



K. Wilhelm

Department Chirurgie Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

# Citratsalze bei kalziumhaltigen Nierensteinen

## Prävention und Behandlung

### Originalpublikation

Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS (2015) Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10):CD010057

### Übersetzung

#### Hintergrund

Nierensteine betreffen Menschen weltweit und haben auch nach einer Behandlung eine hohe Rezidivrate. Zu Rezidiven kommt es vor allem bei Menschen mit niedrigen Urincitratkonzentrationen. Diese Menschen haben eine höhere Inzidenz von Kalziumphosphat- und Kalziumoxalatsteinen. Eine orale Citrattherapie erhöht die Urincitratkonzentration. Das Citrat bindet Kalzium, verhindert die Kristallisation und reduziert somit die Steinbildung. Trotz des weitverbreiteten Einsatzes der oralen Citrattherapie für die Prävention und Behandlung von Kalziumoxalatsteinen ist die Evidenzlage für die klinische Wirksamkeit bisher unklar.

#### Ziele

Das Ziel dieses Reviews war eine Untersuchung der Wirksamkeit und der unerwünschten Ereignisse von Citratsalzen

zur Behandlung und Prävention kalziumhaltiger Nierensteine.

#### Suchmethodik

Unter Anwendung der für dieses Review relevanten Suchbegriffe wurden mithilfe des Suchkoordinators für klinische Studien das Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register bis 29.7.2015 durchsucht.

#### Auswahlkriterien

Es wurden alle randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) in das Review eingeschlossen, die Wirksamkeit und unerwünschten Ereignisse einer mind. 6 Monate andauernden Therapie mit Citratsalzen für die Behandlung und Prävention kalziumhaltiger Nierensteine bei Erwachsenen untersuchten.

#### Datensammlung und Analyse

Die Einschlussfähigkeit der Studien bewerteten 2 Autoren. Die Daten wurden nach vorher festgelegten Kriterien extrahiert. Die gepoolten Effektschätzer wurden unter Verwendung des *Random Effects Models* berechnet und die Ergebnisse als relatives Risiko (RR) für dichotome Endpunkte und als mittlere Differenz (MD) für kontinuierliche Endpunkte jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

#### Hauptergebnisse

Es wurden 7 Studien mit insgesamt 477 Teilnehmern eingeschlossen, wobei zumeist Oxalatsteine vorlagen. Von den 7 Studien verglichen 3 (247 Teilnehmer) Kalziumcitrat mit Placebo oder keiner Behandlung. 3 Studien (166 Teilnehmer) verglichen Kalzium-Natriumcitrat mit keiner Behandlung. Eine Studie (64 Teilnehmer) verglich Kalzium-Magnesiumcitrat mit Placebo. Insgesamt wurde die Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien als moderat bis schlecht bewertet und es gab ein hohes Risiko für Bias durch „attrition bias“ (d. h. Verlust bei der Nachbeobachtung) in 2 Studien.

Verglichen mit Placebo oder keiner Therapie reduzierte die Citrattherapie die Steingröße signifikant (4 Studien, 160 Teilnehmer: RR 2,35; 95 %-KI 1,36–4,05). Die Bildung neuer Steine war unter Citrattherapie signifikant geringer verglichen mit der Kontrolle (7 Studien, 324 Teilnehmer: RR 0,26; 95 %-KI 0,10–0,68). Der positive Effekt auf die Steingrößenstabilität (gemeint ist eine fehlende Größenzunahme) war ebenso evident (4 Studien, 160 Teilnehmer: RR 1,97; 95 %-KI 1,19–3,26). Unerwünschte Ereignisse wurden in 4 Studien berichtet, wobei hauptsächlich Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt auftraten. Ein Patient berichtete über Ausschlag. Es gab tendenziell mehr unerwünschte gastrointestinale Ereignisse in der Citratgruppe, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (4 Studien, 271 Teilnehmer:

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

RR 2,55; 95 %-KI 0,71–9,16). In der Citrattherapiegruppe kam es verglichen mit der Kontrollgruppe zu signifikant mehr Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (4 Studien, 271 Teilnehmer: RR 4,45; 95 %-KI 1,28–15,50). Die Notwendigkeit für eine erneute Behandlung war unter Citrattherapie verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant niedriger (2 Studien, 157 Teilnehmer: RR 0,22; 95 %-KI 0,06–0,89).

## Schlussfolgerungen der Autoren

Citratsalze verhindern erneute Steinbildung und reduzieren ein weiteres Steinwachstum bei Patienten mit hauptsächlich kalziumhaltigen Steinresiduen. Die Qualität der berichteten Studien bleibt moderat bis schlecht. Für die Beantwortung relevanter Fragen bezüglich der Wirksamkeit von Citratsalzen ist eine gut geplante, statistisch aussagekräftige multizentrische RCT nötig.

## Kommentar

### Einleitung

Nierensteine sind ein weltweit verbreitetes Problem und können bei einer Prävalenz von 4–10 % (je nach Quelle) als Volkskrankheit angesehen werden [1]. Die Therapieoptionen beinhalten neben konservativen Strategien – wie dem Abwarten eines spontanen Steinabgangs – auch interventionelle Maßnahmen wie die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), eine Entfernung mit einer Ureterorenoskopie (URS) oder einer perkutanen Nephrolitholapaxie. In vielen Fällen bilden die Patienten erneut Steine. Innerhalb von 10 Jahren nach einem ersten Steinereignis betrifft dies ca. 50 % der Patienten [2]. Bleiben bei den Interventionen zur Steinentfernung kleine Restfragmente zurück, erhöht sich das Risiko für eine erneute Steinbildung, da die Restfragmente als Kristallisationskerne für eine zunehmende Salzanlagerung dienen [3].

Eine medikamentöse Chemolitholyse mit harnalkalisierenden Substanzen zeigt hohe Erfolgsraten bei Harnsäuresteinen, welche aber lediglich 5–10 % aller Harnsteine darstellen [4]. Bei Verschiebung

des Urin-pHs in alkalische Bereiche lösen sich die urathaltigen Steine auf.

Bei den weitaus häufigeren kalziumhaltigen Steinen (ca. 90 %, v. a. Kalziumoxalatsteine) ist der tatsächliche Nutzen einer medikamentösen Therapie bisher unklar. Bekannt ist, dass eine niedrige Urincitratmenge (<1,7 mmol/d bei Männern, <1,9 mmol/d bei Frauen) ein Risikofaktor für die Ausbildung kalziumhaltiger Steine ist [5, 6]. Die Inzidenz einer Hypocitraturie bei rezidivierenden Steinbildnern beträgt 20–60 % [7]. Allerdings können auch andere Störungen in der Elektrolytzusammensetzung des Urins die Ausbildung einer kalziumhaltigen Urolithiasis befördern, z. B. eine Hyperkalziurie, Hyperurikosurie sowie eine Hyperoxalurie und eine Hypomagnesiurie. Auch bei Hyperkalziurie und Hyperurikosurie wird in den EAU-Leitlinien die Therapie mit Citrat empfohlen [5].

Eine Citratzufuhr über die Nahrung bzw. mit Medikamenten soll u. a. den Urincitratgehalt steigern und somit Kalziumionen aus dem Urin binden. Zudem soll Citrat die Kalziumaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt senken und auch den Knochenumsatz bremsen, sodass insgesamt weniger Kalziumionen zur Zusammenlagerung mit Oxalat zur Verfügung stehen und die Konzentration von Kalziumoxalat unter die Sättigungsgrenze für eine Kristallisation und somit Steinbildung sinkt [8, 9]. Citrat kann in Form verschiedener Präparate bzw. Mischungen oral zugeführt werden, z. B. als Kaliumcitrat oder Natriumcitrat.

Die zugrundeliegende Evidenz ist nun in einem Cochrane-Review kritisch beleuchtet worden [10].

## Das Cochrane-Review

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit [10] wurden randomisierte kontrollierte Studien bis 7/2015 eingeschlossen, die den Nutzen sowie die Nebenwirkungen einer medikamentösen Behandlung bzw. Metaphylaxe von Nierensteinen mit Citratsalzen untersuchten. Neuere Studien zu dem Thema konnten bei einer eigenen Literatursuche 8/2016 nicht gefunden werden.

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten über 16 Jahren, die nach einer interventionellen Nierensteinbehandlung für mindestens 6 Monate mit Citratpräparaten behandelt wurden und initial entweder steinfrei oder noch mit Restkonkrementen belastet waren. Als Vergleichsgruppen waren Versuchsarme mit Placebogabe oder reine Kontrollpatienten zugelassen.

Patienten mit Allergien oder Kontraindikationen für Citratsalze, Schwangere und Kinder sowie Patienten mit einer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden ausgeschlossen.

Die untersuchten primären klinischen Endpunkte waren:

1. die Verminderung der Steingröße bei initial bestehenden Restfragmenten bzw. die Reduktion einer erneuten Steinbildung, gemessen mit Nierenleeraufnahme, i. v.-Pyelogramm oder mit CT nach 6, 12 und 24 Monaten nach Behandlungsbeginn,
2. Größenstabilität der vorhandenen Steine, gemessen mit Nierenleeraufnahme, i. v.-Pyelogramm oder mit CT nach 6, 12 und 24 Monaten nach Behandlungsbeginn.

Sekundäre Endpunkte waren u. a.:

3. Rate erneuter Interventionen während der Nachbeobachtungszeit sowie
4. Nebenwirkungen der Citrattherapie.

Die Literatursuche wurde wie bei Cochrane-Reviews üblich mit einer umfassenden Suchstrategie durchgeführt, sodass das Risiko übersehener Studien als gering einzuschätzen ist. In die endgültige Auswertung wurden 7 Studien (alles RCTs) mit insgesamt 477 Teilnehmern einbezogen, wobei bei 160 Teilnehmern zu Beginn der Behandlung bzw. Studie Restfragmente <5 mm vorlagen. Die anderen Teilnehmer waren initial steinfrei.

Kritisch anzumerken sind die variierenden Einschlusskriterien zwischen den hier eingeschlossenen Studien: Nicht bei allen ist gesichert davon auszugehen, dass tatsächlich nur kalziumhaltige Steine berücksichtigt wurden. Für die Ergebnisauswertung ist dies essenziell,

da eine Kontamination der Studienpopulation mit Harnsäuresteinen eine Verzerrung zum Vorteil der Citrattherapie nach sich zöge: Neben der Wirkung als Kalziumfänger alkalisiert Citrat auch den Urin und löst dadurch Harnsäuresteine auf.

Die Autoren des Cochrane-Reviews bewerten die Qualität der eingeschlossenen Studien selbst als moderat bis schlecht, auch wenn das Biasrisiko insgesamt als niedrig angesehen wurde. Als kritisch wurde insbesondere beurteilt, dass in mehreren der eingeschlossenen Studien einige Patienten aus der Interventionsgruppe mit Citrattherapie vorzeitig aus der Studie ausschieden und somit ein erheblicher „attrition bias“ zu vermuten ist. Das überproportional häufige Ausscheiden von mit Citrat behandelten Patienten wird von den Autoren mit Unverträglichkeiten in Zusammenhang gebracht.

Interessant sind die Ergebnisse dennoch: 4 Studien wiesen für die Citrattherapie eine signifikante Größenreduktion vorhandener Konkremente nach (RR 2,35, 95 %-KI 1,36–4,05), alle 7 eingeschlossenen Studien zeigten eine reduzierte Inzidenz neuer Steine unter Citrattherapie (RR 0,26, 95 %-KI 0,10 bis 0,68).

Die von Studienteilnehmern berichteten Nebenwirkungen waren in erster Linie gastrointestinale Symptome wie Magenschmerzen und Übelkeit, welche tendenziell vermehrt in der Gruppe mit Citrattherapie auftraten. Ein signifikanter Unterschied verglichen mit Placebo- bzw. reinen Kontrollgruppen bestand jedoch nicht.

### Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse des Reviews sind mit Vorsicht zu interpretieren. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist limitiert und die Einschlusskriterien sind sehr heterogen. So bestand die Behandlung nicht bei allen Interventionsgruppen aus den gleichen Citratpräparationen und -dosierungen. Wie so oft bei Studien zur Urolithiasis sind die Kontrolluntersuchungen nicht einheitlich in Bezug auf die Definition der Steinfreiheit bzw. die Zeitpunkte und Art der bildgeben-

den Verfahren. Die Frage, welches der zahlreichen verfügbaren Citratpräparate am wirksamsten ist, lässt sich auch nach dem Review aufgrund von mangelnden Daten nicht beantworten.

Die Nebenwirkungen scheinen nicht signifikant zu sein, dennoch sind weitere Studien zur Wirksamkeit sinnvoll. Um qualitativ hochwertige Evidenz zu schaffen, müsste eine multizentrische Studie mit genau definierten Einschlusskriterien (unter sicherem Ausschluss harnsäurehaltiger Steine) und der Untersuchung verschiedener Citratsalze in Untergruppen durchgeführt werden. Die Nachuntersuchungen müssten nach einem einheitlichem Schema (optimalerweise mit Low-dose CT-Abdomen nativ) erfolgen.

Aktuell sollte bei rezidivierenden Steinbildnern eine umfangreiche metabolische Abklärung erfolgen und der Patient entsprechend der Ergebnisse behandelt werden. Eine generelle Empfehlung für eine Citrattherapie bei kalziumhaltigen Steinen kann aus den Ergebnissen des Cochrane-Reviews nicht abgeleitet werden. Die wichtigste Maßnahme zur Rezidivprophylaxe bleibt auch 2016 eine adäquate Erhöhung der Trinkmenge.

### Korrespondenzadresse

**Dr. K. Wilhelm**

Department Chirurgie Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland  
konrad.wilhelm@uniklinik-freiburg.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Ingrid Töws und Katharina Kunzweiler (beide Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

1. Weitz M, Portz S, Laube GF, Meerpohl JJ, Bassler D. (2016) Surgery versus non-surgical management for unilateral ureteric-pelvic junction obstruction in newborns and infants less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev 14(7):CD010716.

Schwerpunkt: Oncology – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

2. Parker WP, Cheville JC, Frank I, Zaid HB, Lohse CM, Boorjian SA, Leibovich BC, Houston Thompson R. (2016) Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. Eur Urol 7(pii): S0302-2838(16)30242-1.

Schwerpunkt: Oncology – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

## Literatur

1. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N (2015) Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 112(6):83–91
2. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ (1989) The first kidney stone. *Ann Intern Med* 111(12):1006–1009
3. Hein S, Miernik A, Wilhelm K, Schlager D, Schoeb DS, Adams F et al (2016) Endoscopically determined stone clearance predicts disease recurrence within 5 years after retrograde intrarenal surgery. *J Endourol* 30(6):644–649
4. Shekarriz B, Stoller ML (2002) Uric acid nephrolithiasis: Current concepts and controversies. *J Urol* 168(4):1307–1314
5. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A et al (2015) Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol* 67(4):750–763
6. Strohmaier WL, Seilnacht J, Schubert G (2012) Urinary stone formers with hypocitraturia and ‘normal’ urinary pH are at high risk for recurrence. *Urol Int* 88(3):294–297
7. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD (2003) Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol* 169(2):465–469
8. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL (1986) Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1(8489):1056–1058
9. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petrarulo M, Ramello A (2004) Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urol Int* 72(Suppl 1):6–10
10. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS (2015) Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010057

---

Hier steht eine Anzeige.