Urolithiasis

«Chemolitholyse: Pathophysiologie und therapeutischen Möglichkeiten»

8. Brennpunkt Urologie
Kunsthaus Zürich
26. Oktober 2019

Prof. Dr. med. Patrice Ambühl
Institut für Nephrologie

Stadt Zürich
Stadtspital Waid und Triemli

STIFTUNG UROLOGISCHE FORSCHUNG

1

Outline

- **Medizinische Bedeutung der Urolithiasis**
- **Pathophysiologische Grundlagen** der Steinbildung
- **Behandlung** (nicht-interventionell):
  - medikamentös
  - Lifestyle-Modifikation

2

Inzidenz und Rezidivrate von Nierensteinen

Inzidenz von Nierensteinen (USA)
- 2005: > 1.5 Mio. (0.5% der Bevölkerung)
- 2015: > 2.8 Mio. (0.9% der Bevölkerung) → Zunahme um 80%

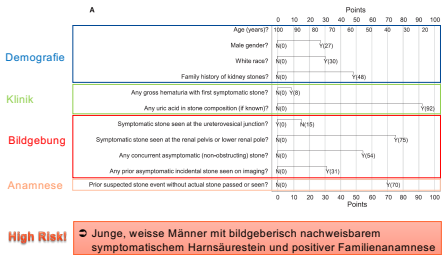
Rezidive
- Nach 1 Jahr: 11%
- Nach 5 Jahren: 30%
- **nach 10 Jahren: 45%**

➢ **Jeder 4. Steinpatient hat mehr als 3 Rezidive!**

3

Risiko für Steinrezidiv

N=2239

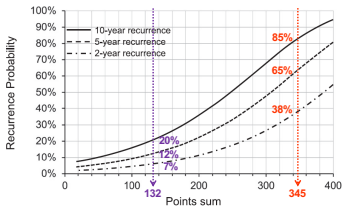


High Risk! ➲ Junge, weisse Männer mit bildgeberisch nachweisbarem symptomatischem Harnsäurestein und positiver Familienanamnese

Rule AD et al. *J Am Soc Nephrol*, 2014

4

Risiko für Steinrezidiv



27-jg Kaukasier, pos. FA, Makrohämaturie, Harnsäure-Stein, V.a. frühere Nierenkolik

60-jg weisse Frau, neg. FA, CaOx-Stein, asymtopmatisches Konkrement im Oberpol

Rule AD et al. *J Am Soc Nephrol*, 2014

5

Erhöhtes Risiko von chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und Nierenversagen (ESRD) bei Nierensteinen!

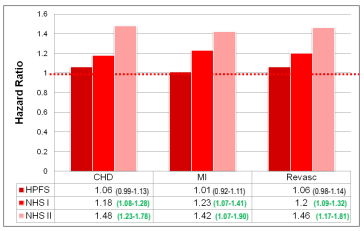
- Risiko für CKD: 3.5%
  - HR vs. Pat. ohne Steine für Entwicklung CKD 3b-5: 1.74 (95% CI: 1.61.-1.88)
- Risiko für ESRD: 0.5%
  - HR vs. Pat. ohne Steine: 2.16 (95% CI: 1.79-2.62)
- Risiko für Verdoppelung des S-Kreatinins: 0.3%
  - HR vs. Pat. ohne Steine: 1.94 (95% CI: 1.56-2.43)

Alexander T et al. *Brit Med J* 2012

6

Auftreten von Nierensteinen geht mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko einher

- 3 Kohortenstudien (USA)
- > 280'000 Patienten
- Männer und Frauen jeder Altersgruppe



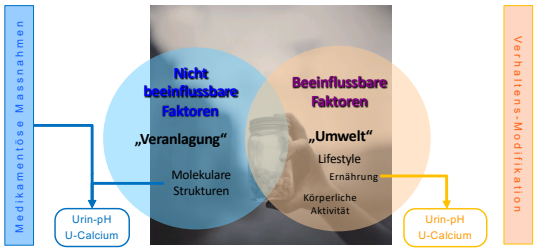
	CHD	MI	Revasc
HPFS	1.06 (0.99-1.13)	1.01 (0.92-1.11)	1.06 (0.98-1.14)
NHS I	1.18 (1.08-1.28)	1.23 (1.07-1.41)	1.2 (1.09-1.32)
NHS II	1.48 (1.23-1.78)	1.42 (1.07-1.90)	1.46 (1.17-1.81)

CHD: chronische Herzinsuffizienz / **MI**: Myokardinfarkt / **Revasc**: koronare Bypass-Operation

Ferraro PM et al. JAMA 2013

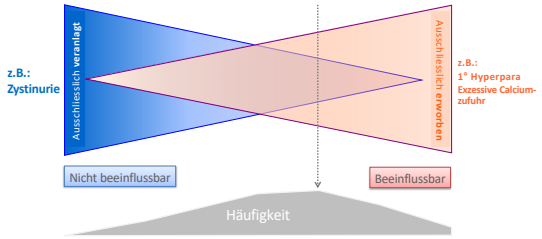
7

Allgemeine Ursachen von Nierensteinen



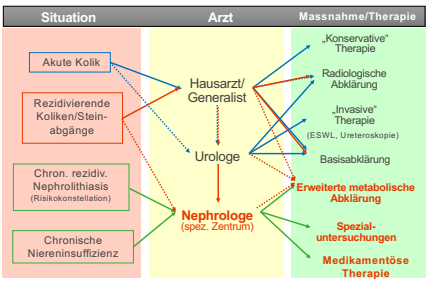
8

Ihr individueller Patient



9

Workup von Steinpatienten: vom Generalisten bis zum Spezialisten

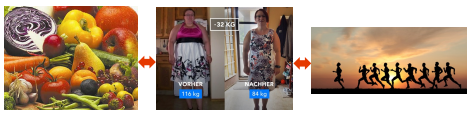


10

Möglichkeiten zur Prophylaxe der Urolithiasis

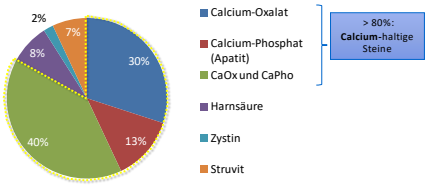
- Medikamentös:

- "Lifestyle":



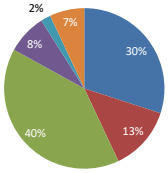
11

Steintypen (Zusammensetzung)



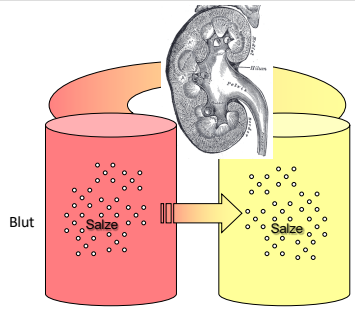
12

Steintypen (Zusammensetzung)

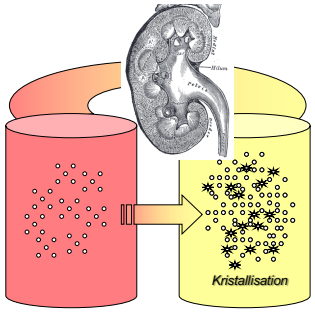


	Ursache:	Medikamente:
Calcium-Oxalat		✓
Calcium-Phosphat (Apatit)	RTA (Renal-tubuläre Azidose)	✓
CaOx und CaPho		(✓)
Harnsäure		
Zystin	Zystinurie (Autosomal-dominant)	✓
Struvit	HWI	(✓)

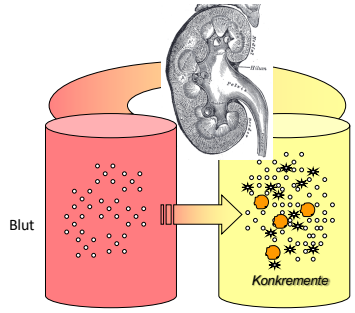
13



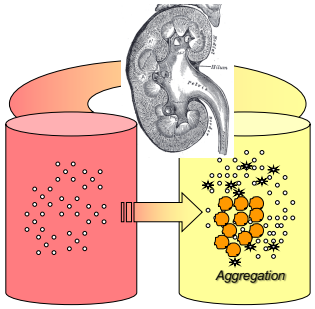
14



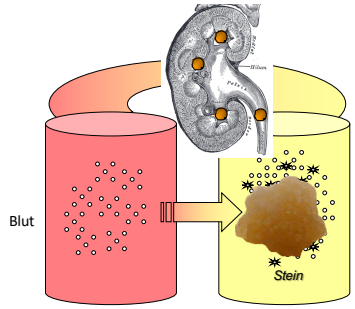
15



16

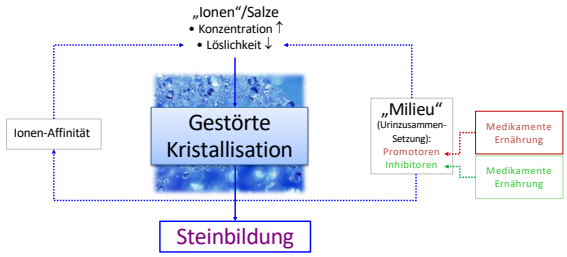


17



18

Prozess der Steinbildung



19

Das Problem ist die Löslichkeit: Affinität

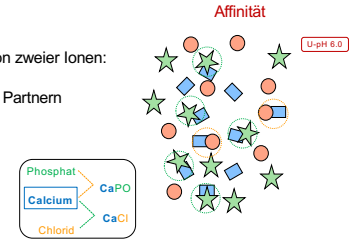
21

Das Problem ist die Löslichkeit: Affinität

Affinität

… ist determiniert durch Interaktion zweier Ionen:

- untereinander
- gegenüber anderen möglichen Partnern
- durch das (Urin-)Milieu



22

Mögliche (andere) Partner für Calcium: pH-abhängig

Table 2 Urinary anions

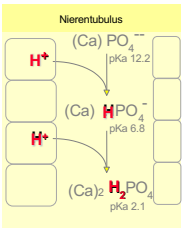
	Anion	pK
U-pH 6.0	Acetate	4.75
	Aceto-acetate	3.8
	β-OH-butyrate	4.7
	Creatinate	4.9
	Citrate	5.6
Ca-	Chloride	~8.0
	Formate	3.8
	Fumarate	3.0
	Glycolate	3.8
	Lactate	3.1
	Oxalate	4.2/1.2
Ca-	Phosphate	12.3/6.8/2.1
	Proprionate	4.9
	Succinate	5.6/4.2
	Sulfate	~3.0
	Urate	5.6

Wenn pH = pK:
→ 50% des Salzes komplexiert

Moe OW and Preisig P, *Curr Op Nephrol*, 2006

23

Löslichkeit ist abhängig vom Protonierungsgrad = pH



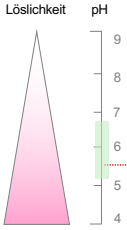


Table 2 Urinary anions

Anion	pK
Chloride	~8.0
Phosphate	12.3/6.8/2.1

CaPHO

CaCl

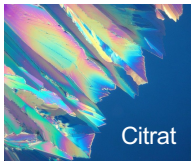
24

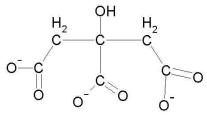
Determinanten des Urin-Milieus

- Promotoren
  - Saurer Urin: Calcium-Oxalat-, Harnsäure- und Zystin-Steine
  - Basischer Urin: Calcium-Phosphat-, Infekt-Steine (Struvit)
  - Kochsalz (NaCl)
- Inhibitoren
  - Saures oder basisches Urin-pH: je nach Steintyp
  - Magnesium, Citrat

25

Wirkung von Citrat als Inhibitor der Steinbildung



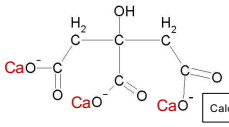


Citrat
(Ausscheidung überschüssiger Basen)

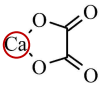
26

Wirkung von Citrat als Inhibitor der Steinbildung

- Erhöhung des Urin-pH
  - Inhibitor von CaOx-, Harnsäure- und Zystinsteinen
- Komplexierung von Calcium im Urin
  - Hohe Affinität zu Calcium
  - Verbesserte Löslichkeit von Calcium



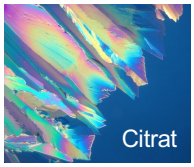
Calcium-Citrat

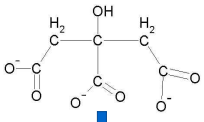


Calcium-Oxalat

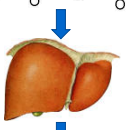
27

Wirkung von Citrat als Inhibitor der Steinbildung





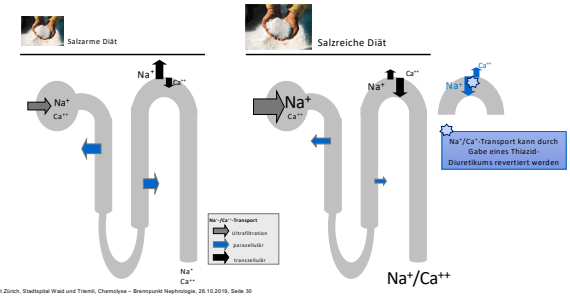
Citrat



= 3 x HCO_3^- → Korrektur der metabolischen Azidose bei RTA

29

Die Bedeutung von Kochsalz als Promotor der Steinbildung



30

Ursachen und Entstehung verschiedener Steintypen

	CaOx	CaPho	Harnsäure	Struvit	Zystin
Ursache	– Hoher Calcium-, Oxalat-Konsum – Tierisches Eiweiss → Säureexkretion ↑ → Saures U-pH	– Hoher Calcium-, Phosphat-Konsum – RTA: gestörte Urinazidifizierung ↓ → Basisches U-pH	– Konsum "kernreicher" Lebensmittel – Diabetes mellitus 2 → Insulinresistenz → U-Ammonium ↓ → U-pH ↓	Harnwegsinfekt mit Harnstoff-spaltenden Bakterien (Urease-Bildner) → Basisches U-pH	– Genetischer Defekt des tubulären Zystintransporters
Promotoren	Tiefes U-pH	Hohes U-pH	Tiefes U-pH	Hohes U-pH	Tiefes U-pH
Inhibitoren	– U-pH > 6.0 – Citrat, Magnesium	U-pH < 7.0	– U-pH > 6.0 – Citrat, Magnesium	U-pH < 6.0	– U-pH > 6.0 – Citrat, Magnesium
Prophylaxe	– CaOx- und Kochsalz-Zufuhr reduzieren – Tierischen-Eiweiss Konsum reduzieren – Vegetarisch essen – Urin alkalinisieren: **K-Citrat** – **Magnesium** – **Thiazid-Diuretikum**	– **K-Citrat** – **Thiazid-Diuretikum**	– Tierischen-Eiweiss Konsum reduzieren – Vegetarisch essen – Urin alkalinisieren: **K-Citrat** – U-Hsre. > 6 mmol/d: → **Allopurinol**	– **Antibiotika** – **L-Lysin**	– Tierischen-Eiweiss Konsum reduzieren – Na- und Methionin-Zufuhr reduzieren – Urin alkalinisieren: **K-Citrat** – **Magnesium**
	Trinkmenge erhöhen				

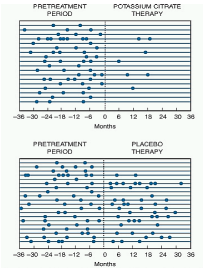
31

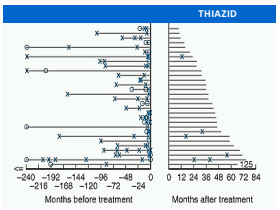
Medikamentöse Therapie/Prophylaxe der Urolithiasis
(nach Präparat, Wirkweise und Indikation)

Wirkweise/Indikation	K-Citrat	Thiazid	Allopurinol	L-Lysin
Urin-Alkalinisierung	+			
Urin-Azidifizierung				+
Ca-Exkretion ↓		+		
Serum-Harnsäure ↓			+	
Indikation/Steintyp	CaOx, Harnsäure, Zystin, (CaPho)	Hypercalciurie/ Ca-Oxalat, -Pho	Hyperurikämie/ Harnsre.steine	Harnwegsinfekt/ Struvit

32

K-Citrat und Thiazid als Nierensteinprophylaxe

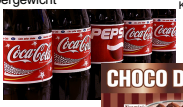




33

Ernährung und Nierensteine

Fehlende Bewegung
Übergewicht



Kalorien

Salz

Tierisches
Eiweiss
= Säure

Calcium

35

36

Lifestyle-Modifikation

- Ausgewogen essen
- Bewegung, Sport
- Gewichtsreduktion
- Viel und regelmässig trinken

37

38