



Alpha-Blocker zur medikamentösen Expulsionstherapie für Harnleitersteine

Originalpublikation

Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Gbbeeor DE, Lcko MT (2014) Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD000589

Übersetzung

von A. Miernik und S. Schmidt

Hintergrund

Harnsteinleiden ist einer der häufigsten Gründe für Patienten, eine urologische Praxis aufzusuchen. Die Erkrankung betrifft etwa 5–10 % der Bevölkerung. Die jährlichen Kosten für die Versorgung von Urolithiasisfällen haben im Laufe der Jahre stark zugenommen. Die meisten Patienten mit Harnleiterkoliken oder anderen Symptomen benötigen ärztliche Versorgung. Steingröße und -lokalisation sind wichtige Prädiktoren für den Steinabgang. In den meisten Fällen ist die medikamentöse Expulsionstherapie eine geeignete Behandlungsmethode. Die meisten Studien zu diesem Thema wurden mit Alpha-Blockern durchgeführt. Alpha-Blocker können den intraureteralen Druck verringern und dadurch die Durchflussskapazität erhöhen, was den Steinabgang beschleunigen könnte. Ein schnellerer Steinabgang verringert die

Komplikationsrate sowie die Notwendigkeit für invasive Eingriffe und senkt evtl. die Gesundheitskosten. Eine Studie über die Wirksamkeit von Alpha-Blockern als medikamentöse Expulsionstherapie zur Behandlung von Harnleitersteinleiden ist daher gerechtfertigt.

Ziele

Dieses Review zielt darauf ab, die folgende Frage zu beantworten: Hat die medikamentöse Behandlung mit Alpha-Blockern im Vergleich zu anderen Pharmakotherapieoptionen oder Placebo Auswirkungen (bildgebend kontrolliert) auf die Steinfreiheitsrate bei symptomatischen adulten Patienten mit Harnleiterstein von < 10 mm? Andere klinisch relevanten Endpunkte, wie Zeit bis zum Steinabgang, Krankenhausaufenthalt, Schmerzen, Schmerzmittelverbrauch und unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls untersucht.

Suchmethoden

Wir durchsuchten das *Cochrane Renal-Group Specialised Register* bis 9. Juli 2012 mit Hilfe des *Trials-Search*-Koordinators hinsichtlich relevanter Suchbegriffe zu dem o. g. Thema. Das Register beinhaltet Studien, welche durch speziell entwickelte Suchstrategien, entworfen für CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, manuelle Suche von Konferenzbeiträgen sowie dem Durchsuchen der „International Clinical Trials Registry Platform“

(ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Suchen in *ClinicalTrials.gov* identifiziert wurden.

Einschlusskriterien

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, welche Alpha-Blocker mit anderen Pharmakotherapieoptionen oder Placebo für den Steinabgang bei adulten Patienten mit Harnleitersteinleiden miteinander verglichen.

Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren bewerteten unabhängig voneinander die Studienqualität und extrahierten Daten. Die gepoolten Effektschätzer wurden unter Verwendung des „random-effects model“ berechnet und die Ergebnisse wurden als Risikoverhältnis (RR) und 95 %-Konfidenzintervall (KI) für dichotome Endpunkte sowie als Mittelwertdifferenz (MD) und 95 %-KI für kontinuierliche Endpunkte berichtet. Der „reporting bias“ wurde mit „funnel plots“ untersucht. Subgruppenanalysen wurden verwendet, um mögliche Quellen der Heterogenität zu untersuchen. In der Sensitivitätsanalyse wurden Studien mit schlechter methodischer Qualität ausgeschlossen.

Hauptergebnisse

Zweiunddreißig Studien (5864 Teilnehmer) wurden eingeschlossen. In der Al-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

pha-Blocker-Gruppe waren die Steinfreiheitsraten im Vergleich zur Standardtherapie signifikant höher (RR 1,48; 95 %-KI 1,33 bis 1,64). Der Steinabgang war mit 2,91 Tagen kürzer unter Verwendung von Alpha-Blockern (MD -2,91; 95 %-KI -4,00 bis -1,81). Die Verwendung von Alpha-Blockern reduzierte die Anzahl der Schmerzepisoden (MD -0,48; 95 %-KI -0,94 bis -0,01), die Notwendigkeit der Schmerzmedikation (Diclofenac, MD -38,17 mg; 95 %-KI -74,93 bis -1,41) und Krankenhauseinweisung (RR 0,35; 95 %-KI 0,13 bis 0,97). Im Vergleich zur Standardtherapie (RR 2,74; 95 %-KI 1,38 bis 5,45) oder Placebo (RR 2,73; 95 %-KI 1,50 bis 4,96) traten bei Patienten unter Alpha-Blocker-Therapie häufiger unerwünschte Wirkungen auf. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren nicht schwerwiegend und führten nicht zum Abbruch der Therapie. Mehrere Studien berichteten keine unerwünschten Wirkungen, weder in der Behandlungs- noch in der Kontrollgruppe.

In 7 von 32 Studien waren Patienten und Ärzte verblindet. In den anderen Studien wurde die Verblindung im Methodenteil nicht beschrieben oder fand nicht statt. Zwei Studien beschrieben unvollständige Daten, und nur eine Studie zeigte eine relativ hohe Zahl von Patienten, die aus der Studie ausstiegen. Diese Aspekte schränken die methodische Stärke der gefundenen Evidenz ein.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Verwendung von Alpha-Blockern bei Patienten mit Harnleitersteinen führt zu einer höheren Steinfreiheitsrate und einer kürzeren Zeit bis zum Steinabgang. Daher sollten Alpha-Blocker im Rahmen von medikamentösen Expulsionstherapien als eine der primären Behandlungsmodalitäten angeboten werden.

Kommentar

von A. Miernik

Gesetze von heute sind Häresien von morgen

Das Harnsteinleiden gehört zu den wichtigsten und häufigsten Erkrankungen der Menschheit. Der finanzielle Auf-

wand für die Behandlung ist mit den Ausgaben für die Therapie des Prostatakarzinoms in Gesundheitssystemen entwickelter Länder vergleichbar. Berechtigterweise stellt daher auch die konservative Therapie von Harnsteinen eine wichtige Option der klinischen Versorgung dar.

Die medikamentöse Expulsionstherapie gehört seit mehr als 10 Jahren zur etablierten Behandlungsstrategie spontan abgangsfähiger Harnleiterkonkrementen. Neben einem Kalziumkanalblocker kommen diverse Alpha-Blocker zur Anwendung. Der klinische Einsatz basiert auf der Annahme, dass diese Substanzen die Muskelspannung der Harnleiterwand reduzieren sowie die Durchflusskapazität des Ureters für Urin erhöhen. Dadurch erhofft man sich einen beschleunigten spontanen Konkrementabgang. Präparate aus der Alpha-Blocker-Gruppe werden daher weit verbreitet zur konservativen Therapie angewandt. Darüber hinaus wurden die meisten existierenden Studien einschließlich vieler randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) mit diesen Substanzen durchgeführt. Deren Wirksamkeit wurde im Rahmen mehrerer prospektiv randomisierter Untersuchungen evaluiert. Campschoer et al. [1] objektivierten erstmalig in einem systematischen Cochrane Review: „Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones“ die klinischen Ergebnisse einer Intervention mit Alpha-Blockern in der konservativen Behandlung von Uretersteinen.

Die Arbeitsgruppe widmete sich der Frage, ob der klinische Einsatz der Alpha-Blocker zu besseren Ergebnissen im Vergleich mit anderen Substanzen (Kalziumkanalblocker) oder mit Gruppen ohne derartige Therapie (Placebo) führt. 32 Studien mit insgesamt 5864 Patienten konnten in die als eine Metaanalyse angelegte Auswertung eingeschlossen werden.

Nach Homogenisierung und Vergleich der Daten konnten die Autoren feststellen, dass der Einsatz von Alpha-Blockern bei ≤ 10 mm Harnleitersteinen zu höheren Steinfreiheitsraten ohne operative Intervention und kürzeren Wartezeiten bis zum Konkrementabgang führt. Aus diesen Gründen wurde auch die Empfehlung für deren klini-

schen Einsatz basierend auf einer soliden Evidenzlage ausgesprochen.

Kritische Analyse

Der Einsatz von Alpha-Blockern in der Therapie von Uretersteinen hat zunächst eine fundierte wissenschaftliche Grundlage. Insgesamt wurden 32 RCTs und Quasi-RCTs zu diesem Thema identifiziert. Sieben davon waren sogar doppelt verblindete Untersuchungen. Eine genaue Betrachtung der Daten lässt jedoch einige Fragen aufkommen, die kritisch diskutiert werden müssen. Die meisten Patienten wurden beim Vorliegen eines distalen Konkrements im Harnleiter behandelt, daher erreicht die Metaanalyse keine ausreichende Power, um eine Empfehlung bezüglich Fragmente im proximalen und mittleren Ureter auszusprechen. Auch die Evaluation des Schmerzempfindens unter der Therapie ist sehr heterogen. Daher können hier ebenfalls keine auf objektiven Schmerzskaalen aufbauenden Schlussfolgerungen getroffen werden.

Die Arbeiten wurden hinsichtlich der Fehleranfälligkeit untersucht und in verschiedenen Profilgruppen betrachtet. Die Einschlusskriterien wurden in den meisten Studien gar nicht beschrieben, daher kann hier keine qualitätsbezogene Aussage gemacht werden. Nur in 7 von 32 Studien wurden Patienten und Behandler verblindet. In den anderen Arbeiten gibt es dazu unzureichende Angaben. Die meisten RCTs (28/32) wurden monozentrisch und unter Einschluss von relativ kleinen Patientenkollektiven durchgeführt. Nur eine einzige Studie wies relativ hohe Zahlen von Patienten auf, die im Laufe der Erfassung aus dem Beobachtungsprotokoll ausgeschieden waren (Unverträglichkeit des Präparats, Wechsel in ein anderes Behandlungszentrum, Abbruch und vorzeitige operative Behandlung etc.). Die anderen Arbeiten beschäftigen sich nur eingeschränkt mit dem Aspekt.

Eine Quantität ruht auf der Fläche – eine Qualität steigt in die Höhe (Theodor Töche-Mittler [1837–1907], deutscher Historiker und Verleger).

Nahezu jede Diskussion über medizinische Behandlungsverfahren führt frü-

her oder später zur Frage nach der Evidenzlage. In der Folge kommt meistens der Wunsch nach prospektiv randomisierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Untersuchungen an großen und möglichst homogen angelegten Kohorten auf. Optimalerweise sollten die Studien zudem noch wiederholt durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu sichern und die Robustheit des Studiendesigns zu bestätigen. Nur so könne man dem Patienten das Maximum an Qualität und Effizienz der Therapie anbieten. Diese gut nachvollziehbare Anforderung wird dann rasch mit der Versorgungsrealität der alltäglichen Praxis konfrontiert. Der immense technische Fortschritt, hoch heterogene Patientenkollektive, die Verfügbarkeit, Umsetzbarkeit und Finanzierung der Behandlung relativieren schnell die Grundregel der evidenzbasierten Medizin.

Pickard et al. haben im Juli 2015 mit der Studie „Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial“ um Aufsehen und Diskussionen in der Urologie gesorgt [2]. Die Autoren haben eine höchst qualitative Untersuchung vorgestellt, bei der Tamsulosin, Nifedipin und Placebo in der konservativen Behandlung von Harnleitersteinen ≤ 10 mm eingesetzt wurden. Als Ausgangspunkt wurden zwei große Metaanalysen genommen und die Daten auf deren methodische Qualität hin evaluiert [1, 3]. Bereits unter Verwendung einfacher statistischer Messinstrumente konnte nachgewiesen werden, dass lediglich qualitativ schlechte bis moderate Studien für die Auswertungen herangezogen worden waren. Aufgrund dieser Tatsache wurde durch die Studiengruppe eine neue prospektiv randomisierte, multizentrische und placebokontrollierte Untersuchung mit insgesamt 1167 Teilnehmern aufgelegt. Die Datenauswertung förderte ein unerwartetes Ergebnis zu Tage. Weder der Alpha-Blocker Tamsulosin noch der Kalziumkanalblocker Nifedipin konnten die Häufigkeit einer interventionellen Behandlung von Harnleitersteinen ≤ 10 mm im Vergleich zu Placebo im 4-wöchigen Beobachtungszeitraum senken. Darüber hinaus wurden auch keine weiteren bis dato angenommenen positi-

ven Wirkungseffekte dieser Substanzen, wie Schmerzreduktion, Beschleunigung des Spontanabgangs sowie Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten bewiesen.

Die Geschichte der Alpha- und Kalziumkanalblocker in der Behandlung von Harnleitersteinen lässt erkennen, dass es sich immer lohnt, nach hochwertigen Therapieevaluationen in der Medizin zu streben. Der mögliche Wegfall dieser Substanzen aus der täglichen Versorgungspraxis der Urolithiasispatienten wird nicht nur eine wichtige sozioökonomische Auswirkung im Gesundheitssystem haben, sondern auch neue Impulse für Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zur konservativen Behandlung von Harnsteinen setzen.

Fazit für die Praxis

- Bis zur Veröffentlichung der Studie von Pickard et al. [2] waren Alpha- und Kalziumkanalblocker eine interessante medikamentöse Behandlungsoption von spontanabgangsfähigen Harnleitersteinen bei Patienten, bei denen keine absolute Indikation zur sofortigen operativen Intervention vorlag. Dafür sprach die zwar methodisch limitierte, aber damals bestverfügbare und mit mehreren RCTs bestätigte Evidenz. Die derzeit bestehende Datenlage widerspricht jedoch dieser Aussage. Daraus folgend sollten Alpha- und Kalziumkanalblocker in der konservativen Behandlung von Harnleitersteinen nicht zum routinemäßigen Einsatz kommen.
- Die klinische Entscheidung sollte generell immer auf den bestverfügbaren Evidenzgrundlagen aufbauen. Erschwerend kommt hinzu, dass deren Qualität oft limitiert ist.
- Auch hochrangige Entscheidungshilfen wie die Leitlinien der Fachgesellschaften oder Review-Arbeiten der Cochrane Collaboration können den neuesten Erkenntnissen nachhängen.
- Im Nachgang hochqualitativer Studien (RCT) können sich etablierte, vermeintlich richtige Behandlungsstrategien rasch ändern.

1. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer. Comparative Effectiveness Review No. 167. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Feb. Report No.:16-EHC001-EF (Review)

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■□□□

2. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, Giuliano F. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol. 2016 Jan 21. pii: S0302-2838(16)00006-3

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■□□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, Deutschland
schmidt@dgu.de

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. univ. A. Miernik

Department Chirurgie Klinik für Urologie,
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland

- nes. Cochrane Database Syst Rev 4:CD008509.
doi:10.1002/14651858.CD008509.pub2
2. Pickard R, Starr K, MacLennan G et al (2015) Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 386(9991):341–349
 3. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U (2009) Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 56(3):455–471

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Miernik und S. Schmidt sind Mitglieder von UroEvidence.

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

Literatur

1. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock M (2014) Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral sto-

Hier steht eine Anzeige.