</b>	Alle-oder-Keiner-Prinzip
<b>2a</b>	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
<b>2b</b>	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
<b>2c</b>	Outcome-Studien, Ökologische Studien
<b>3a</b>	Systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien
<b>3b</b>	Eine Fall-Kontroll-Studie
<b>4</b>	Fallserien oder Kohorten- / Fall-Kontroll-studien minderer Qualität
<b>5</b>	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf

Die Evidenzgrade zu den Einzelmaßnahmen sind der jeweiligen Literaturangabe hinzugefügt.

Um den Erfordernissen einer S3-Leitlinie gerecht zu werden, erfolgte abschließend eine fachübergreifende Konsentierung.

## **LEITLINENGRUPPE**

Für die Bearbeitung der spezifischen Themen erfolgte die Aufteilung in zwei Kernkompetenzgruppen:

### **Diagnostik und Therapie**

K.U. Köhrmann (Koordinator, Mannheim)

D. Fahlenkamp (Neuruppin), V. Janitzky (Pirna), T. Knoll (Mannheim), S. Lebentrau (Neuruppin), S. Öhlschläger (Dresden), C. Türk (Wien), J. Rassweiler (Heilbronn), Ch. Chaussy (München), G. Haupt (Speyer), D. Jocham (Lübeck), R. Hofmann (Marburg), D. Neisius (Trier), D. Wilbert (Uznach)

### **Metabolische Harnsteinabklärung und Harnsteinmetaphylaxe**

M. Straub (Koordinator, Ulm)

W. Berg (Jena), A. Hesse (Bonn), S. Lahme (Pforzheim), N. Laube (Bonn), M. Schmidt (Bonn), W.L. Strohmaier (Coburg), B. Hoppe (Köln)

Die Gesamtleitlinie wurde durch alle Mitglieder verabschiedet.

---

## 5 METABOLISCHE DIAGNOSTIK

---

### 5.1 Klassifikation der Harnsteine

Die moderne Klassifikation der Harnsteine erfolgt nach ihrer kristallinen Analyse, bzw. der chemischen Zusammensetzung. Hiernach werden unterschieden:

- Oxalate
- Phosphate
- Harnsäure und Urate
- Cystin
- 2,8 Dihydroxyadenin
- Xanthin
- andere

Calciumoxalat Steine sind in Deutschland am häufigsten. In manchen Gegenden Süddeutschlands kommen bevorzugt Harnsäuresteine vor. Etwa 60% der Harnsteine liegen als Mischsteine vor, so dass zumindest die zwei wichtigsten Komponenten (Haupt- und Nebenkomponekte) in die Steinartdiagnose eingehen.

**Tabelle 1:** Harnsteinarten und -häufigkeiten.

Weitere Klassifikationssysteme unterscheiden beispielsweise nach der Steinätiologie, wie Infektsteine oder genetisch bedingte Steine. Ferner werden Harnsteine nach ihrer Lage als Nieren-, Harnleiter- oder Blasensteine bezeichnet. Nierensteine können als Kelchsteine, Nierenbeckensteine, partielle Ausgusssteine oder komplette Ausgusssteine (staghorn calculi) vorliegen. Eine weitere Unterscheidung der Harnsteine ist nach ihrem Röntgenverhalten in röntgennegative und röntgenpositive Konkremente möglich.

**Tabelle 2:** Röntgenverhalten der wichtigsten Harnsteinarten.

Seltene Harnsteine wie Matrixsteine oder medikamenteninduzierte Steine (z.B. Silikat-, Indinavir- oder Sulfonamidsteine) sind nicht Gegenstand der Leitlinie. Bei medikamenteninduzierter Steinbildung kann es einerseits zum direkten Auskristallisieren der pharmakologischen Substanz bzw. eines Metaboliten im Urin kommen, andererseits ist aber auch eine lithogene Veränderung der Harnchemie möglich. Bezüglich der Abklärung und Behandlung sollte auf spezialisierte Zentren verwiesen werden.

Literatur: [13;35;53;87;109;115]

## 5.2 Harnsteinanalyse

Jeder Harnstein ist nur Symptom einer zugrunde liegenden Erkrankung. Ausgeschiedene Konkreme sollten daher in jedem Fall asserviert und routinemäßig der Harnsteinanalyse zugeführt werden. Durch Aufdeckung der Kristallart liefert die Harnsteinanalyse erste Hinweise auf die ursächliche metabolische Erkrankung. Rund 60% der Harnsteine liegen als Mischsteine vor, etwa 40% sind monomineralisch aufgebaut.

Nach heutigem Qualitätsstandard stehen für die Harnsteinanalyse folgende Methoden zur Verfügung:

- Infrarotspektroskopie
- Röntgendiffraktometrie

Beide zeichnen sich durch eine hohe Spezifität und Sensitivität aus. Sie erkennen Harnsteinkomponenten in einer Größenordnung von 5% bis 10% sicher. In der Regel genügt 1 - 5 mg Harnsteinsubstanz für eine korrekte Steinartdiagnose. Auf die qualitativ ebenbürtige Polarisationsmikroskopie als dritte Methode haben de facto nur wenige Zentren mit entsprechender

Expertise Zugriff. Naß-chemische Methoden gelten als obsolet, sie genügen nicht den geforderten analytischen Qualitätsmerkmalen.

Literatur: [13;35;49;53;87;109;115]

Kasidas GP, Samuell CT, Weir TB (2004), *Annales of Clinical Biochemistry* 41: 91-97  
 Kourambas J, Aslan P, ... (2001), *Journal of Endourology* 15(2): 181-186

### 5.3 Patienten und Risikobewertung

#### 5.3.1 Patientenselektion

Jeden Harnsteinpatienten umfassend abzuklären ist nicht sinnvoll. Es gibt eine *Hochrisikogruppe* und eine *Niedrigrisikogruppe*, die voneinander unterschieden werden müssen. Mehr als 50% aller Harnsteinpatienten werden allenfalls einen Rezidivstein während ihres Lebens bilden [129]. Für diese Patienten reicht eine allgemeine Harnsteinmetaphylaxe völlig aus. *Hochrisikopatienten* (**Tabelle 2.1**) - und dazu zählen insbesondere auch Kinder - sind durch häufig rezidivierende Harnsteinepisoden oder eine komplexe Stoffwechselerkrankung charakterisiert. Immerhin kommt es bei 10 - 20% der Steinbildner zu 3 und mehr Rezidiven [52;129]. Zusammengefasst macht die *Hochrisikogruppe* zwischen 25% und 30% der Harnsteinpatienten aus. Bei ihnen ist nicht nur eine erweiterte metabolische Diagnostik frühzeitig indiziert, sondern Sie benötigen auch steinartspezifische Maßnahmen und eine pharmakologische Behandlung des Stoffwechselproblems.

**Tabelle 3:** Hochrisikogruppe der Harnsteinbildner.

#### 5.3.2 Diagnostisches Programm zur Risikobewertung

Nach dem Steinereignis sollte der Betroffene jeweils als *Hoch-* oder *Niedrigrisikopatient* klassifiziert werden. Für die korrekte Zuordnung ist eine verlässliche Harnsteinanalyse (Infrarotspektroskopie, Röntgendiffraktometrie)

gemäß dem oben geschilderten Qualitätsstandard unabdingbar. Des Weiteren erfordert dies eine Basisuntersuchung, wie in **Tabelle 2.2** aufgeführt. Mit den Informationen kann das individuelle Risiko des Patienten hinreichend sicher bewertet werden. Zur Entscheidung, ob eine erweiterte metabolische Harnsteinabklärung nötig ist, kann nach dem in **Abbildung 1** skizzierten Algorithmus vorgegangen werden. Für die weitere Abklärung der *Hochrisikogruppe* (**Tabelle 3**) stehen steinartspezifische Abklärungsmodule zur Verfügung. Bei fehlender kristalliner Harnsteinanalyse sollte nach dem Abklärungsmodul „*Diagnostik bei unbekannte Harnsteinart*“ verfahren werden.

**Abbildung 1:** Algorithmus zur Risikoklassifizierung eines Harnsteinpatienten.

#### 5.4 Basisdiagnostik

Die Basisuntersuchung beschränkt sich auf ein Minimum an Laborwerten zum Screening schwerer metabolischer Störungen, die zur Harnsteinbildung führen. In **Tabelle 4** sind diese diagnostischen Schritte zusammengestellt. Eine exakte *Anamnese* ist der erste Schritt zur Aufdeckung des individuellen Patientenrisikos. Im Rahmen der *klinischen Untersuchung* zeigt sich, ob der Patient steinfrei ist oder ob eine Harntraktobstruktion vorliegt. Beim *Blutlabor* lassen sich sowohl schwere metabolische, als auch organische Störungen, wie eine Niereninsuffizienz, ein Hyperparathyreoidismus oder eine Hypercalciämie aufdecken. Der *Urinstatus* wird routinemäßig mit einem Stäbchentest durchgeführt. Die Sensitivität dieser Schnellteststäbchen liegt sehr hoch. In jedem Fall sollten die Parameter Erythrozyten und Leukozyten im Urin, wie auch Nitrit, pH und spezifisches Gewicht vorhanden sein. Bei positiven Infektzeichen muss eine Urinkultur zum definitiven Keimnachweis angelegt werden.

**Tabelle 4:** Metabolische Basisdiagnostik.

Literatur: [4;33;41;75;98;100;104;118;132]

## 5.5 Diagnostik bei unbekannter Harnsteinart

Eine exakte *Anamnese* ist der erste Schritt zur Aufdeckung von Risikofaktoren (**Tabelle 3**). Zur *Bildgebung* wird zunächst eine Ultraschalluntersuchung gemacht, bei der der Steinstatus beider Nieren erhoben werden kann. Sofern sonographisch Steine vorliegen, sollte ein natives Spiral-CT angeschlossen werden. Hier lassen sich calciumhaltige von nicht-calciumhaltigen Konkrementen durch die Bestimmung der Hounsfield-Einheiten unterscheiden. Im *Blutlabor* können schwere metabolische oder organische Störungen, wie eine Niereninsuffizienz, ein Hyperparathyreoidismus oder hypercalciämische Zuständen, aber auch eine Hyperurikämie, erkannt werden. Bei Kindern erfolgt zusätzlich ein Hyperoxalämie-Screening. Der *Urinstatus* wird standardmäßig mit einem Stäbchentest untersucht, der die oben genannten Parameter enthält. Sofern sich Hinweise für einen Harnwegsinfekt ergeben, wird als nächstes eine Urinkultur zum definitiven Keimnachweis angelegt. Konstant azide Urin-pH-Werte (< pH 6,0) im Tagesprofil deuten auf eine Säurestarre hin, die als Promotor der Harnsäurekristallisation anzusehen ist. Urin-pH-Werte konstant >5,8 im Tagesprofil sollten nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes hinsichtlich einer renal-tubulären Azidose weiter abgeklärt werden. Darüber hinaus liefert die *Mikroskopie des Harnsediments* wertvolle Informationen im Hinblick auf sehr seltene Harnsteinarten. Der mikroskopische Nachweis von Cystin-, Xanthin- und 2,8-Dihydroxyadenin-Kristallen ist eindeutig und gilt als pathognomonisch für die einzelnen Stoffwechselerkrankungen. Am Ende dieses Untersuchungsmodules kann die Steinartdiagnose mit hinreichender Sicherheit festgelegt und eine steinartspezifische Harnsteinabklärung eingeleitet werden.

**Tabelle 2.3:** Abklärungsprogramm „Unbekannte Harnsteinart“.

Literatur: [5;12;23;33;37;40;74;92;93;95;99;100;103;116;117;119;132;143]

## 5.6 Steinartspezifische metabolische Diagnostik

Die Indikation für eine erweiterte metabolische Harnsteinabklärung wird nach dem Algorithmus in **Abbildung 1** für Patienten der *Hochrisikogruppe* gestellt. Der weitere Abklärungsweg richtet sich nach der Harnsteinanalyse. Sofern keine Harnsteinanalyse vorliegt, sollte nach dem Abklärungsmodul "*Unbekannte Harnsteinart*" (**Tabelle 5**) vorgegangen werden.

Zur metabolischen Evaluierung werden standardmäßig zwei konsekutive 24h-Sammelurine ausgewertet. Andere Sammelschemata werden zwar in der Literatur diskutiert, können jedoch derzeit nicht als Standard empfohlen werden. Die Urinkonservierung in den Sammelbehältern erfolgt durch Vorlage von 5%-igem Thymol in Isopropanol (10 ml für einen 2 Liter Behälter). Alternativ ist eine Kühlung des gesammelten Urins während der Aufbewahrung auf  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  möglich. Nach Beendigung der Sammlung sollte der Urin unverzüglich aufgearbeitet werden, damit der potentielle präanalytische Fehler gering bleibt.

Literatur: [57;100;132]

Die allgemein akzeptierten Referenzbereiche für die Blut- und Urinwerte befinden sich im Anhang der Harnsteinleitlinie und sind nach Erwachsenen und Kindern unterschieden.

**Anhang 1:** Referenz und Normbereiche der Urolithiasis-relevanten Laborparameter.

### Calciumoxalat Steine

Ist das ionisierte Calcium im Blut erhöht (oder alternativ das Gesamt-Calcium bei bekanntem Albumin) sollte als nächstes das intakte Parathormon zur Abklärung eines Hyperparathyreoidismus bestimmt werden. Konstant azide Urinwerte ( $< \text{pH } 6,0$ ) im Urin-pH-Tagesprofil deuten auf eine Säurestarre hin, bei der es zur Co-Kristallisation von Harnsäure und Calciumoxalat kommen kann.

Eine Hyperurikosurie (Harnsäureexkretion bei Erwachsenen  $> 4$  mmol/d und bei Kindern  $> 0,12$  mmol/kg/d) wirkt sich ebenfalls als Promotor („salting-out“) der Calciumoxalat Kristallisation aus. Urin-pH-Werte konstant  $> 5,8$  im Tagesprofil sollten nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes bezüglich einer renal-tubulären Azidose (RTA Typ I) weiter abgeklärt werden. Die Diagnosesicherung der renal-tubulären Azidose (RTA Typ I) erfolgt klassischerweise mit dem Ammoniumchlorid-Belastungstest (**Abbildung 2**). Eine Hyperoxalurie liegt bei Oxalatwerten im Urin  $> 0,5$  mmol/d bei Erwachsenen und  $> 0,37$  mmol/1,73 m<sup>2</sup>/d bei Kindern vor. Drei verschiedene Typen müssen unterschieden und richtig diagnostiziert werden:

- primäre Hyperoxalurie (PH, Oxalatexkretion meistens  $> 1$  mmol/d), mit 2 genetisch determinierten Formen;
- sekundäre Hyperoxalurie (Oxalatexkretion  $\geq 0,5$  mmol/d, aber normalerweise  $< 1$  mmol/d), als Folge intestinaler Hyperabsorption von Oxalat oder einer extremen Oxalataufnahme mit der Nahrung;
- milde Hyperoxalurie (Oxalatexkretion  $0,45 - 0,85$  mmol/d), diese Form wird häufig bei idiopathischer Calciumoxalat Steinbildung gefunden.

Patienten mit manifester Hyperoxalurie sollten ausschließlich an spezialisierten Zentren weiter untersucht und behandelt werden. Der Nachweis der absorptiven Hyperoxalurie erfolgt mittels <sup>13</sup>C-Oxalatabsorptionstest. Bei sehr hohen Urinoxalatwerten ist eine primäre Hyperoxalurie wahrscheinlich. Die Verdachtsdiagnose wird entweder durch Leberbiopsie oder durch Mutationsanalyse der Gene AGXT (bei PH Typ I) oder GR (bei PH Typ II) bestätigt.

Zur Beschreibung des Calciumoxalat Kristallisationsrisikos wurden verschiedene Risikoindices entwickelt. Die wichtigsten davon sind der AP<sub>CaOx</sub>-Index, der EQUIL-2 sowie der Bonn Risk Index. Die Validierung dieser Parameter hinsichtlich Rezidivvorhersage und Therapieoptimierung ist noch nicht abgeschlossen. Ihr klinischer Nutzen wird intensiv wissenschaftlich diskutiert, so dass sie momentan für die Routine nur als fakultative Parameter berücksichtigt werden können.

**Tabelle 2.4:** Abklärungsprogramm Calciumoxalat.

**Abbildung 2:** Ammoniumchlorid-Belastungstest.

**Anhang 2:** Wertigkeit der Risikoindices.

Literatur: [55;57;62;80-82;127;130;131;135-137]

### Calciumphosphatsteine

Hyperparathyreoidismus, renal-tubuläre Azidose und Harnwegsinfekte müssen als Ursachen einer Calciumphosphat Steinbildung in Betracht gezogen werden. Calciumphosphat tritt in den Mineralformen *Carbonatapatit* und *Brushit* auf - de facto verhalten sich beide Minerale als Harnsteine völlig unterschiedlich. *Carbonatapatit* kristallisiert bei pH-Werten  $\geq 6,8$ , es tritt bevorzugt in Verbindung mit Harnwegsinfekten auf oder als Komponente von Calciumoxalat Mischsteinen. *Brushit* kristallisiert dagegen in einem sehr engen und stabilen Urin-pH-Bereich zwischen 6,5 und 6,8 bei hohen Calcium- ( $> 8$  mmol/d) und Phosphatkonzentrationen ( $> 35$  mmol/d) aus. Es besteht bei *Brushit* keine Assoziation zu Harnwegsinfekten.

**Tabelle 2.5:** Abklärungsprogramm Calciumphosphat.

Literatur: [50;57]

W. Berg, G. Rebentisch u. C. Brien: Apatite in Harnsteinen - nur ein analytisches Problem? Zentr. bl. Pharm. Pharmakother. Lab. diagn. 127 121-125 (1988)

G. Brien, W. Berg, G. Schubert, G. Rebentisch u. P. Schorch: Zur Notwendigkeit der Differenzierung von Apatit und Carbonatapatit; Zschr. Urol. Nephrol. 81 605-611 (1988)

W. Berg, G. Rebentisch u. G. Brien: Apatite in Harnsteinen; 2. Mitteilung: Eine EDV-Analyse der DDR-Harnstein-Datei; Zentr. bl. Pharm. Pharmakother. Lab. diagn. 127 789-793 (1988)

W. Berg, G. Rebentisch, G. Brien, P. Schorch u. G. Schubert: Häufigkeitsverteilung von Apatiten in Harnsteinen - Eine EDV-Auswertung der DDR-Harnsteinanalyse-Datei; IX. Jenaer Harnsteinsymposium 1987; Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena 1988, S. 36-38

?

## Stoffwechselstörungen mit assoziierter Calcium Steinbildung

### *Primärer Hyperparathyreoidismus*

Zum klinischen Erscheinungsbild des Hyperparathyreoidismus (HPT) gehört klassischerweise Knochenabbau, Magenulkus und Urolithiasis. Erhöhte PTH-Spiegel führen zum Anstieg des Calcium turn-over mit der Folge einer Hypercalcämie und einer resorptiven Hypercalciurie. Wenn aufgrund der Symptomentrias, des erhöhten Serumcalciums und der PTH-Spiegel ein HPT vermutet werden muß, so ist der nächste Schritt die operative Halsexploration zur Bestätigung der Diagnose einerseits und kausalen Therapie andererseits.

Literatur: [3;69;76;77;113]

### *Primäre Hyperoxalurie*

Das Management von Patienten mit primärer Hyperoxalurie (PH) verlangt ein interdisziplinäres Team mit spezieller Expertise. Zur Bestätigung der Diagnose und weiteren Therapie sollten PH Patienten an ein entsprechendes Zentrum angebunden werden. Genetisch determinierte Defekte an Enzymen des Leberstoffwechsels führen bei beiden PH Formen zu einer exzessiven endogenen Oxalatproduktion. Vor allem bei Kindern mit Nephrocalcinose oder Kalziumoxalat Steinbildung muß an eine PH gedacht werden. Für die Diagnosestellung ist eine Quantifizierung von Oxalat im Urin und Serum des Patienten notwendig. Zur Bestätigung der PH Typ I empfiehlt sich zusätzlich eine Glykolatbestimmung.

Als pathologisch gelten folgende Tagesexkretionsraten:

- Oxalat  $\geq 50 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche und Tag
- Glykolat  $\geq 70 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche und Tag

Im Falle einer Anurie lässt sich die Diagnose entweder durch Leberbiopsie und Messung der Enzymaktivität von **AGAT** stellen oder durch eine Mutationsanalyse für das AGXT Gen (PH Typ I) bzw. das GR Gen (PH Typ II) sichern.

Literatur: [2;25;60-62;70;85;86;135] [67;79;84]

### *Renal-tubuläre Acidose*

Die renal-tubulär Acidose (RTA) wird durch einen defekten Protonen- und/oder Bicarbonat-Transport im Nephron verursacht. Zur Harnsteinbildung kommt es vornehmlich beim der RTA Typ I (distaler Typ). Obwohl im Körper und in den Zellen eine hyperchlorämische metabolische Acidose besteht, kann die Niere den Urin nicht adäquat ansäuern, so dass dieser typischerweise alkalisch bleibt. Diagnostisch richtungsweisend sind deshalb Urin-pH-Werte konstant  $> 5,8$  im Tagesprofil (nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes). Diagnosesicherung und Differentialdiagnose der RTA Typ I erfolgen mit dem Ammoniumchlorid-Belastungstest.

### **Abbildung 2:** Ammoniumchlorid-Belastungstest.

Literatur: [38;107;114]

### *Nephrocalcinose*

Unter Nephrocalcinose (NC) versteht man eine pathologische Ablagerung von Kristallen in der Nierenrinde und dem -mark. Die NC kann sowohl isoliert als auch in Verbindung mit einer Harnsteinbildung auftreten. Eine Vielzahl metabolischer Störungen bzw. Erkrankungen kann für den NC-Prozess verantwortlich sein, darunter der HPT, die PH, die RTA, Störungen des Vitamin-D-Metabolismus, die idiopathische Hypercalcurie und Hypocitraturie. Auch hereditäre Erkrankungen wie der Morbus Dent oder das Bartter Syndrom führen zur NC. Die vielfältigen Ursachen begründen das umfassende metabolische Abklärungsprogramm für NC Patienten.

### **Tabelle 2.6:** Abklärungsprogramm bei Nephrocalcinose.

Literatur: [94;134]

**Infektsteine (Struvit)**

Als infektassoziierte Harnsteine gelten: Struvit, Carbonatapatit und Ammoniumurat. Typischer Weise zeigt sich in der korrespondierenden Urinkultur ein Infekt mit Urease-bildenden Keimen. Die wichtigsten Vertreter dieser Bakterien sind in **Tabelle 2.1** aufgeführt. Durch die Urease-Reaktion wird im Urin Bicarbonat und Ammonium freigesetzt, hierdurch entsteht ein alkalischer Urin-pH, der die Kristallisation von Magnesium-Ammonium-Phosphat wie auch Carbonatapatit begünstigt. Konstant alkalische Urin-pH-Werte im Tagesprofil sind der entscheidende Hinweis auf eine Infektsteinbildung.

**Tabelle 9:** Die wichtigsten Urease-bildenden Bakterien.

**Tabelle 2.2:** Abklärungsprogramm Infektsteine (Struvit).

Literatur: [...]

**Harnsäure- und Uratsteine**

Permanent saure Urin-pH-Werte (< pH 6,0) im Tagesprofil entsprechen einer Säurestarre des Urins. Die Harnsäurekristallisation nimmt bei saurem Urin-pH exponentiell zu. Als weiterer ätiologischer Faktor ist die Hyperurikosurie, definiert als Harnsäureexkretion > 4 mmol/d bei Erwachsenen und > 0,12 mmol/kg/d bei Kindern, bedeutsam. Ursachen einer pathologisch erhöhten renalen Harnsäureexkretion sind: Ernährungsexzessen/Fehlernährung, endogene Überproduktion (Enzymdefekte), myeloproliferative Syndrome, Tumorzerfall, Medikamente (z.B. Thiazide), Gicht oder katabole Stoffwechsellagen. Für die *Harnsäuresteinbildung* ist eine Hyperurikämie nicht zwingend notwendig, kann aber zusätzlich vorhanden sein.

*Ammoniumurat-Steine* enthalten zwar ebenfalls Harnsäure, entstehen jedoch unter völlig anderen Bedingungen. *Ammoniumurat* kristallisiert in alkalischem Urin (Urin-pH >6,5) bei hohen Harnsäurekonzentrationen und gleichzeitiger Präsenz eines Kations aus. Klinisch ist diese Harnsteinart assoziiert mit Harnwegsinfekten, Malabsorption oder Malnutrition.

### **Tabelle 3:** Abklärungsprogramm Harnsäure

Literatur: [...]

### **Cystinsteine**

Die Cystinurie ist Folge eines genetisch determinierten tubulären Transportdefektes für dibasische Aminosäuren mit entsprechend vermehrter Cystinausscheidung im Urin. Zur Cystinsteinbildung kann es kommen, wenn die renale Cystinexkretion 0,8 mmol/d überschreitet (Kinder siehe **Anhang 1**). Der Kristallisationsprozess ist direkt vom Urin-pH abhängig: bei einem pH von 6,0 beträgt die Löslichkeit 1,33 mmol/l im Urin. Für das Therapiemonitoring eignet sich die Routinebestimmung von Cystin im Urin nicht, weil hier eine Unterscheidung zwischen Cystin, Cystein und Cystein-Pharmakon-Komplexen nicht möglich ist. Soll also der Erfolg der reduktiven Therapie laborchemisch bewertet werden, erfordert dies eine HPLC-basierte Urinanalyse.

### **Tabelle 3.1:** Abklärungsprogramm Cystin.

Literatur: [49;57]

### **2,8-Dihydroxyadeninsteine**

Sehr seltene Harnsteinart.

2,8-Dihydroxyadeninsteine entstehen aufgrund eines genetisch determinierten Defektes der Adeninphosphoribosyltransferase (APRT). Anstatt der enzymatischen Umwandlung zu AMP erfolgt ein oxidativer Abbau des Adenins zu 2,8-DHA, was sich im physiologischen Urin pH-Bereich extrem schlecht löst und daher spontan auskristallisiert. 2,8-DHA-Kristalle im Harnsediment sind als pathognomonisch zu werten. Zur Bestätigung der Diagnose sollten Zentren mit entsprechender Expertise eingebunden werden, weil dies entweder den 2,8-DHA-Nachweis mittels HPLC bzw. Kapillarelektrophorese im Urin oder die Aktivitätsmessung der APRT im Erythrocytenlysat erfordert.

### **Tabelle 3.2:** Abklärungsprogramm 2,8 Dihydroxyadeninurie und Xanthinurie.

Literatur: [54;57;124;140;141]

### **Xanthinsteine**

Sehr seltene Harnsteinart.

Xanthinsteine entstehen infolge eines genetisch determinierten Defektes der Xanthinoxidase (XO), der zu einer stark erhöhten Ausscheidung von schlecht löslichem Xanthin in den Urin führt. Gleichzeitig finden sich typischerweise niedrige Serumharnsäurespiegel. Neben der genetischen ist auch eine medikamentös induzierte Xanthinsteinbildung unter Allopurinoltherapie bekannt.

**Tabelle 13:** Abklärungsprogramm 2,8 Dihydroxyadeninurie und Xanthinurie.

Literatur: [35;51;57;97]

## 6 HARNSTEINMETAPHYLAXE

---

### 6.1 Risikoadaptierte Harnsteinmetaphylaxe

Alle Harnsteinbildner sollten auf die Maßnahmen der *allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe*, wie in **Tabelle 3.3** aufgeführt, hingewiesen werden. Für Patienten der *Niedrigrisikogruppe* reichen diese Maßnahmen für eine sinnvolle Rezidivprophylaxe aus [42]. Für die *Hochrisikogruppe* ist die *allgemeine Harnsteinmetaphylaxe* als Basistherapie anzusehen, die durch steinartspezifische Maßnahmen/Medikamente ergänzt werden muss. Eine ausschließliche Pharmakotherapie von *Hochrisikopatienten* ohne allgemeine Harnsteinmetaphylaxe ist nicht sinnvoll. Ebenso muß vor einer Pharmakotherapie von Harnsteinpatienten ohne Kenntnis des individuellen biochemischen Risikoprofils gewarnt werden. Harnsteinmetaphylaxe steht für beides: individuelle metabolische Therapie und Sekundärprävention der Harnsteinbildung.

### 6.2 Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe

Die Maßnahmen der *allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe* zielen auf die Normalisierung bzw. Ausschaltung von Risikofaktoren unseres Alltagslebens ab. Sie sind für alle Harnsteinbildner ungeachtet der Risikoeinstufung sinnvoll.

Kristallisation und Urinübersättigung können durch angemessene Harndilution verhindert werden. Als metaphylaktisch effektiv hat sich eine Trinkmenge von 2,5 l, die über den gesamten Tag verteilt aufgenommen wird, herausgestellt. Bei Kindern sollte die Tagedrinkmenge auf 1,5 l/m<sup>2</sup> Körperoberfläche eingestellt werden. Die circadiane Flüssigkeitsaufnahme verhindert gefährliche

Konzentrationsspitzen im Tagesverlauf, insbesondere aber in der Nachtperiode. Im Allgemeinen wird die *Trinkprophylaxe* ab einer Urinmenge  $\geq 2$  l/d als effizient betrachtet. Nächtliches Wasserlassen sollte daher für Harnsteinpatienten normal sein.

Literatur: [19;31;34;47;91]

Rationale: Verdünnung des Urins, Löslichkeitsverbesserung der lithogenen Substanzen, Verbesserung der Urodynamik.

Evidenzlevel: 1b

Die Eckpunkte einer harnsteinneutralen Kost sind im Abschnitt „*Ernährungsempfehlung*“, **Tabelle 14**, mit den empfohlenen Tagesmengen zusammengefasst. Insbesondere die Beschränkung der Kochsalzaufnahme und des tierischen Eiweißes haben sich als vorteilhaft bezüglich der Rezidivprophylaxe erwiesen. Weiterhin gilt heute eine normale Calciumzufuhr als richtig, d.h. die früher praktizierte Calciumrestriktion ist obsolet. Dagegen sollte auf Nahrungsbestandteile, die viel Oxalat oder Purin enthalten, verzichtet werden. Ebenso erwies sich eine übertriebene Vitamin-Supplementation als ungünstig.

Literatur: [7-9;22;27-29;32;56;64;88;91;121;138]

Rationale: Konzentrationssenkung der lithogenen Substanzen im Urin, Erhöhung der inhibitorischen Kapazität des Urins

Evidenzlevel: 1b

Die *Normalisierung allgemeiner Risikofaktoren* trägt zur Senkung des Harnsteinrisikos/Rezidivrisikos bei. In einer Reihe aktueller Studien wurde der Nachweis erbracht, daß Übergewicht, Streß und ein Mangel an körperlicher Aktivität das Risiko für die Harnsteinbildung signifikant erhöhen. Dies scheint auch für cardiovasculäre Risikofaktoren zu gelten. Harnsteinbildner, insbesondere wenn sie der *Hochrisikogruppe* angehören, sollten einen Body-Mass-Index zwischen 18 und 25 kg/m<sup>2</sup> erreichen.

**Tabelle 14:** Maßnahmen der allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe.

Literatur: [17;20;24;30;39;90;91;108;122;126]

Rationale: Konzentrationsenkung der lithogenen Substanzen im Urin,  
Erhöhung der inhibitorischen Kapazität des Urins

Evidenzlevel: 2b / 4

### 6.3 Steinartspezifische Metaphylaxe

#### Calciumoxalatsteine

Die Pharmakotherapie der Calciumoxalatsteine (**Tabelle 3.4**) ist komplex. Daher kommt es bei dieser Harnsteinart auf eine verlässlich umgesetzte *allgemeine Harnsteinmetaphylaxe* (**Tabelle 14**) als Basistherapie an.

Besteht die Notwendigkeit zur Stoffwechsellkorrektur, so gilt die Therapie mittels *Alkalicitraten* bzw. *Natriumbicarbonat* als erste Wahl. Beide Substanzen stellen dem Metabolismus Alkaliäquivalente zur Verfügung, hierdurch nimmt in der Regel die Citratrückresorption im proximalen Tubulus ab, was klinisch zur Normalisierung der Citratausscheidung führt. Die Alkalisierungstherapie verbessert somit die inhibitorische Kapazität des Urins. Weiterhin wirkt sie sich günstig auf die lithogene Risikofaktoren Hypercalciurie, Hyperoxalurie und Hyperurikosurie aus.

Literatur: [1;11;44;58;66;105]

Rationale: Verbesserung der Calciumoxalat Löslichkeit, Konzentrationsenkung der lithogenen Substanzen im Urin, Erhöhung der inhibitorischen Kapazität des Urins

Evidenzlevel: 1a / 1b

Der Einsatz von *Thiaziden* ist bei nachgewiesener (citratrefraktärer) Hypercalciurie ( $\geq 8$  mmol/d bei Erwachsenen oder  $> 4$  mg/d/kg Körpergewicht

bei Kindern) indiziert. *Thiazide* senken die renale Calciumexkretion hoch effizient. Dennoch erweist sich ihre Langzeitanwendung aufgrund deutlicher Nebenwirkungen als schwierig und ist hinsichtlich der Patientencompliance problematisch.

Literatur: [21;43;78;96]

Rationale: Senkung der renalen Calciumexkretion

Evidenzlevel: 1a / 1b

Der Nutzen von *Magnesium* wird international kontrovers diskutiert. Indikationen für eine *Magnesiumtherapie* sind die Hyperoxalurie, hier in Kombination mit einem Citrat, sowie die isolierte Hypomagnesiurie (sehr selten!). Bei Niereninsuffizienz verbietet sich die Magnesiumgabe.

Literatur: [44;68;71;105]

Rationale: Verminderung der Calciumoxalat Bildung im Urin, Senkung der intestinalen Oxalatabsorption

Evidenzlevel: 4

**Tabelle 15:** Spezifische Metaphylaxe bei Calciumoxalatsteinen.

Bei manchen Hochrisikopatienten mit aggressiver Rezidivsteinbildung ist eine multimodale Therapie mit Kombination der genannten Wirkprinzipien unumgänglich.

### **Calciumphosphatsteine**

HPT und RTA sind häufige Ursachen der Calciumphosphat Steinbildung. Der HPT bedarf nach Diagnosestellung einer operativen Therapie, wogegen die RTA pharmakologisch korrigiert werden kann (siehe dort).

**Tabelle 4:** Spezifische Metaphylaxe bei Calciumphosphatsteinen.

Sind diese beiden Stoffwechselstörungen ausgeschlossen, so zielt die Behandlung bei Calciumphosphatsteinen auf eine Normalisierung der erhöhten renalen Calciumausscheidung mit *Thiaziden* ab.

Literatur: [21;43;78;96] / [15;46]

Rationale: Senkung der renalen Calciumexkretion

Evidenzlevel: 1b

Findet die Calciumphosphat Steinbildung bei Urin-pH-Werten konstant  $>6,2$  statt, so kann durch eine Ansäuerungsbehandlung mit *L-Methionin* die Löslichkeit des Calciumphosphats verbessert werden.

Literatur: [...]

Rationale: Verminderte Calciumphosphat (Carbonatapatit) Bildung, verbesserte Calciumphosphat Löslichkeit

Evidenzlevel: 5

Bei infektassoziierter Calciumphosphat Steinbildung müssen zusätzlich die Empfehlungen für „*Infektsteine*“ berücksichtigt werden.

## **Stoffwechselstörungen mit assoziierter Calcium Steinbildung**

### *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.

Literatur: [3;69;76;77;113]

Rationale: Normalisierung der pathologisch erhöhten PTH-Spiegel, Normalisierung des Calcium-Stoffwechsels

Evidenzlevel: ?

### *Primäre Hyperoxalurie*

Therapeutisches Ziel ist die Senkung der hohen Oxalatspiegel und der Erhalt der Nierenfunktion. Von zentraler Bedeutung ist die adäquate *Harndilution* bei PH Patienten, um die Calciumoxalat Kristallisation zu verhindern. Für Erwachsene bedeutet dies eine Trinkmenge von 3,5 bis 4.0 l über den Tag verteilt, Kinder sollten auf 1,5 l/m<sup>2</sup>/d Körperoberfläche eingestellt werden.

#### **Tabelle 4.1:** Konservative Therapie der PH.

Literatur: [57;127]

Rationale: Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 5

Bei rund einem Drittel der Patienten mit PH Typ I lassen sich die Oxalatspiegel durch *Pyridoxingabe* (Pyridoxin ist Cofaktor der AGAT) normalisieren. Bleibt der intendierte Effekt auf die PH aus, sollte man die Einnahme nach spätestens 1 Jahr beenden. Pyridoxin wird einschleichend mit einer Tagesdosis von anfangs 300 mg für 1 Jahr gegeben. Bei klinischem Erfolg ist eine Dosissteigerung bis auf 1000 mg/m<sup>2</sup> pro Körperoberfläche möglich. In Einzelfällen kann sich eine periphere Neuritis als potentielle Nebenwirkung bei Pyridoxin-Überdosierung (2 bis 6 g/d) entwickeln.

Literatur: [59;61;142]

Rationale: Senkung der Oxalatspiegel in Blut und Urin

Evidenzlevel: 3a / 4

*Alkalicitrate* und *Magnesium* werden zur Hemmung der Calciumoxalat Kristallisation eingesetzt.

Literatur: [60;61;85;86]

Rationale: Verhinderung der Calciumoxalat Kristallisation Urin

Evidenzlevel: 3a / 4

Als einzige kausale Therapie der PH - vor allem im ihrem Endstadium mit Nierenversagen - bleibt nur die *Simultantransplantation* von Leber und Niere.

Literatur: [25;36;60;61;139]

Rationale: Kausaltherapie der Erkrankung

Evidenzlevel: 3a / 4

#### *Renal-tubuläre Azidose*

Ungeachtet des alkalischen Urin-pH besteht bei der renal-tubulären Azidose die zwingende Notwendigkeit zur *Alkalisierungstherapie*, um das Säure-Basen-Equilibriums im Körper wieder herzustellen. Hierdurch normalisiert sich der erhöhte Calciumumsatz (Hypercalciurie) sowie die gesteigerte Citratrückresorption (Hypocitraturie) im proximalen Nierentubulus. Das Therapiemonitoring bei kompletter RTA sollte mittels venöser Blutgasanalyse (BGA) erfolgen: idealer Base Excess bei  $\pm 2.0$ .

#### **Tabelle 4.2:** Therapie der RTA.

Literatur: [38;107;114]

Rationale: Korrektur der metabolischen Acidose

Evidenzlevel: 4 / ?

Sofern trotz Acidosekorrektur die Hypercalciurie ( $> 8$  mmol/d) fortbesteht, empfiehlt es sich, die Calciumexkretion mittels *Thiazid* zu senken.

Literatur: [114]

Rationale: Senkung der Calciumkonzentration im Urin

Evidenzlevel: 5

*Nephrocalcinose*

Angesichts der vielfältigen ätiologischen Ursachen der 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 mit Urease-produzierenden Bakterien bilden einen Teufelskreis [111]. Deswegen ist die Infektsteintherapie und -rezidivprophylaxe nur dann erfolgreich, wenn es gelingt beides zu sanieren. Hierzu dienen folgende Maßnahmen:

- *Komplette Entfernung der Infektsteinmasse aus dem Hohlssystem.* Residualfragmente können als Nukleus eines Rezidivsteins fungieren; außerdem enthalten sie oft „Keimnester“, die den Harnwegsinfekt mit den Urease-bildnern unterhalten.
- *Eradikation des Harnwegsinfekts* mit einem testgerechten Antibiotikum.
- *Adäquate Harndilution* zur Konzentrationssenkung der an der Infektsteinbildung beteiligten Substanzen und Gewährleistung eines prograden Urinflusses im Hohlssystem.
- *Einstellung eines aciden Urin-pH Wertes zwischen 5,8 und 6,2*, um die Löslichkeit von Magnesiumammoniumphosphat im Urin zu verbessern. Günstiger Nebeneffekt: Effizienzsteigerung mancher Antibiotika in acidem Milieu.

Einschränkend muß darauf hingewiesen werden, daß eine längerfristige Harnansäuerung schwieriger zu erreichen ist, wie eine Harnalkalisierung. Für diese Indikation ist derzeit ausschließlich L-Methionin zugelassen.

**Tabelle 4.3:** Spezifische Metaphylaxe bei Infektsteinen.

Literatur: [...] [63;65]

Rationale: Verbesserte Magnesiumammoniumphosphat Löslichkeit

Evidenzlevel: 5

Der Nutzen von Urease-Inhibitoren wie Acetohydroxaminsäure oder Flurofamid bleibt international kontrovers diskutiert. In Deutschland ist diese Substanzgruppe nicht zugelassen.

### **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 (siehe Kapitel 4, Chemolitholyse). Zur Rezidivprophylaxe wird ein Urin-pH zwischen pH 6,2 und 6,8 empfohlen.

Durch *Alkalicitrate* oder *Natriumbicarbonat* erreicht man die notwendige Harnalkalisierung zur Chemolitholyse oder Rezidivprophylaxe.

#### **Tabelle 4.4:** Spezifische Metaphylaxe bei Harnsäuresteinen.

Literatur: [102;106;110;112;120]

Rationale: Verbesserung der Harnsäurelöslichkeit, Verhinderung der Kristallisation, Konzentrationsenkung der lithogenen Substanzen im Urin, Erhöhung der inhibitorischen Kapazität des Urins

Evidenzlevel: 4

*Allopurinol* wird zur Senkung der Harnsäurespiegel verwendet. Durch die Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase führt Allopurinol zu einer Verminderung der Harnsäureproduktion.

Literatur: [...] [83;106]

Rationale: Senkung der Harnsäurekonzentration im Urin

Evidenzlevel: 5

Zur erfolgreichen Metaphylaxe beim Harnsäurestein tragen eine adäquate Harndilution sowie eine purinarme Kost in wesentlichem Umfang bei [56;123].

### **Ammoniumuratsteine**

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

Pharmakologisch kann als nächster Schritt der gesteigerte Harnsäure turn-over mit *Allopurinol* normalisiert werden.

#### **Tabelle 4.5:** Spezifische Metaphylaxe bei Ammoniumuratsteinen.

Literatur: [...]

Rationale: Senkung der Uratkonzentration im Urin

Evidenzlevel: 5

Zusätzlich lässt sich durch die Harnansäuerung mit *L-Methionin* die Kristallisation von Ammoniumurat hemmen.

Literatur: [...]

Rationale: Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 5

### **Cystinsteine**

Wichtigstes Ziel in der Behandlung der Cystinurie ist die Sicherstellung einer angemessenen *Harndilution* sowie eine konstante *Harnalkalisierung* über pH 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.

#### **Tabelle 5:** Metaphylaxe bei Cystinsteinen.

Für Erwachsene liegt die empfohlene Trinkmenge bei 3,5 l/d, Kinder sollten auf 1,5 l/d/m<sup>2</sup> Körperoberfläche kommen. Als vorteilhaft haben sich alkalisierende oder harnneutrale Getränke erwiesen.

Literatur: [57]

Rationale: Senkung des Cystinkonzentration im Urin, Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 5

Die Löslichkeit der Aminosäure Cystin hängt von ihrem Protonierungsgrad ab, d.h. je alkalischer der Urin, umso mehr Cystin kann sich darin lösen. Mit Hilfe von *Alkalicitrat*en bzw. *Natriumbicarbonat* kann der optimale Urin-pH Bereich zwischen 7,5 und 8,5 eingestellt werden.

Literatur: [10;45]

Rationale: Verbesserung der Cystinlöslichkeit, Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 4

Zusätzlich kann die freie Cystinkonzentration im Urin durch reduktive Substanzen gesenkt werden. Im Prinzip bewirken die verwendeten Substanzen eine Spaltung der Disulfidbrücke im Molekül und führen somit zur Senkung der kristallisationskritischen Cystinkonzentration. *Tiopronin* ist heute die beste der hierfür verfügbaren Substanzen. Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten bei Langzeitanwendung des Wirkstoffs bedingen nicht selten eine schlechte Therapiecompliance und können sogar zur Beendigung der Therapie zwingen. Zwischen frühem Therapiebeginn angesichts des Rezidivrisikos 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/d empfohlen.

Literatur: [10;14;48;73;89;101;133]

Rationale: Senkung des Cystinkonzentration, Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 4

*Captopril* wirkt in gleicher Weise wie *Tiopronin*. Die Studienlage zur Effizienz des ACE-Hemmers in der Rezidivprophylaxe ist sehr kontrovers. Nach heutigem Kenntnisstand kann *Captopril* als Alternative gelten, allerdings im Sinne einer Second Line Option bei *Tiopronin*-Unverträglichkeit.

Literatur: [18;26;128]

Rationale: Senkung des Cystinkonzentration, Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 4

Die Ascorbinsäure-Behandlung muß dagegen kritisch gesehen werden. Sie kommt für Patienten mit einer Cystinexkretion <3 mmol/d in Betracht. Das reduktive Potential der Ascorbinsäure ist mäßig und vermag den Cystinspiegel höchstens um 20 - 40% zu senken. Deshalb kann die Anwendung der Ascorbinsäure im Rahmen der Cystinuriebehandlung nur als fakultativ empfohlen werden.

Literatur: [6;10;16;72]

Rationale: Verbesserung der Cystinlöslichkeit, Verhinderung der Kristallisation, Senkung des Cystinkonzentration

Evidenzlevel: 4

### **2,8-Dihydroxyadeninsteine**

Als Basistherapie dieser Harnsteinart sind eine *purinarme Ernährung* und eine hohe circadiane *Flüssigkeitszufuhr* von 3,5 l/d wichtig [57].

Die 2,8-DHA-Exkretion kann durch Xanthinoxidasehemmung mittels *Allopurinol* effektiv gesenkt werden. Dazu sind in der Regel Allopurinoldosen von 300-600 mg/d bei Erwachsenen und 5-10 mg/kg KG/d bei Kindern erforderlich. Bei reduzierter Nierenfunktion muß man eine Dosisanpassung vornehmen.

Literatur: [54;125]

Rationale: Senkung der 2,8-DHA-Konzentration im Urin, Verhinderung der Kristallisation

Evidenzlevel: 4

### **Xanthinsteine**

Eine pharmakologische Therapiemöglichkeit steht bei dieser Harnsteinart nicht zur Verfügung.

Zur Begrenzung der an sich schon stark erhöhten Xanthinausscheidung sollte auf eine *purinarmer Kost* geachtet werden. Weiterhin empfiehlt sich eine hohe circadiane *Flüssigkeitszufuhr* von  $\geq 3,0$  l/d, damit die Xanthinkonzentration im Urin niedrig gehalten werden kann.

Literatur: [57]

Rationale: Senkung der Xanthinkonzentration im Urin

Evidenzlevel: 5

## **6.4 Metaphylaxemonitoring / Nachsorge**

Eine längerfristig erfolgreiche Harnsteinmetaphylaxe bei Patienten der Hochrisikogruppe erfordert neben der spezifischen Ersteinstellung der Metaphylaxemaßnahmen auch ein Monitoring. Nur so kann auf Veränderungen der Risikosituation rechtzeitig eingegangen werden. Aus dem ambulanten Bonner Nachsorgeprogramm für Harnsteinpatienten ist bekannt, dass eine konsequente Nachsorge zu einer 50% Reduktion der Steinfrequenz bei aktiven Harnsteinbildnern führen kann [49]. 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. 3-4 Monate nach primärer Metaphylaxe-Einstellung wird der Therapieerfolg sowohl klinisch als auch durch Messung der Harnchemie unter Metaphylaxebedingungen bewertet. Bei weiterem Korrekturbedarf können zu diesem Zeitpunkt die notwendigen Änderungen im Metaphylaxekonzept vorgenommen werden. Eine optimale Einstellung vorausgesetzt, genügen halbjährliche, später jährliche, klinische Kontrolluntersuchungen. Dies ermöglicht eine flexible Anpassung des Metaphylaxekonzepts an das aktuelle Risiko des Patienten und verhindert ein „Under-“ oder „Overtreatment“. Kommt es im weiteren Leben des Patienten zu einem Wegfall der Risiken, welche für die Steinbildung verantwortlich waren, so kann die spezifische Harnsteinmetaphylaxe eingestellt werden.

**Abbildung3:** Metaphylaxemonitoring

Literatur: Zu diesem Themenkomplex ist keine internationale Literatur verfügbar. Das hier vorgestellte Nachsorgekonzept entspricht der Expertenempfehlung des Arbeitskreises Harnsteine.

Rationale: Rezidivprophylaxe, Verhinderung von „Under-“ oder „Overtreatment“

Evidenzlevel: 5

## LITERATUR

1. Abdulhadi MH, Hall PM, Strem SB: Can citrate therapy prevent nephrolithiasis? *Urology* 41:221-224, 1993
2. Allen AR, Thompson EM, Williams G, Watts RW, Pusey CD: Selective renal transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Am.J.Kidney Dis.* 27:891-895, 1996
3. Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE, Mohl VK, Wildman KM: Hyperparathyroidism. *Am.Fam.Physician* 57:1795-1798, 1998
4. Argyropoulos A, Farmakis A, Doumas K, Lykourinas M: The presence of microscopic hematuria detected by urine dipstick test in the evaluation of patients with renal colic. *Urol.Res.* 32:294-297, 2004
5. Argyropoulos A, Farmakis A, Doumas K, Lykourinas M: The presence of microscopic hematuria detected by urine dipstick test in the evaluation of patients with renal colic. *Urol.Res.* 32:294-297, 2004
6. Asper R, Schmucki O: [Cystinuria therapy by ascorbic acid (author's transl)]. *Urol.Int.* 37:91-109, 1982
7. Assimos DG, Holmes RP: Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol.Clin.North Am.* 27:255-268, 2000
8. Auer BL, Auer D, Rodgers AL: Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *Eur.J.Clin.Invest* 28:695-700, 1998
9. Auer BL, Auer D, Rodgers AL: The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. *Clin.Chem.Lab Med.* 36:143-147, 1998
10. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P: Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J.Urol.* 163:1419-1423, 2000
11. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J.Urol.* 150:1761-1764, 1993
12. Bellin MF, Renard-Penna R, Conort P, Bissery A, Meric JB, Daudon M, Mallet A, Richard F, Grenier P: Helical CT evaluation of the chemical composition of urinary tract calculi with a discriminant analysis of CT-attenuation values and density. *Eur.Radiol.* 14:2134-2140, 2004
13. Berg W, Schanz H, Eisenwinter B, Schorch P: [The incidence distribution and development of a trend of urinary stone substances. An evaluation of the data on over 210,000 urinary stone analyses from the area of the former DDR]. *Urologe A* 31:98-102, 1992
14. Berio A, Piazzzi A: Prophylaxia of cystine calculosis by alpha-mercaptpropionyl-glycine administered continuously or every other day. *Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.* 77:35-41, 2001
15. Bilobrov VM, Chugaj AV: Physicochemical background for ambiguity of clinical recommendations in treating phosphate nephrolithiasis. *Urol.Int.* 50:43-46, 1993
16. Birwe H, Schneeberger W, Hesse A: Investigations of the efficacy of ascorbic acid therapy in cystinuria. *Urol.Res.* 19:199-201, 1991

17. Blacklock NJ: The pattern of urolithiasis in the royal navi, in Proceedings of the stone research symposium, edited by Hodgkinson A, Nordin BE, London, Churchill, 1969, p 33
18. Blair B, Fabrizio M: Pharmacology for renal calculi. *Expert.Opin.Pharmacother.* 1:435-441, 2000
19. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J.Urol.* 155:839-843, 1996
20. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F: Hot occupation and nephrolithiasis. *J.Urol.* 150:1757-1760, 1993
21. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A: Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 22 Suppl 6:S78-S86, 1993
22. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N.Engl.J.Med.* 346:77-84, 2002
23. Burgos FJ, Sanchez J, Avila S, Saez JC, Escudero BA: [The usefulness of computerized axial tomography (CT) in establishing the composition of calculi]. *Arch.Esp.Urol.* 46:383-391, 1993
24. Calvert RC, Burgess NA: Urolithiasis and obesity: metabolic and technical considerations. *Curr.Opin.Urol.* 15:113-117, 2005
25. Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, Feber J, Jamieson NV, Rolland MO, Divry P, Bozon D, Dubourg L: Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur.J.Pediatr.* 158 Suppl 2:S75-S80, 1999
26. Cohen TD, Strem SB, Hall P: Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J.Urol.* 154:164-166, 1995
27. Curhan GC: Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner.Electrolyte Metab* 23:261-264, 1997
28. Curhan GC, Curhan SG: Dietary factors and kidney stone formation. *Compr.Ther.* 20:485-489, 1994
29. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch.Intern.Med.* 164:885-891, 2004
30. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ: Body size and risk of kidney stones. *J.Am.Soc.Nephrol.* 9:1645-1652, 1998
31. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ: Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am.J.Epidemiol.* 143:240-247, 1996
32. 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.* 328:833-838, 1993
33. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. *J.Am.Soc.Nephrol.* 8:1568-1573, 1997

34. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann.Intern.Med.* 128:534-540, 1998
35. Daudon M, Jungers P: Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 64:245-275, 2004
36. de Pauw L, Gelin M, Danpure CJ, Vereerstraeten P, Adler M, Abramowicz D, Toussaint C: Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Transplantation* 50:886-887, 1990
37. Deveci S, Coskun M, Tekin MI, Peskircioglu L, Tarhan NC, Ozkardes H: Spiral computed tomography: role in determination of chemical compositions of pure and mixed urinary stones--an in vitro study. *Urology* 64:237-240, 2004
38. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneya-olarn W, Radinahamed P: Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am.J.Kidney Dis.* 39:383-391, 2002
39. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, Albala DM, Preminger GM: Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J.Urol.* 172:159-163, 2004
40. Erwin BC, Carroll BA, Sommer FG: Renal colic: the role of ultrasound in initial evaluation. *Radiology* 152:147-150, 1984
41. Erwin BC, Carroll BA, Sommer FG: Renal colic: the role of ultrasound in initial evaluation. *Radiology* 152:147-150, 1984
42. Esen T, Marshall VR, Rao N, Ettinger B: Medical Management of Urolithiasis, chap. 4, in *Stone Disease*, 1 ed., edited by Segura JW, Conort P, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D, Paris, Health Publications, 2003, pp 133-149
43. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI: Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J.Urol.* 139:679-684, 1988
44. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J.Urol.* 158:2069-2073, 1997
45. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG: A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol.Res.* 29:295-302, 2001
46. Gault MH, Parfrey PS, Robertson WG: Idiopathic calcium phosphate nephrolithiasis. *Nephron* 48:265-273, 1988
47. Goldfarb DS, Coe FL: Beverages, diet, and prevention of kidney stones. *Am.J.Kidney Dis.* 33:398-400, 1999
48. Hautmann R, Terhorst B, Stuhlsatz HW, Lutzeyer W: Mercaptopropionylglycine: a progress in cystine stone therapy. *J.Urol.* 117:628-630, 1977
49. Hesse A: [Urinary calculi. 1: Epidemiology, laboratory diagnosis, genetics and infections]. *Urologe A* 41:496-506, 2002
50. Hesse A: [Urinary calculi. 2: Metabolic defects, nutrition errors and metaphylaxis]. *Urologe A* 41:616-628, 2002

51. Hesse A, Berg W, Bothor C: Scanning electron microscopic investigations on the morphology and phase conversions of uroliths. *Int.Urol.Nephrol.* 11:11-20, 1979
52. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P: Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur.Urol.* 44:709-713, 2003
53. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M: Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin.Chem.Lab Med.* 43:298-303, 2005
54. Hesse A, Miersch WD, Classen A, Thon A, Doppler W: 2,8-Dihydroxyadeninuria: laboratory diagnosis and therapy control. *Urol.Int.* 43:174-178, 1988
55. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, von Unruh GE, Sauerbruch T: Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test with [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]oxalate. *J.Am.Soc.Nephrol.* 10 Suppl 14:S329-S333, 1999
56. Hesse A, Siener R, Heynck H, Jahnen A: The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc.* 7:1119-1127, 1993
57. Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A: *Urinary Stones*, 2 ed. Karger, 2002
58. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N, Marberger M: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study. *Br.J.Urol.* 73:362-365, 1994
59. Holmes RP: Pharmacological approaches in the treatment of primary hyperoxaluria. *J.Nephrol.* 11 Suppl 1:32-35, 1998
60. Hoppe B, Langman CB: A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr.Nephrol.* 18:986-991, 2003
61. Hoppe B, Latta K, von Schnakenburg C, Kemper MJ: Primary hyperoxaluria--the German experience. *Am.J.Nephrol.* 25:276-281, 2005
62. Hoppe B, Leumann E: Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol.Dial.Transplant.* 19:39-42, 2004
63. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A: Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine--an in vitro study. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 35:345-349, 2001
64. Jahnen A, Heynck H, Gertz B, Classen A, Hesse A: Dietary fibre: the effectiveness of a high bran intake in reducing renal calcium excretion. *Urol.Res.* 20:3-6, 1992
65. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W: Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann.Urol.(Paris)* 30:112-117, 1996
66. Jendle-Bengtén C, Tiselius HG: Long-term follow-up of stone formers treated with a low dose of sodium potassium citrate. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 34:36-41, 2000
67. Johnson SA, Rumsby G, Cregeen D, Hulton SA: Primary hyperoxaluria type 2 in children. *Pediatr.Nephrol.* 17:597-601, 2002
68. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, Hou K: Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 63:7-11, 2004

69. Kearns AE, Thompson GB: Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin.Proc.* 77:87-91, 2002
70. Kemper MJ, Conrad S, Muller-Wiefel DE: Primary hyperoxaluria type 2. *Eur.J.Pediatr.* 156:509-512, 1997
71. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL: Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J.Urol.* 149:412-416, 1993
72. Knoll T, Janitzky V, Michel MS, Alken P, Kohrmann KU: [Cystinuria - Cystine Stones: Recommendations for Diagnosis, Therapy and Follow-up]. *Aktuelle Urol.* 34:97-101, 2003
73. Knoll T, Janitzky V, Michel MS, Alken P, Kohrmann KU: [Cystinuria - Cystine Stones: Recommendations for Diagnosis, Therapy and Follow-up]. *Aktuelle Urol.* 34:97-101, 2003
74. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K: Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. *J.Urol.* 170:1093-1096, 2003
75. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K: Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. *J.Urol.* 170:1093-1096, 2003
76. Kohri K, Tozawa K, Hayashi Y, Sasaki S, Ueda K, Sonoda T, Kurita K: Clinical features of primary hyperparathyroidism: preoperative localization and parathyroidectomy. *Biomed.Pharmacother.* 54 Suppl 1:69s-71s, 2000
77. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, Moir C, Ishitani M, Rodeberg D: Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 115:974-980, 2005
78. Laerum E: Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 18:143-149, 1984
79. Latta K, Brodehl J: Primary hyperoxaluria type I. *Eur.J.Pediatr.* 149:518-522, 1990
80. Laube N, Hergarten S, Hesse A: Testing the predictability of the relative urinary supersaturation from the Bonn-Risk-Index for calcium oxalate stone formation. *Clin.Chem.Lab Med.* 39:966-969, 2001
81. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A: Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples: the BONN Risk Index in comparison to other risk formulas. *J.Urol.* 172:355-359, 2004
82. Laube N, Labedzke V, Hergarten S, Hesse A: Determination of urinary calcium-oxalate formation risk with BONN-Risk-Index and EQUIL applied to a family. *J.Chem.Inf.Comput.Sci.* 42:633-639, 2002
83. Leskovar P: [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, 1980
84. Leumann E, Hoppe B: Primary hyperoxaluria type 1: is genotyping clinically helpful? *Pediatr.Nephrol.* 20:555-557, 2005
85. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T: Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr.Nephrol.* 7:207-211, 1993

86. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N: Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrol.Dial.Transplant.* 10 Suppl 8:14-16, 1995
87. Leumann DB, Blaschke R, Schmandt W: Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 24:205-210, 1990
88. Leyva M: The role of dietary calcium in disease prevention. *J.Okla.State Med.Assoc.* 96:272-275, 2003
89. Lindell A, Denneberg T, Hellgren E, Jeppsson JO, Tiselius HG: Clinical course and cystine stone formation during tiopronin treatment. *Urol.Res.* 23:111-117, 1995
90. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY: Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 65:1422-1425, 2004
91. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, Adorni G, Allegri F, Guerra A, Novarini A, Borghi L: Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. *Urol.Int.* 72 Suppl 1:29-33, 2004
92. Motley G, Dalrymple N, Keesling C, Fischer J, Harmon W: Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. *Urology* 58:170-173, 2001
93. Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M: Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* 55:816-819, 2000
94. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, Hoppe B, Sidhu H, Leumann E: Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch.Dis.Child* 82:322-326, 2000
95. Newhouse JH, Prien EL, Amis ES, Jr., Dretler SP, Pfister RC: Computed tomographic analysis of urinary calculi. *AJR Am.J.Roentgenol.* 142:545-548, 1984
96. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H: Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br.J.Urol.* 69:571-576, 1992
97. Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW, Ulrich LK, Koehler LA, Bird KA, Swanson LL, Austin GW, Prien EL, Jr., Steinam KU: Drug-induced urolithiasis. *Vet.Clin.North Am.Small Anim Pract.* 29:251-66, xiv, 1999
98. Paajanen H, Tainio H, Laato M: A chance of misdiagnosis between acute appendicitis and renal colic. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 30:363-366, 1996
99. Paajanen H, Tainio H, Laato M: A chance of misdiagnosis between acute appendicitis and renal colic. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 30:363-366, 1996
100. Pak CY, Asplin JR, Ogawa Y, Resnick MI, Rodgers AL, Traxer O: Evaluation of Stone-Forming Patients, chap. 3, in *Stone Disease*, 1 ed., edited by Segura JW, Conort P, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D, Paris, Health Publications, 2003, pp 123-132
101. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J.Urol.* 136:1003-1008, 1986
102. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C: Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 30:422-428, 1986

103. Patlas M, Farkas A, Fisher D, Zaghal I, Hadas-Halpern I: Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. *Br.J.Radiol.* 74:901-904, 2001
104. Patlas M, Farkas A, Fisher D, Zaghal I, Hadas-Halpern I: Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. *Br.J.Radiol.* 74:901-904, 2001
105. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY: Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J.Endourol.* 13:679-685, 1999
106. Preminger GM: Pharmacologic treatment of uric acid calculi. *Urol.Clin.North Am.* 14:335-338, 1987
107. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J.Urol.* 134:20-23, 1985
108. Ramey SL, Franke WD, Shelley MC: Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity: focus on a law enforcement cohort. *AAOHN.J.* 52:116-121, 2004
109. Rodgers AL: Analysis of renal calculi by X-ray diffraction and electron microprobe: a comparison of two methods. *Invest Urol.* 19:25-28, 1981
110. Rodman JS: Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J.Urol.* 145:97-99, 1991
111. Rodman JS: Struvite stones. *Nephron* 81 Suppl 1:50-59, 1999
112. Rodman JS: Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition. *Urology* 60:378-382, 2002
113. Rodman JS, Mahler RJ: Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. Hyperparathyroidism and sarcoidosis. *Urol.Clin.North Am.* 27:275-85, viii, 2000
114. Schneeberger W, Hesse A, Vahlensieck W: Recurrent nephrolithiasis in renal tubular acidosis. Metabolic profiles, therapy and course. *Urol.Res.* 20:98-100, 1992
115. Schneider HJ, Hesse A, Hienzsch E, Tscharnke J, Schweder P: [Roentgen examinations as standardized urinary calculi structure analysis in the German Democratic Republic (experience from 3500 urinary calculi analyses)]. *Z.Urol.Nephrol.* 67:111-119, 1974
116. Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, Carroll BA, Keogan MT, Paulson EK, DeLong DM, Nelson RC: Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. *Radiology* 217:792-797, 2000
117. Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, Carroll BA, Keogan MT, Paulson EK, DeLong DM, Nelson RC: Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. *Radiology* 217:792-797, 2000
118. Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, Carroll BA, Keogan MT, Paulson EK, DeLong DM, Nelson RC: Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. *Radiology* 217:792-797, 2000
119. Sheir KZ, Mansour O, Madbouly K, Elsobky E, Abdel-Khalek M: Determination of the chemical composition of urinary calculi by noncontrast spiral computerized tomography. *Urol.Res.*, 2005

120. Shekarriz B, Stoller ML: Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J.Urol.* 168:1307-1314, 2002
121. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A: Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int.* 63:1037-1043, 2003
122. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A: The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes.Res.* 12:106-113, 2004
123. Siener R, Hesse A: The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur.J.Nutr.* 42:332-337, 2003
124. Simmonds HA: 2,8-Dihydroxyadeninuria--or when is a uric acid stone not a uric acid stone? *Clin.Nephrol.* 12:195-197, 1979
125. Simmonds HA: 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. *Clin.Chim.Acta* 160:103-108, 1986
126. Straub M, Hautmann RE: Developments in stone prevention. *Curr.Opin.Urol.* 15:119-126, 2005
127. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L: [Calcium oxalate stones and hyperoxaluria What is certain? What is new?]. *Urologe A*, 2005
128. Strem SB, Cohen TD, Hall P: Efficacy of captopril on formation and growth of cystine calculi., in *Renal Stones*, edited by Tiselius HG, Linkoping, Tiselius, 1996, pp 168-170
129. Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur.Urol.* 37:339-344, 2000
130. Tiselius HG: Metabolic evaluation of patients with stone disease. *Urol.Int.* 59:131-141, 1997
131. Tiselius HG: Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J.Urol.* 15:176-185, 1997
132. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M: Guidelines on urolithiasis. *Eur.Urol.* 40:362-371, 2001
133. Trinchieri A, Luongo P, Rovera F, Nespoli R, Zanetti G, Austoni E: Treatment of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine, in *Urolithiasis*, 2 ed., edited by Ryall R, New York, Plenum Press, 1994, pp 603-604
134. van't Hoff WG: Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin.Pract.* 98:c45-c48, 2004
135. von Schnakenburg C, Rumsby G, Hoppe B, Latta K, Kemper M: Genetic analysis: a diagnostic tool for primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr.Nephrol.* 18:482-483, 2003
136. von Unruh GE, Voss S, Hesse A: Experience with the [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]oxalate absorption test. *Isotopes.Environ.Health Stud.* 36:11-20, 2000
137. von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A: Reference range for gastrointestinal oxalate absorption measured with a standardized [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]oxalate absorption test. *J.Urol.* 169:687-690, 2003
138. von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A: Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J.Am.Soc.Nephrol.* 15:1567-1573, 2004

139. Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ, Purkiss P, Calne RY, Rolles K, Baker LR, Mansell MA, Smith LH, Merion RM, .: Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: clinical report of nine cases. *Am.J.Med.* 90:179-188, 1991
140. Wessel T, Lanvers C, Freund S, Hempel G: Determination of purines including 2,8-dihydroxyadenine in urine using capillary electrophoresis. *J.Chromatogr.A* 894:157-164, 2000
141. Winter P, Hesse A, Klocke K, Schaefer RM: Scanning electron microscopy of 2,8-dihydroxyadenine crystals and stones. *Scanning Microsc.* 7:1075-1080, 1993
142. Yendt ER, Cohan M: Response to a physiologic dose of pyridoxine in type I primary hyperoxaluria. *N.Engl.J.Med.* 312:953-957, 1985
143. Zarse CA, McAteer JA, Tann M, Sommer AJ, Kim SC, Paterson RF, Hatt EK, Lingeman JE, Evan AP, Williams JC, Jr.: Helical computed tomography accurately reports urinary stone composition using attenuation values: in vitro verification using high-resolution micro-computed tomography calibrated to fourier transform infrared microspectroscopy. *Urology* 63:828-833, 2004

---

## TABELLEN UND ANHANG

---

**Tabelle 1:** Harnsteinarten und -häufigkeiten.

Harnsteinart	Chemische Zusammensetzung	Mineral	Hauptkomponente in % der Fälle	monomineralisch in % der Fälle
<b>Oxalate</b>	Calciumoxalat Monohydrat	Whewellit	70,4	20,8
	Calciumoxalat Dihydrat	Weddellit		
<b>Harnsäure und Urate</b>	Harnsäure	Uricit	11,0	8,0
	Harnsäure-Dihydrat		1,03	
	Monoammoniumurat		0,5	0,1
<b>Phosphate</b>	Magnesiumammoniumphosphat Hexahydrat	Struvit	6,0	2,1
	Carbonatapatit	Dahllite	4,8	1,1
	Calciumhydrogenphosphat Dihydrat	Brushit	1,0	1,0
<b>Genetisch determinierte Steine</b>	Cystin		0,4	0,4
	Xanthin			
<b>Iatrogene Steine</b>	Indinavir			
	Sulfonamide			

**Tabelle 2:** Röntgenverhalten der wichtigsten Harnsteinarten.

Harnsteinart	Röntgenverhalten		
	schattengebend	schwach-schattengebend	nicht-schattengebend
Calciumoxalat (Whewellit/Weddellit)	Magnesiumammoniumphosphat (Struvit)	Harnsäure (Uricit)	
Calciumphosphat (Carbonatapatit, Brushit)	Zystin	Urate	
		Xanthin	
		2,8-Dihydroxyadenin	
		„Drug-Stones“	

**Tabelle 3:** Hochrisikogruppe der Harnsteinbildner.

HOCHRISIKOGRUPPE DER HARNSTEINBILDNER
<b>Hoch rezidivierende Harnsteinbildung (≥ 3 Steine in 3 Jahren)</b>
<b>Infektsteinbildung</b>
<b>Harnsäure- und Uratsteinbildung (Gicht)</b>
<b>Kinder und Jugendliche</b>
Genetisch determinierte Steinbildung
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cystinurie (Typ A, B und C)</b></li> <li>▪ Primäre Hyperoxalurie (PH)</li> <li>▪ RTA Typ I</li> <li>▪ 2,8-Dihydroxyadeninurie (APRT-Defizienz)</li> <li>▪ Xanthinurie</li> <li>▪ Cystische Fibrose</li> </ul>
Brushitsteinbildung
Hyperparathyreoidismus
Gastrointestinale Erkrankungen (Morbus Crohn, Malabsorption, Colitis)
Einzelnierensituation
Residuale Steinfragmente (3 Monate nach Steintherapie)
Nephrocalcinose
Bilaterale große Steinmasse
Positive Familienanamnese

Bei Kindern und Patienten mit Nephrocalcinose müssen noch weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden: M. Dent (CLCN5, X-chromosomal, Fanconi Syndrom), M. Barter (Hypokaliämie mit hypochlorämischer metabolischer Alkalose), familiäre Hypomagnesiämie und Hypercalciurie Syndrom (FFHNC, paracellin-I, autosomal rezessiv), familiäre juvenile hyperuricämische Nephropathie (FJHN; MCKD), Williams-Beuren Syndrom und ehemalige Frühgeborene.

**Tabelle 4:** Metabolische Basisdiagnostik.

<b>BASISDIAGNOSTIK</b>	
<b>Anamnese</b>	Steinanamnese (frühere Steinereignisse, Nephrocalcinose)  Ernährungsanamnese  Medikamentenanamnese  Familienanamnese
<b>Klinische Untersuchung</b>	Körperliche Untersuchung  Sonographie
<b>Blut</b>	Kreatinin  Calcium  (ionisiertes Calcium oder Gesamtcalcium + Albumin) Harnsäure
<b>Urin</b>	Urinstatus (Leuko/Ery/Nitrit/Eiweiß/pH/Harndichte)  Urinkultur

Bei Kindern sollte zusätzlich ein Urinsediment mikroskopisch ausgewertet werden.

**Tabelle 5:** Abklärungsprogramm „Unbekannte Harnsteinart“.

<b>UNBEKANNTE HARNSTEINART</b>	
<b>Anamnese</b>	Steinanamnese Ernährungsanamnese Medikamentenanamnese
<b>Bildgebung</b>	Sonographie bei sonographischem Steinverdacht Natives Spiral-CT mit Hounsfield-Einheiten (Orientierende Aussage über Harnsteinzusammensetzung)
<b>Blut</b>	Kreatinin Calcium (ionisiertes Calcium oder Gesamtcalcium + Albumin) Harnsäure
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen) Urinstatus (Leuko/Ery/Nitrit/Eiweiß/pH/Harndichte) Urinkultur Kristallines Urinsediment (im Morgenurin)

Die Blutuntersuchung bei Kindern sollte zusätzlich Phosphat, PTH, ALP, Oxalat, Magnesium und eine Blutgasanalyse umfassen.

**Tabelle 6:** Abklärungsprogramm Calciumoxalat.

<b>CALCIUMOXALAT</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Blut</b>	Parathormon (bei erhöhtem Calcium) Natrium Kalium Chlorid
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen) <u>2 24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volumen</li> <li>▪ Urin-pH</li> <li>▪ Harndichte</li> <li>▪ Calcium</li> <li>▪ Oxalat</li> <li>▪ Harnsäure</li> <li>▪ Citrat</li> <li>▪ Magnesium</li> </ul>

Die Blutuntersuchung bei Kindern sollte zusätzlich eine Blutgasanalyse umfassen.

**Tabelle 7:** Abklärungsprogramm Calciumphosphat.

<b>CALCIUMPHOSPHAT Carbonatapatit / Brushit</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Blut</b>	Parathormon (bei erhöhtem Calcium) Natrium Kalium Chlorid
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen) <u>2 24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volumen</li> <li>▪ Urin-pH</li> <li>▪ Harndichte</li> <li>▪ Calcium</li> <li>▪ Phosphat</li> <li>▪ Citrat</li> </ul>

**Tabelle 8:** Abklärungsprogramm bei Nephrocalcinose.

<b>NEPHROCALCINOSE</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Blut</b>	Intaktes Parathormon (bei erhöhtem Calcium) Vitamin-D und Vitamin-D-Metabolite Vitamin A Natrium Kalium Magnesium Chlorid Blutgasanalyse
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen)  <u>24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volumen</li> <li>▪ Urin-pH</li> <li>▪ Harndichte</li> <li>▪ Calcium</li> <li>▪ Phosphat</li> <li>▪ Oxalat</li> <li>▪ Harnsäure</li> <li>▪ Citrat</li> <li>▪ Magnesium</li> </ul>

**Tabelle 9:** Die wichtigsten Urease-bildenden Bakterien.

<b>WICHTIGE HARNSTOFFSPALTENDE BAKTERIEN (UREASEBILDNER)</b>
<b>Obligate Ureasebildner (&gt; 98 %)</b>
Proteus spp.
Providencia rettgeri
Morganella morganii
Corynebacterium urealyticum
Ureaplasma urealyticum
<b>Fakultative Ureasebildner</b>
Enterobacter gergoviae
Klebsiella spp.
Providencia stuartii
Serratia marcescens
Staphylococcus spp.
<b>Cave!</b>
0 – 5% der Stämme von E. coli, Enterkokken und Pseudomonas aeruginosa bilden Urease

**Tabelle 10:** Abklärungsprogramm Infektsteine (Struvit).

<b>INFEKTSTEINE Struvit</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen)

**Tabelle 11:** Abklärungsprogramm Harnsäure und Urate

<b>HARNSÄURE und URATE</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen)  <u>2 24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Volumen</li><li>▪ Urin-pH</li><li>▪ Harndichte</li><li>▪ Harnsäure</li></ul>

**Tabelle 12:** Abklärungsprogramm Cystin.

<b>CYSTIN</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen)  <u>2 24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Volumen</li><li>▪ Urin-pH</li><li>▪ Harndichte</li><li>▪ Cystin</li></ul>

**Tabelle 13:** Abklärungsprogramm 2,8 Dihydroxyadeninurie und Xanthinurie.

<b>2,8-DHA und XANTHIN</b>	
<b>Basisdiagnostik</b>	
+	
<b>Urin</b>	Urin-pH-Tagesprofil (bei jeder Miktion, mind. 4 circadiane Einzelmessungen)  <u>2 24-Stunden-Sammelurine</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Volumen</li><li>▪ Urin-pH</li><li>▪ Harndichte</li><li>▪ Harnsäure</li></ul>

**Tabelle 14:** Maßnahmen der allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe.

<b>ALLGEMEINE HARNSTEINMETAPHYLAXE</b>	
<b>Diureseerhöhung “Trinkprophylaxe“</b>	Flüssigkeitszufuhr: 2,5 - 3,0 l/d circadianes Trinken harnneutrale Getränke Diurese: 2,0 - 2,5 l/d Harndichte < 1,010 kg/l
<b>Ernährung</b>	ausgewogen* ballaststoffreich vegetabil Calciumzufuhr: 1000 - 1200 mg/d ** Kochsalzzufuhr: 4 - 5 g/d Eiweißzufuhr: 0,8 - 1,0 g/kg KG/d***
<b>Normalisierung allgemeiner Risikofaktoren</b>	BMI zwischen 18 und 25 kg/m <sup>2</sup> (Richtwert für Erwachsene, bei Kindern nicht anwendbar) Stressbegrenzung adäquate körperliche Bewegung Ausgleich hoher Flüssigkeitsverluste

\* Keine excessive Zufuhr von Vitaminpräparaten.

\*\* Für Patienten mit absorptiver Hypercalciurie ab 8 mmol/d gelten andere Empfehlungen.

\*\*\* Bei Kindern ist der Eiweißbedarf alterabhängig und muß daher individuell angepasst werden.

**Tabelle 15:** Spezifische Metaphylaxe bei Calciumoxalatsteinen.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Hypercalciurie	Calciumausscheidung 5 - 8 mmol/d	<b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9 - 12 g/d alternativ <b>Natriumbicarbonat:</b> Dos.: 1,5 g 3-mal täglich
	Calciumausscheidung >8 mmol/d	Primär <b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9 - 12 g/d Sekundär <b>Hydrochlorothiazid:</b> Dos.: 25 mg/d initial, bis 50 mg/d
Hypocitraturie	Citratausscheidung <2,5 mmol/d	<b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9 - 12 g/d
Hyperoxalurie sekundäre	Oxalatausscheidung >0,5 mmol/d	<b>Oxalatarme Ernährung</b> <b>Calcium:</b> Dos.: ≥ 500 mg/d jeweils zu den Mahlzeiten, Cave: Calciumexkretion!!! <b>Magnesium:</b> Dos.: 200 - 400 mg/d jeweils zu den Mahlzeiten Cave: Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!
		<b>Purinarme Ernährung</b> <b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9 - 12 g/d alternativ <b>Natriumbicarbonat:</b> Dos.: 1,5 g 3-mal täglich plus <b>Allopurinol :</b> Dos.: 100 mg/d
Hyperurikosurie	Harnsäureausscheidung >4 mmol/d	wie oben
	Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380µmol	plus <b>Allopurinol :</b> Dos.: 300 mg/d, Cave: Nierenfunktion beachten!
Hypomagnesiurie	Magnesiumausscheidung <3,0 mmol/d	<b>Magnesium:</b> Dos.: 200 - 400 mg/d jeweils zu den Mahlzeiten Cave: Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!

**Tabelle 16:** Spezifische Metaphylaxe bei Calciumphosphatsteinen\*.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Ausschluß einer <b>renal tubulären Acidose</b> und eines <b>Hyperparathyreodismus!!!</b>		
Hypercalciurie	Calciumausscheidung >8 mmol/d	<b>Hydrochlorothiazid:</b> Dos.: 25 mg/d initial, bis 50 mg/d
Urin-pH	Urin-pH konstant > 6,2	<b>L-Methionin**:</b> Dos.: 200 - 500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH <b>5,8 - 6,2</b>

\* Calciumphosphat ist möglicher Mischpartner bei Struvitsteinen.

\*\* Cave: L-Methionin ist bei der renal tubuläre Acidose kontraindiziert!

**Tabelle 17:** Konservative Therapie der PH.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe		
Hyperoxalurie primär	Oxalatausscheidung >0,5 mmol/d	<p><b>Harndilution:</b> Tagesurinmenge &gt;3,0 l</p> <p><b>Pyridoxin (Vitamin B6):</b> Dos.: 5-20 mg/ kg KG/d Cave: Regelmäßige Oxalatkontrollen im Urin!</p> <p><b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9-12 g/d</p> <p><b>Normale <u>Calciumzufuhr!</u></b></p> <p><b>Magnesium:</b> Dos.: 200-400 mg/d Cave: Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz!</p>

**Tabelle 18:** Therapie der RTA.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe		
Urin-pH konstant > 5,8 Hyperphosphaturie Hypocitraturie	Normalisierung des Säure-Basen-Equilibriums <b>Die Citratindikation ist unabhängig vom Urin-pH-Wert!!!</b>	<b>Alkalicitrate:</b> Dos.: 9-12 g/d alternativ <b>Natriumbicarbonat:</b> Dos.: 1,5 g 3-mal täglich
Hypercalciurie	Calciumausscheidung >8 mmol/d	<b>Hydrochlorothiazid:</b> Dos.: 25 mg/d initial, bis 50 mg/d

**Tabelle 19:** Spezifische Metaphylaxe bei Infektsteinen (Struvit\*).

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Harnwegsinfekt mit Urease-bildenden Bakterien	Harnwegsinfekt	<i>Testgerechtes Antibiotikum</i>
	Urin-pH > 7,0	<i>L-Methionin</i> ** Dos.: 200 - 500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH <b>5,8 - 6,2</b>

\* Mögliche Mischpartner von Struvit sind Carbonatapatit und Ammoniumurat.

\*\* Cave: L-Methionin ist bei der renal tubuläre Acidose kontraindiziert!

**Tabelle 20:** Spezifische Metaphylaxe bei Harnsäuresteinen.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Hyperurikosurie	Harnsäureausscheidung >4 mmol/d	<b>Purinarme Ernährung</b> plus <b>Allopurinol</b> : Dos.: 100 mg/d
	Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380µmol	<b>Allopurinol</b> : Dos.: 300 mg/d, Cave: Nierenfunktion beachten!
Urin-pH	Urin-pH konstant ≤ 6,0 („Säurestarre“)	<b>Alkalicitrate</b> : Dos.: 9 - 12 g/d, Dosierung nach Urin-pH alternativ <b>Natriumbicarbonat</b> : Dos.: 1,5 g 3-mal täglich Metaphylaxe: Ziel-Urin-pH <b>6,2 – 6,8</b> Chemolitholyse: Ziel-Urin-pH <b>7,0 – 7,2*</b>

\* Zur oralen Chemolitholyse ist eine Erhöhung der Diuresemenge erforderlich. Siehe hierzu Kapitel 4.

**Tabelle 21:** Spezifische Metaphylaxe bei Ammoniumuratsteinen\*.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Hyperurikosurie	Harnsäureausscheidung >4 mmol/d	<b>Purinarme Ernährung</b> plus <b>Allopurinol</b> : Dos.: 100 mg/d
	Hyperurikosurie und Hyperurikämie >380µmol	<b>Allopurinol</b> : Dos.: 300 mg/d, Cave: Nierenfunktion beachten!
Harnwegsinfekt mit Urease-bildenden Bakterien	Harnwegsinfekt	<b>Testgerechtes Antibiotikum</b>
	Urin-pH stets > 6,5	<b>L-Methionin**</b> : Dos.: 200 - 500 mg 3-mal täglich, Ziel-Urin-pH <b>5,8 - 6,2</b>

\* Neben der Infektgenese können Ammoniumurate auch infolge von Malnutrition und Malabsorption entstehen.

\*\* Cave: L-Methionin ist bei metabolischer Acidose kontraindiziert!

**Tabelle 22:** Spezifische Metaphylaxe bei Cystinsteinen.

Lithogene Risikofaktoren	Indikation zur Metaphylaxe	Spezifische Metaphylaxe
Cystinurie	Löslichkeitsverbesserung des Cystins	<p><b>Harndilution:</b> Tagestrinkmenge &gt;3,5 l</p> <p><b>Urin-pH Optimum 7,5-8,5</b></p> <p><b>Alkalicitrate:</b> Dosierung nach Urin-pH</p> <p>alternativ</p> <p><b>Natriumbicarbonat:</b> Dosierung nach Urin-pH</p>
	Cystinausscheidung <3,0 - 3,5 mmol/d	<p>fakultativ:</p> <p>Ascorbinsäure: Dos.: 3 -5 g/d als Brausetablette</p> <p>oder</p> <p><b>Tiopronin:</b> Dos.: 250 mg/d initial, max. 1 - 2 g/d</p> <p>Cave: Tachyphylaxie!!!!</p>
	Cystinausscheidung >3,0 - 3,5 mmol/d	<p>obligat:</p> <p><b>Tiopronin:</b> Dos.: 250 mg/d initial, max. 1 - 2 g/d</p> <p>Cave: Tachyphylaxie!!!!</p>

**Anhang 1:** Referenz und Normbereiche der Urolithiasis-relevanten Laborparameter.**Urinwerte**

<b>Parameters in Urinalysis</b>	<b>Reference Ranges and Limits for Medical Attention</b>	<b>Indication for</b>
<b>pH</b>	constantly >5.8 constantly >7.0 constantly ≤5.8	RTA Urinary tract infection Acidic arrest
<b>Specific Weight</b>	> 1010	Insufficient fluid intake
<b>Creatinine</b>	7–13 mmol/d females 13–18 mmol/d males	Kidney function Collecting failure
<b>Calcium</b>	>5.0 mmol/d ≥8.0 mmol/d	Metaphylaxis justified Manifest hypercalciuria
<b>Oxalate</b>	> 0.5 mmol/d 0,45–0,85 mmol/d ≥ 1.0 mmol/l	Hyperoxaluria Mild hyperoxaluria Primary hyperoxaluria likely
<b>Uric Acid</b>	> 4.0 mmol/d	Hyperuricosuria
<b>Citrate</b>	< 2.5 mmol/d	Hypocitraturia
<b>Magnesium</b>	< 3.0 mmol/d	Hypomagnesuria
<b>Inorganic Phosphate</b>	> 35 mmol/d	Hyperphosphaturia
<b>Ammonium</b>	> 50 mmol/d	Hyperammonuria
<b>Cystine</b>	> 0.8 mmol/d	Cystineuria

**Blutwerte**

<b>Parameters in Blood Analysis</b>		<b>Reference Ranges</b>
<b>Creatinine</b>		20 - 100 $\mu\text{mol/l}$
<b>Calcium</b>	Total Calcium Ionized Calcium	2,0 - 2,5 mmol/l 1,12 - 1,32 mmol/l
<b>Uric Acid</b>		119 - 380 $\mu\text{mol/l}$
<b>Phosphate</b>		0,81 - 1,29 mmol/l
<b>BGA</b>	pH pO <sub>2</sub> pCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> BE	7,35 - 7,45 80 - 90 mmHg 35 - 45 mmHg 22 - 26 mmol/l $\pm 2$ mmol/l

### Kinderwerte

Parameter	Age	Normal Value	Remarks
Calcium	all ages	< 4 mg/kg/d (< 0.1 mmol/kg/d)	HPT, RTA, genetic background
Oxalate	< 10 years > 10 years	< 0.37 mmol (< 33 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /d < 0.50 mmol (< 45 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /d	consider PH I/II for constant excessive elevation see below
Citrate	male female	> 1.9 mmol/ 1.73 m <sup>2</sup> /d > 1.6 mmol/ 1.73 m <sup>2</sup> /d	hypocitraturia: metabolic acidosis, hypokalemia, calcineurin inhibitors
Uric acid	all ages	< 0.12 mmol (< 20 mg)/kg/d	hyperuricosuria => check diet, medication, tumor lysis, inborn errors of metabolism
Magnesium		0.07± 0.03 mmol (1.6 ± 0.8mg)/kg/d	consider FFHNC with hypomagnesemia and elevated FE <sub>Mg</sub>
Phosphorus		12-38 mmol/1.73 m <sup>2</sup> /d	
Cystine	< 10 years > 10 years adults	< 55 μmol (13 mg) / 1.73 m <sup>2</sup> /d < 200 (48 mg) < 250 (60 mg)	enhance cystine dissolution by adjusting urine pH > 7.5; check morning urine for hexagonal crystals