

# Der Einsatz von Magnesiumkarbonat als prophylaktische Maßnahme beim Kalziumoxalatsteinleiden — erste klinische Ergebnisse\*

Von P. Brundig und H. J. Schneider

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena/DDR

## Zusammenfassung

Bereits seit längerer Zeit werden verschiedene Magnesiumpräparate zur Rezidivprophylaxe des Kalziumoxalatsteinleidens verwendet. 14 Kalzium-Oxalat-Steinpatienten bekamen über 12 Monate Magnesium-Karbonat-Tabletten in einer Dosierung von 3 × 1 Tabletten täglich verabreicht. Jede Tablette enthielt 100 mg Magnesium. Das Präparat zeichnete sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Die Steinfrequenz konnte im Versuchszeitraum gegenüber dem Jahr vor der Therapie signifikant gesenkt werden. Blutparameter (Ca, Mg, Na, K) wurden durch die Magnesiumtherapie nicht beeinflusst. Im Urin stieg die Magnesiumexkretion an, die Oxalsäureausscheidung verminderte sich. Die Anwendung von Magnesium-Karbonat in der Harnsteindispensaire kann empfohlen werden.

## Summary

Various magnesium preparations have been used for several years in the prophylaxis of recurrent calcium oxalate stones. 14 calcium oxalate stone patients have been administered for 12 months 3 tablets of magnesium carbonate per day, each containing 100 mg magnesium. The preparation is well tolerated. Compared to the year before the therapy, the stone frequency in the test period was reduced significantly. Blood parameters (Ca, Mg, Na, K) are not influenced by the magnesium therapy.

Urinary magnesium excretion was increased, oxalic acid excretion reduced. Magnesium carbonate can be recommended for use in the urolith dispensaire.

## Résumé

Déjà depuis longtemps diverses préparations de magnésium sont utilisées pour la prophylaxie de la récurrence de la lithiase par l'oxalate de calcium. 14 patients avec lithiase par l'oxalate de calcium ont reçu pendant 12 mois des comprimés de carbonate de magnésium à la dose de 3 × 1 comprimé par jour. Chaque comprimé contient 100 mg de magnésium. Le produit s'est caractérisé par une très bonne tolérance. La fréquence des calculs a pu être réduite de façon significative dans la période d'essai, par comparaison avec l'année avant le traitement. Les paramètres sanguins (Ca, Mg, Na, K) ne sont pas influencés par la thérapeutique magnésique. Dans l'urine l'excrétion du Mg s'est accrue, celle de l'acide oxalique s'est réduite. L'emploi du carbonate de magnésium peut être conseillé dans les dispensaires pour l'urolithiase.

Seit den wegweisenden Arbeiten von Klempe-  
rer und Trischler [12] und Hammarsten [10] wird

Magnesium zur Rezidivprophylaxe beim Kalzium-Oxalat-Harnsteinleiden angewendet [2, 7, 15]. Der Wirkmechanismus wurde in der Reaktion von Magnesium mit Oxalationen gesehen, aus der sich undissoziierte und besser lösliche Magnesium-Oxalat-Komplexe ergeben [13, 17]. Trotzdem mehrten sich in letzter Zeit Zweifel, sowohl an der Wirksamkeit als auch am Wirkmechanismus der Magnesiumtherapie [3, 21]. Die Zweifel sind darin begründet, daß bisher keine eindeutig verminderte Kristallausscheidung im Urin nachgewiesen werden konnte [11]. Bei bestimmten Kalzium-Magnesium-Relationen zeigte sich außerdem eine Stabilisierung von Weddellitkristallen und sogar ein kristallitvergrößernder Effekt [4, 9].

Gute Ergebnisse bei der Kalzium-Oxalat-Steinprophylaxe konnten mit einer Magnesium-Vitamin B<sub>6</sub>-Kombinationstherapie erreicht werden [1, 16]. Die Depression endogen gebildeter Oxalsäure durch enzymatische Dekarboxylierung muß hierbei als Möglichkeit des Wirkmechanismus in Betracht gezogen werden [6, 18].

Die bisher gewonnenen Teilkenntnisse über die Rolle von Magnesium im Stoffwechselgeschehen ergaben auch Hinweise auf seine Eigenschaft als kompetitiver Resorptionshemmer für exogen zugeführte Kalzium- und Oxalationen [3, 20].

Aufgrund der im Schrifttum niedergelegten Daten ist die Zufuhr von mindestens 300 mg<sup>++</sup> täglich zur Rezidivprophylaxe des Kalziumoxalatsteinleidens notwendig.

Die Magnesium-Therapie zur Rezidivprophylaxe des Kalziumoxalatsteinleidens ist eine Dauertherapie, daher wäre es für den Steinträger günstig, diese Menge von 300 mg in einer Tablette zuzuführen, wenn nicht Magenunverträglichkeiten oder Nachteile bezüglich der Kinetik die Dosis von 2 × 150 mg oder 3 × 100 mg notwendig machen.

Als Magnesiumpräparate werden u. a. Magnesiumoxid, Magnesiumchlorid oder eine Kombination von Magnesium-Adipinat und Magnesium-Nikotinat (Magnesium compositum®) ver-

\*) Die Ergebnisse wurden vorgetragen anlässlich des 3. Internationalen Magnesium Symposiums, Baden-Baden, 22. bis 28. 8. 1981.

abreicht. Das Anliegen dieser Arbeit war es, ein geeignetes Magnesium-Präparat sinnvoll in Qualität und Quantität in der Harnsteindispendaire einzusetzen und durch ein erhöhtes Magnesiumangebot Veränderungen verschiedener Harnparameter bei Kalzium-Oxalat-Steinpatienten zu erreichen.

Bei der Untersuchung sollten vor allem 2 Punkte beachtet werden:

1. Kann durch Magnesiumgaben die aus dem Schrifttum bekannte Wirkung auf die Rezidivrate beim Oxalatsteinleiden erzielt werden?
2. Welche Nebenwirkungen treten auf?

### Material und Methode

14 Patienten (5 Frauen und 9 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren (von 32—60 Jahre) bei Frauen und 47 Jahren (von 27—57 Jahre) bei Männern nahmen Magnesium-Karbonat-Tabletten in einer Dosierung von 3 × 1 Tablette täglich über 12 Monate ein. Jede Tablette enthielt 100 mg Mg<sup>++</sup>. Wegen eines rezidivierenden Oxalatsteinleidens waren die Patienten teilweise schon längere Zeit in der Harnsteindispendaire der Urologischen Univ.-Klinik Jena in Betreuung. Im Versuchszeitraum wurden außer den Magnesium-Karbonat-Tabletten keine weiteren Medikamente eingenommen. Bei keinem Patienten bestand eine klinisch erfaßbare Nierenfunktionseinschränkung.

Vor Versuchsbeginn wurden folgende Blutparameter bestimmt: Natrium, Kalium: flammen-

photometrisch, Flapho (Eppendorf); Kalzium, Magnesium: atomabsorptionsspektralphotometrisch, AAS I (VEB Carl Zeiss Jena); Harnsäure: enzymatisch, Uricaquant (Boehringer).

Gleichzeitig erfolgte im 24-Stunden-Sammelurin die Bestimmung der Ausscheidungswerte von: Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium, Harnsäure (Methoden wie oben), Oxalsäure: kolorimetrisch, modifizierte Methode nach Hodgkinson und Tomaszewski [4], Digitalphotometer (Eppendorf) und Chlorid: potentiometrisch (Radiometer-Copenhagen).

Während des Versuches wurden in jeweils dreimonatlichen Abständen die genannten Blut- und Harnparameter kontrolliert. Außerdem erfolgte die Berechnung des Ca/Mg-Quotienten und die Bestimmung des Urin-pH-Wertes. Die Anzahl der spontanen Steinabgänge (Steinfrequenz) sowie die Zahl der durch Röntgenuntersuchung festgestellten intrarenalen Steine vor Therapiebeginn und nach 12monatiger Magnesiumkarbonatbehandlung wurden gleichfalls in die Versuchsprotokolle eingeordnet.

### Ergebnisse

#### 1. Steinfrequenz

Wesentlichstes Kriterium einer Rezidivprophylaxe beim Harnsteinleiden ist die Vermeidung oder Verminderung von Steinabgängen. Die Steinfrequenz (Steine/Jahr/Patient) konnte im Prüfzeitraum gegenüber dem Jahr vor der Therapie deutlich gesenkt werden, die Differenz ist sig-

Tab. 1: Steinfrequenz und Harnparameter vor und während Magnesiumkarbonattherapie (Ergebnis varianzanalytischer Berechnungen)

Zeit	Steine				Urin							
	Steinfrequ.	Anz. d. Steine	Ca mval/d	Mg mval/d	Na mval/d	K mval/d	HS g/d	Ph g/d	Ox mg/d	Ca/Mg	pH	
vor Therapie	$\bar{x}$	5,2*	3,3	8,7	8,4	193	51	0,62	1,01	61,1	1,0	6,0
	s	7,2	5,4	3,5	1,7	63	16	0,18	0,45	17,0	0,4	0,6
nach 3 Monaten	$\bar{x}$			9,7	9,6	198	52	0,61	0,91	41,9	1,1	
	s			4,1	4,0	47	21	0,20	0,45	13,9	0,6	
nach 6 Monaten	$\bar{x}$			7,0	10,3	200	50	0,79	1,35	49,6	0,8	6,3
	s			3,7	3,8	31	19	0,17	0,82	15,3	0,3	0,9
nach 9 Monaten	$\bar{x}$			8,8	10,9	212	58	0,69	0,99	42,9	1,1	
	s			7,4	4,9	52	20	0,21	0,55	11,9	0,7	
nach 12 Monaten Therapie	$\bar{x}$	1,6*	2,9	8,2	13,0	202	58	0,73	0,98	41,6	0,8	6,2
	s	2,0	5,2	6,6	6,8	94	25	0,34	0,59	15,8	0,5	0,9

\* signifikant

nifikant (Tab. 1). Im Jahr vor Therapiebeginn wurden 5,2 Steine pro Patient ausgeschieden, während der Therapie nur noch 1,6 Steine. Die hohe Steinfrequenz vor Therapiebeginn wird vor allem durch 3 Patienten verursacht, die 17, 25 bzw. 30 Steine pro Jahr ausschieden.

Auch die Anzahl der Steine im Röntgenbild verminderte sich im Therapiezeitraum. Bei keinem Patienten wurden nach der Therapie neugebildete Steine im Urogramm nachgewiesen.

## 2. Harnparameter

Bei den Harnparametern fanden sich Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1). Der pH-Wert und die Kalzium-Ausscheidung veränderten sich nicht. Dagegen stieg die Magnesium-Exkretion von 8,4 auf 13,0 mval/die an und dementsprechend fiel der  $Ca^{++}/Mg^{++}$ -Quotient von 1,0 auf 0,8 ab. Auch die Oxalsäurekonzentration verminderte sich. Nur gering war der Konzentrationsabfall beim Phosphat und ebenso diskret die Erhöhung der  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ - und Harnsäureexkretion.

## 3. Blutparameter

Die untersuchten Blutparameter  $Ca^{++}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  und Harnsäure wurden durch die Magnesium-Therapie nicht beeinflusst (Tab. 2).  $Mg^{++}$  zeigte eine signifikante Erniedrigung von 1,7 mval/l auf 1,5 mval/l am Ende des Versuchszeitraumes.

Tab. 2: Blutparameter vor und während Magnesiumkarbonattherapie

Zeit		Ca mval/l	Mg mval/l	Na mval/l	K mval/l	HS mg/100 ml
vor	$\bar{x}$	4,8	1,7*	140	4,4	5,3
Therapie	s	0,3	0,3	4	0,4	1,5
nach	$\bar{x}$	4,7	1,8	143	4,6	5,4
6 Monaten	s	0,5	0,4	6	0,4	1,7
nach	$\bar{x}$	4,8	1,5*	139	4,5	5,4
12 Monaten	s	0,4	0,3	5	0,3	1,3

\* signifikant

## 4. Nebenwirkungen

Insgesamt wurden die Magnesium-Karbonat-Tabletten sehr gut vertragen. Ein Patient hatte nach Magnesium-Karbonat-Gaben eine starke Flatulenz in den ersten Wochen und ein anderer vermehrtes Aufstoßen im ersten 1/4 Jahr. Bei beiden verloren sich die Beschwerden danach ganz. Inappetenz, Widerwillen gegen die Tablettenein-

nahme, Beeinflussung des Stuhlganges, Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem wurden von den Patienten nicht angegeben.

## Diskussion

Trotz widersprüchlicher Aussagen im Schrifttum über die Rolle des Magnesiums bei der Prophylaxe des Kalzium-Oxalat-Steinleidens wird insgesamt der Magnesiumtherapie eine positive Bilanz zugeschrieben [5, 8, 14, 19].

In Ermangelung wirksamer Medikamente spielen Magnesium-Präparate nach wie vor eine Rolle in der Rezidivprophylaxe von Kalzium-Oxalat-Harnsteinen.

Allerdings sollte eine Tagesdosis von 300 mg  $Mg^{++}$  gegeben werden. Es gibt verschiedene Magnesium-Fertigpräparate und Apothekenzubereitungen.

Bei einer Dosierung von  $3 \times 1$  Tablette Magnesiumkarbonat über 12 Monate war die Verträglichkeit gut, nur bei 2 Patienten traten vorübergehende Nebenwirkungen auf.

Überzeugend war die reduzierte Steinfrequenz, die wahrscheinlich auf die erhöhte Harnmagnesiumkonzentration und ein daraus resultierendes verbessertes  $Ca^{++}/Mg^{++}$ -Verhältnis zurückzuführen ist. Unterstützend kommt dazu eine nach Therapie geringere Harnoxalsäureexkretion.

Ohne auswertbares Ergebnis blieb die Betrachtung der einzelnen Blutserumparameter während des Versuches. Sie spiegelten keinen Einfluß der Magnesiumkarbonattherapie in den einzelnen Werten wider.

Von seiten der Verträglichkeit und der Wirksamkeit kann Magnesiumkarbonat in der Rezidivprophylaxe der Kalziumoxalat-Urolithiasis verwendet werden.

## Literatur

- [1] Andrus, G. S., Gernhoff, S. N., Faragulla, F. F., Prien, E. L.: Production of calcium oxalate renal calculi in vitamine B<sub>6</sub> deficient rats. Study of the influence of urine pH. Lab. Invest. **9** (1960) 7.
- [2] Baumann, J. M., Rutishauser, G.: Neuere Gesichtspunkte in der Prophylaxe kalziumhaltiger Harnsteine. Praxis (Bern) **55** (1966) 1414.
- [3] Berg, W., Schneider, H.-J., Vogel, E.: Die Oxalatausscheidung im Harn bei oraler Oxalsäure- und Magnesiumzufuhr. Dtsch.Z.Verdaul.- u. Stoffwechselkr. **35** (1975) 241.
- [4] Berg, W., Gutsche, B., Schäfer, F., Klinger, G., Hesse, A.: Oxalsäurebestimmung im Harn und ihre klinische Bedeutung. 12. Kongreß der Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumstechnik. Kongreßbericht II, 1978, p. 30.

- [5] *Borden, T. A., Lyon, E. S.*: The effects of magnesium and pH on experimental calcium oxalate stone disease. *Invest. Urol.* **6** (1969) 412.
- [6] *Brundig, P., Berg, W., Schneider H.-J.*: The influence of magnesium chloride on blood and urin parameters in calcium oxalate stone patients. *Europ. Urol.* **7** (1981) 97.
- [7] *Budevski, G., Tabanska, T.*: Unsere Erfahrungen mit der Prophylaxe der postoperativen Rezidive bei Oxalatsteinen. II. Jenaer Harnsteinsymp. Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1972, p. 195.
- [8] *Danielson, G.*: Prophylaktischer Einsatz von Thiaziden, Magnesium und Zellulosephosphate. In: *Gasser und Vahlensieck*, Pathogenese und Klinik der Harnsteine vol. VII, p. 391 (Steinkopff, Darmstadt, 1979).
- [9] *Desmars, J. F., Tawashi, R.*: Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. *Biochimica et biophysica acta* **313** (1973) 256.
- [10] *Hammarsten, G.*: On calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the occurrence of oxaluria. *C. R. Lab. Carlsberg, Ser.chim.* **17** (1929) 1.
- [11] *Joost, H., Partscheller, F.*: Magnesiumtherapie bei Rezidivsteinträgern, Kurzeitergebnisse. In: *Gasser und Vahlensieck*, Pathogenese und Klinik der Harnsteine, vol. VI, p. 327 (Steinkopff, Darmstadt 1978).
- [12] *Klemperer, G., Trischler, F.*: Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. *Z. Klin.Med.* **44** (1902) 337.
- [13] *Knappwost, A., Matouschek, E.*: Experimentelle Untersuchungen zur Löslichkeitsbeeinflussung mineralischer Harn-Konkremente. *Uro. int.* **28** (1973) 9.
- [14] *Ljunggren, E.*: Die prophylaktische Behandlung von Oxalatsteinen. *Zschr. Urol.* **58** (1965) 507.
- [15] *Melnick, I., Landes, R. R., Hoffmann, A. A., Burch, J. F.*: Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. *J. Urol.* **105** (1971) 119.
- [16] *Prien, E. L., Gershoff, St. F.*: Magnesiumoxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J. Urol.* **112** (1974) 509.
- [17] *Raabflaub, J.*: Komplexchemische Grundlagen der Harnsteingenes. *Helv. med. Acta* **30** (1963) 724.
- [18] *Schneider, H.-J., Hesse, A., Berg, W., Kirsten, J., Nickel, H.*: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Magnesium und Vitamin B<sub>6</sub> auf die Kalziumoxalatnephrolithiasis. *Zschr. Urol.* **70** (1977) 419.
- [19] *Schneider, H.-J., Hesse, A., Hensel, K., Unger, G., Berg, W.*: Einfluß der Nahrung auf die Zusammensetzung von Fremdkörpersteinen im Tierexperiment. II.: Kalziumoxalat und Magnesiumtherapie. *Zschr. Urol.* **68** (1975) 1.
- [20] *Simon, K. H.*: Magnesium, Physiologie, Pharmakologie, Klinik. 2. erw. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. Stuttgart 1967, p. 12.
- [21] *Takasaki, E., Shimano, E.*: The urinary excretion of Oxalic acid and magnesium in oxalate urolithiasis. *Invest. Urol.* **5** (1967) 303.
- (Anschrift des Verfassers: Dr. med. P. Brundig, Urologische Klinik der Friedrich-Schiller-Universität, 6900 Jena/DDR, Lessingstraße 1)