

Urologe 2017 · 56:1178–1181
 DOI 10.1007/s00120-017-0466-5
 Online publiziert: 21. Juli 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017



Arkadiusz Miernik

Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Versorgung unilateraler Ureterabgangsstenose bei Kindern unter zwei Jahren

Editorial zum Cochrane Review

Originalpublikation

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

Übersetzung

Hintergrund

Die einseitige Ureterabgangsenge („ureteropelvic junction obstruction“, UPJO) ist die häufigste Ursache für eine obstruktive Uropathie und kann zu einer Nierenfunktionsstörung und dem Verlust der Nierenfunktion führen. Der aktuelle diagnostische Ansatz mittels Bildgebung der Nieren kann nicht zuverlässig feststellen, welche Neugeborenen und Kleinkinder jünger als 2 Jahre eine klinisch relevante Erkrankung haben und von einer dauerhaften Nierenschädigung gefährdet sind. Es besteht daher kein Konsens über ein optimales therapeutisches Management der unilateralen UPJO.

Ziele

Ziel dieses Reviews ist die Beurteilung der Auswirkungen von chirurgischen und nicht-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten für Neugeborene und

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

Säuglinge unter 2 Jahren mit einseitiger UPJO.

Suchmethoden

Wir durchsuchten das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL) (Issue 6, 2016), MEDLINE/Ovid- und EMBASE/Ovid-Datenbanken von ihrem Anfang bis zum 13. Juni 2016. Wir durchsuchten ebenfalls die Referenzlisten potenziell relevanter Studien ohne jegliche Sprachbeschränkung. Wir suchten auch nach relevanten registrierten Studien in folgenden Studienregistern: www.clinicaltrials.gov/; [ISRCTN registry\(controlled-trials.com/\)](http://ISRCTNregistry(controlled-trials.com/)); www.trialscentral.org/; apps.who.int/trialsearch/; www.drks.de/; und www.anzctr.org.au/trialSearch.aspx.

Einschlusskriterien

Wir haben randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien ausgewählt, die chirurgische mit nicht-chirurgischen Methoden zur Behandlung von unilateraler UPJO vergleichen.

Datensammlung und Analyse

Zwei Reviewautoren beurteilten die Studien unabhängig voneinander hinsichtlich deren Eignung für den Einschluss und dem Risiko für Bias und extrahierten Daten. Im Falle von Meinungsverschiedenheiten konsultierten sie einen dritten Reviewautor. Die in den beiden eingeschlossenen Studien enthaltenen Daten

waren nicht ausreichend, um eine Metaanalyse durchzuführen.

Hauptergebnisse

Wir fanden nur zwei Studien, die ein hohes Risiko für Bias hatten und die in das Review aufgenommen wurden. Die Gesamtstudienpopulation war klein ($n = 107$ Teilnehmer, jünger als 6 Monate und aus Großbritannien und den USA), und nicht alle vorher festgelegten Endpunkte wurden untersucht. Die berichteten Endpunkte hatten nur kurze Nachbeobachtungszeiträume. Sechs Monate und ein Jahr nach der Therapie konnte kein statistischer Unterschied zwischen der chirurgischen und nicht-chirurgischen Gruppe bezüglich der durchschnittlichen seitentrennten Nierenfunktion festgestellt werden (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Die chirurgische Gruppe zeigte signifikant weniger Obstruktionszeichen im Harntransport als die nicht-chirurgische Gruppe (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Etwa eines von 5 Kindern wechselte von der nicht chirurgischen Gruppe in die chirurgische Gruppe. Die seitentrennte Nierenfunktion nach einer sekundären chirurgischen Intervention wurde mit unterschiedlichen Ergeb-

Abkürzungen

RCT	„randomized controlled trial“ (randomisierte kontrollierte Studie)
UPJO	„ureteric-pelvic junction obstruction“ (Ureterabgangsenge)

nissen beschrieben. Die meisten Patienten erreichten danach Nierenfunktionsparameter wie vor der Verschlechterung. Die Studien lieferten entweder keine oder nur unzureichende Daten über folgende Endpunkte: postoperative Komplikationen, UPJO-assoziierte klinische Symptome, Kosten von Interventionen, Strahlenexposition, Lebensqualität und unerwünschten Wirkungen.

Schlussfolgerungen der Autoren

Wir fanden nur begrenzte Hinweise zur Beurteilung der Nutzen und Schäden der chirurgischen Therapie einseitiger UPJO im Vergleich zu nicht-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten für Neugeborene und Kleinkinder jünger als 2 Jahre. Bei der Mehrheit der Teilnehmer des nicht-chirurgischen Arms kam es zu keiner signifikanten Verschlechterung der seitengetrenten Nierenfunktion. In etwa 20 % dieser Patienten wurde ein sekundärer chirurgischer Eingriff notwendig. Die Nachbeobachtungszeit war zu kurz, um die langfristigen Auswirkungen auf die seitengetrente Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen zu beurteilen. Wir benötigen weitere randomisierte kontrollierte Studien mit ausreichender statistischer Aussagekraft und einer adäquaten Nachbeobachtungszeit, um die optimale Therapie für Neugeborene und Kleinkinder unter 2 Jahren mit einseitiger UPJO zu bestimmen.

Kommentar

Die Ureterabgangsenge (UPJO) ist eine häufige Malformation des menschlichen Harntraktes und manifestiert sich primär im Kindesalter [1]. Grundsätzlich kann die UPJO eine negative Auswirkung auf die Entwicklung und Funktion des Harntraktes haben. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung als eine Urinabflussstörung aus dem Nierenbecken in den Harnleiter. Die Ursache ist meistens eine obstruierende Stenose am Übergang zwischen dem Nierenbeckenkelchsystem und dem Ureter. Die Inzidenz liegt zwischen 0,5–1 pro 1000 Geburten. UPJO ist meistens unilateral. In der Regel wird sie bereits im prä- und neonatalen Screening entdeckt. Die Ursache für die Ent-

stehung einer UPJO ist bisher nicht vollständig geklärt. Es existieren bislang nur experimentelle Tiermodelle. Man unterscheidet eine intramurale, murale und extramurale Ursache. Die murale Ursache ist die häufigste und beruht auf einer pathologischen Muskel- und Kollagenfaserverteilung im proximalen Harnleiter und am Übergang zum Nierenbecken. Intramurale Ursachen sind z. B. Urothelipolypen oder Harnsteine. Zu extramuralen Faktoren gehören z. B. kreuzende Gefäße, Gewebeadhäsionen oder Mündungsanomalien des Harnleiters. In Abhängigkeit vom Schweregrad und Dauer der Obstruktion kann UPJO schwerwiegende Auswirkungen auf die Maturation und Funktion der Niere haben [2, 3].

Die Behandlungsstrategien können chirurgischer oder nicht-chirurgischer Natur sein. Unter den interventionellen Eingriffen zur Behandlung der UPJO werden die offene Ureterabgangsplastik nach Anderson-Hynes, deren laparoskopische Variante [4] mit oder ohne Roboterassistenz sowie ein endoskopisches Vorgehen auf retrogradem oder antegradem Weg als potenzielle Behandlungsformen in der Literatur am häufigsten diskutiert. Sie werden in der Regel unter stationären Bedingungen und in Vollnarkose durchgeführt. Die nicht-chirurgische Therapie mit und ohne Antibiotikaprophylaxe erfordert hingegen eine Reihe von diagnostischen Maßnahmen, die in den Nachsorgeplan des Patienten integriert werden müssen [5].

Ziel der chirurgischen Therapie ist die Beseitigung der anatomischen Obstruktion und Wiederherstellung eines physiologischen Harntransports. Bisher wurde postuliert, dass eine Operation im ersten Lebensjahr zu optimalen Ergebnissen führe. Diese These wurde zunehmend revidiert, da eine UPJO im Wachstumsprozess eine Spontanregression oder -remission erfahren kann. Eine morphologisch vorhandene Ektasie des Nierenbeckens kann ebenso gut ohne funktionellen Einfluss auf die Harntransportphysiologie und Nierenfunktion vorliegen [6].

In Anbetracht dieser Problematik stellt sich die Frage nach einer optimalen Stratifizierungsstrategie für Kinder unter 2 Jahren mit einer klinisch verifi-

zierten, unilateralen UPJO. Die Autoren der Reviewarbeit [6] hatten sich vorgenommen, die hierzu vorliegende Evidenz im Sinne von RCT zu untersuchen. Damit sollte eine bessere Aufklärung der Patientenfamilien ermöglicht und dem Arzt eine solide Evidenzgrundlage für eine optimale Patientenstratifizierung gegeben werden.

Eine umfangreiche Suche in diversen wissenschaftlich-medizinischen Literaturquellen hat 1101 relevante Veröffentlichungen identifiziert. Darunter waren nur zwei Arbeiten, die den Einschlusskriterien für die Erstellung einer systematischen Reviewarbeit entsprachen. Aufgrund von methodischen Schwächen und niedrigen Patientenzahlen konnte keine Metaanalyse aus den Daten erstellt werden. Insgesamt wurden 107 Kinder unter 2 Jahren mit unilateraler UPJO analysiert. Die größte Studie aus dem Jahr 1998 kam aus Großbritannien und umfasste ein Kollektiv von 75 Patienten [8]. Die Patienten waren zwischen 3 und 6 Monaten alt. Die zweite Studie stammte ebenfalls aus dem Jahr 1998 und wurde in den USA durchgeführt. Hier konnten 32 Kinder mit unilateraler UPJ und im Alter unter 6 Monaten eingeschlossen werden [9].

Kritische Analyse

Nach gründlicher Analyse der Arbeiten müssen einige Probleme in Hinblick auf die generelle Anwendbarkeit der Ergebnisse diskutiert werden. Beide Untersuchungen schlossen nur Patienten ein, deren Unterschied in der seitengetrenten Nierenfunktion <40 % war. Darüber hinaus war in beiden Vergleichsarmen die Nierenfunktion im Normbereich. Daher sind die Ergebnisse dieser Studie nur für Kinder aussagekräftig, die zum Zeitpunkt der Diagnose keine signifikante Reduktion der (seitengetrenten) Nierenfunktion haben. Die Nachbeobachtungszeit war sehr kurz, daher müssen Aussagen über eine langfristige Wirksamkeit der Behandlungsmethode mit Vorsicht interpretiert werden. Zudem lässt sich die Patientengruppe mit einer sekundären chirurgischen Intervention aufgrund der sehr geringen Patientenzahl nicht komparativ

analysieren. Keine der Studien befasste sich mit der Ursache der UPJO. Eine Unterscheidung zwischen einer intramuralen, muralen und extramuralen Pathologie wurde nicht gemacht. Daher ist es nicht möglich zu sagen, welche Auswirkung die Ätiologie der UPJO auf die Behandlungsergebnisse hat. Auch wurde innerhalb der Studien keine Spezifizierung der Operationsmethode, die zur Behebung der UPJO gewählt wurde, untersucht. Weitere, klinisch relevante Parameter wie postoperative Komplikationen, Strahlenbelastung, operationsassoziierte Komplikationen etc. wurden nicht thematisiert. Im Schnitt gingen >20 % der Studienpatienten im geplanten Follow-up verloren.

Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass aufgrund der erhobenen Evidenz aus den wenigen hochwertigen RCT noch keine klinischen Empfehlungen bezüglich der Behandlungsstrategie einer unilateralen UPJO für Kinder unter 2 Jahren abgeleitet werden kann. Die methodische Qualität der Arbeiten war unzureichend. Es wurden zahlreiche Qualitätsdefizite im Studiendesign, in der Studiendurchführung und Interpretation der Ergebnisse festgestellt.

Für die tägliche Praxis ist Folgendes wichtig

Eine frühe chirurgische Intervention ist mit der Erhaltung der Nierenfunktion verbunden.

Bei Versagern der nicht-chirurgischen Therapie führt eine sekundäre interventionelle Therapie bei den meisten Kindern zu Nierenfunktionswerten wie vor der Verschlechterung.

Etwa 80 % der Kinder mit einer unilateralen UPJO und zum Diagnosezeitpunkt normwertigen Nierenfunktionswerten können in einem nicht-chirurgischen Setting betreut werden.

Die chirurgische Behandlung ist mit einem bildmorphologisch nachvollziehbaren Rückgang der Nierenektasie vergesellschaftet.

Quantifizierbare Langzeitdaten von methodisch hochwertigen RCT existieren bis dato nicht [7].

Weitere Empfehlungen z. T. ohne eine ausreichende Evidenzgrundlage sind in

den Leitlinien z. B. der Europäischen Gesellschaft für Urologie zu finden [10].

Das präsentierte Cochrane-Review veranschaulicht erneut den Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien in der Kinderurologie. Im Hinblick auf die UPJO müssen eingeschlossene Patientenpopulationen künftig viel genauer beschrieben werden. Hierbei sollte speziell die Ätiologie der UPJO berücksichtigt werden. Zudem müssen bildgebende Verfahren, die im Rahmen der Verlaufskontrollen durchgeführt werden, im Nachsorgeplan standardisiert beschrieben und angewendet werden. Alle supportiven Therapiemaßnahmen wie der Einsatz von Antibiotika zur Infektophylaxe oder die Versorgung mit Harnleiterschienen müssen entsprechend dokumentiert und in Studiendesigns berücksichtigt werden. Eine Analyse von Nebenwirkungen oder klinisch relevanten Belastungen in der nicht-chirurgischen Therapie sollen ausführlich thematisiert werden. Insbesondere die Auswirkung einer wiederholten Strahlenexposition im Sinne einer Kontrollbildgebung, aber auch rezidivierende Harnwegsinfekte oder Steinbildung sind wichtige und diskussionswürdige Aspekte. Hinsichtlich der sog. patientenrelevanten Endpunkte besteht Bedarf an Untersuchungen zur Lebensqualität und Therapiekosten. Trotz der allgemein bekannten Hindernisse aller pädiatrischen Studien, insbesondere im randomisierten Setting, müssen entsprechend lange Follow-up-Zeiträume in künftigen Studien zur Behandlung der UPJO abgebildet werden. Zusammenfassend müssen künftige Untersuchungen die Standards wissenschaftlicher Veröffentlichungen der CONSORT-Gruppe erfüllen.

Die UPJO bleibt ein wichtiges und für den Urologen relevantes Krankheitsbild. Insbesondere in der Behandlung von Kindern müssen höchste Sicherheits- und Qualitätsstandards herangezogen werden. Es ist allgemein bekannt, dass RCT bei pädiatrischen Patienten nur schwer realisierbar sind. Trotzdem müssen langfristig Anstrengungen unternommen werden, diese Patientengruppe in Evidenzgenerierungsprozesse einzubeziehen. Es bleibt zu hoffen, dass die gewünschten Ansätze einer individualisierten

Behandlung auch bei Kindern mit urologischen Erkrankungen umgesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Die unilaterale Ureterabgangsenge ist ein relativ häufiges urologisches Krankheitsbild mit primärer Manifestation im Kindesalter.

Es bestehen chirurgische und nicht-chirurgische Versorgungsstrategien. Die Cochrane Collaboration konnte zwei RCT mit allerdings mangelhafter methodischer Qualität identifizieren, die die chirurgische und nicht-chirurgische Therapie einer unilateralen UPJO bei Kindern unter 2 Jahren vergleichen. Bisher lassen sich aus diesen Daten keine schlüssigen Behandlungsempfehlungen ableiten.

Langfristig sollten Anstrengungen unternommen werden, qualitativ hochwertige RCT in der Kinderurologie und Kinder- und Jugendmedizin zu initiieren und durchzuführen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. A. Miernik, FEBU
Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie,
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg, Deutschland
arkadiusz.miernik@uniklinik-freiburg.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Miernik ist Mitglied von UroEvidence.

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

Literatur

1. Karnak I, Woo LL, Shah SN et al (2008) Prenatally detected ureteropelvic junction obstruction: clinical features and associated urologic abnormalities. *Pediatr Surg Int* 24:395
2. Chen F (2009) Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 24:1621
3. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG et al (2009) Imaging recommendations in paediatric uro-radiology. Minutes of the ESPR uro-radiology task force

-
- session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. *Pediatr Radiol* 39:891
4. Kim S-O, Yu HS, Hwang IS et al (2014) Early pyeloplasty for recovery of parenchymal thickness in children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *Urol Int* 92:473
 5. Herndon C, Kitchens DM (2009) The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Sci World J* 9:400
 6. Williams B, Tareen B, Resnick MI (2007) Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* 8:111
 7. Weitz M, Portz S, Laube GF et al (2016) Surgery versus non-surgical management for unilateral ureteric-pelvic junction obstruction in newborns and infants less than two years of age. *Cochrane Libr*. doi:[10.1002/14651858.cd010716.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd010716.pub2)
 8. Dhillon H (1998) Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. *Br J Urol* 81:39
 9. Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC et al (1998) Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. *J Urol* 159:222
 10. Tekgul S, Riedmiller H, Dogan H (2016) EAU guidelines on pediatric urology 2013. European Association of Urology, Arnhem

Hier steht eine Anzeige.