

Urologe 2019 · 58:1343–1347
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-01056-0>
 Online publiziert: 10. Oktober 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

DGU 



Konrad Wilhelm^{1,2}

¹ Department Chirurgie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Steintherapie bei Kindern: Medikamentöse und chirurgische Ansätze

Originalpublikation

Barreto L, Jung JH, Abdelrahim A, Ahmed M, Dawkins GPC, Kazmierski M (2018) Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 6. Art. No.: CD010784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010784.pub2>

Zusammenfassung

Titel

Medikamentöse und chirurgische Behandlung von Harnsteinen bei Kindern.

Hintergrund

Bei der Urolithiasis bilden sich kristalline Mineralablagerungen (Steine) im Harntrakt. Harnsteine können in jedem Teil des Harntrakts lokalisiert sein. Betroffene Kinder können sich mit Bauchschmerzen, blutigem Urin oder Infektionszeichen präsentieren. Eine radiologische Evaluation wird zur Diagnosebestätigung sowie zur Bestimmung von Steingröße, Lokalisation und Grad der möglichen Obstruktion genutzt.

Ziele

Ziel des Reviews ist die Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen medikamentösen und operativen Methoden zur Behandlung von Harnsteinen in Nieren oder Harnleitern bei Kindern.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

Suchmethodik

Wir durchsuchten das Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) sowie das World Health Organization International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal und ClinicalTrials.gov. Wir durchsuchten Referenzlisten der gefundenen Artikel und führten eine elektronische Suche nach Konferenzbeiträgen aus den Jahren 2012 bis 2017 durch. Die letzte Suche in allen elektronischen Datenbanken fand am 31.12.2017 statt, und es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Auswahlkriterien

Wir schlossen alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Quasi-RCT ein, die Interventionen bei Steinen im oberen Harntrakt bei Kindern untersuchten. Diese beinhalteten Stoßwellenlithotripsie (Stoßwellentherapie), perkutane Nephrolithotripsie, Ureterorenoskopie, offene Chirurgie und die medikamentöse Expulsionstherapie bei Steinen im oberen Harntrakt bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren.

Datensammlung und Analyse

Wir verwendeten standardisierte Methoden nach Cochrane-Leitlinien. Zwei Autoren des Reviews suchten und beurteilten unabhängig voneinander die Studien hinsichtlich ihrer Einschlussfähigkeit und führten die Datenextraktion durch. Die Beurteilung des Risikos für Bias wurde durch drei Autoren unabhängig von-

einander vorgenommen. Zur Datensynthese und -analyse haben wir mit dem Review Manager 5 gearbeitet (The Cochrane Collaboration, London, UK). Wir verwendeten die GRADE-Klassifikation zur Beurteilung der Qualität der Evidenz.

Hauptergebnisse

Wir schlossen 14 Studien mit insgesamt 978 randomisierten Teilnehmern in unseren Review ein und führten 8 Vergleiche durch. Die Studien, die in die meisten Vergleiche eingingen, wiesen in den meisten Domänen ein hohes oder unklares Risiko für Bias auf.

Stoßwellenlithotripsie (SWL) vs. Litholyse bei intrarenalen Steinen: Basierend auf einer Studie (87 Teilnehmer) und durchgehend sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über die Effekte von SWL auf die Steinfreiheitsrate (SFR), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Komplikationen der Behandlung sowie auf die Notwendigkeit von Folgeeingriffen bei Restfragmenten unsicher.

Langsame vs. schnelle SWL bei Nierensteinen: Basierend auf einer Studie (60 Teilnehmer) und durchgehend sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über die Effekte der SWL auf die SFR, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Komplikationen der Behandlung sowie auf die Notwendigkeit von Folgeeingriffen bei Restfragmenten unsicher.

SWL vs. Ureteroskopie mit Holmiumlaser oder pneumatischer Lithotripsie bei Nieren- und distalen Uretersteinen: Basierend auf 3 Studien

(153 Teilnehmer) und durchgehend sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über die Effekte der SWL auf die SFR, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Komplikationen der Behandlung sowie auf die Notwendigkeit von Folgeeingriffen bei Restfragmenten unsicher.

SWL vs. mini-perkutane Nephrolithotripsie bei Nierensteinen: Basierend auf einer Studie (212 Teilnehmer) hat die SWL wahrscheinlich eine niedrigere SFR (relatives Risiko [RR] 0,88, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,80 bis 0,97; moderate Qualität der Evidenz); dies entspricht 113 weniger steinfreien Patienten pro 1000 (189 bis 28 weniger). Bei der SWL scheinen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse seltener zu sein (RR 0,13, 95 %-KI 0,02 bis 0,98; niedrige Qualität der Evidenz); dies entspricht 66 weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Komplikationen pro 1000 (74 bis 2 weniger). Die Raten an Folgeeingriffen könnten bei der SWL höher sein (RR 2,50, 95 %-KI 1,01 bis 6,20; niedrige Qualität der Evidenz); dies entspricht 85 mehr Folgeeingriffen pro 1000 (1 bis 294 mehr).

Perkutane Nephrolithotripsie vs. „tubeless“ perkutane Nephrolithotripsie bei Nierensteinen: Basierend auf einer Studie (23 Teilnehmer) und durchgehend sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über die Effekte der perkutanen Nephrolithotripsie auf die SFR, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Komplikationen der Behandlung sowie auf die Notwendigkeit von Folgeeingriffen bei Restfragmenten unsicher.

Perkutane Nephrolithotripsie vs. „tubeless“ mini-perkutane Nephrolithotripsie bei Nierensteinen: Basierend auf einer Studie (70 Teilnehmer) ist die SFR wahrscheinlich ähnlich (RR 1,03, 95 %-KI 0,93 bis 1,14; moderate Qualität der Evidenz); dies entspricht 28 mehr pro 1000 (66 weniger bis 132 mehr). Wir fanden keine Daten bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Aufgrund sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über die Rate an Folgeeingriffen unsicher.

Alpha-Blocker vs. Placebo mit oder ohne Analgetika bei distalen Ureter-

steinen: Basierend auf 6 Studien (335 Teilnehmer) könnten Alpha-Blocker die SFR erhöhen (RR 1,34, 95 %-KI 1,16 bis 1,54; niedrige Qualität der Evidenz); dies entspricht 199 mehr steinfreien Patienten pro 1000 (94 bis 317 mehr). Aufgrund sehr niedriger Qualität der Evidenz sind wir uns über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Komplikationen sowie Notwendigkeit von Folgeeingriffen unsicher.

Schlussfolgerung der Autoren

Aufgrund der zum großen Teil sehr niedrigen Qualität der Evidenz für die meisten Vergleiche und Endpunkte sind wir uns über die Effekte bei fast allen medikamentösen oder chirurgischen Behandlungsmethoden für die Urolithiasis bei Kindern unsicher. Häufige Gründe für eine Herabstufung der Qualität der Evidenz waren: Limitationen der Studien (Risiko für Bias), Indirektheit und unzureichende Präzision. Diese Belange erschweren es, klinische Schlussfolgerungen zu ziehen. Es ist wichtig, dass Betroffene, Ärzte und Entscheidungsträger sich dieser Limitationen der Evidenz bewusst sind. Es werden dringend Studien von besserer Qualität benötigt, welche die patientenrelevanten Endpunkte bei Kindern mit Urolithiasis erheben, um diese in zukünftige Richtlinien zur Behandlung dieser Erkrankung einfließen zu lassen.

Kommentar

Einleitung

Die Harnsteinerkrankung stellt mit einer Prävalenz von 5–10 % weltweit eine der häufigsten Erkrankungen dar. Aufgrund veränderter Lebensumstände und Ernährungsgewohnheiten sind die Inzidenz und Prävalenz in den letzten Jahren sogar weiter angestiegen. Das Lebenszeitrisiko für das Erleiden mindestens einer Urolithiasisepisode liegt in den Industriestaaten bei rund 10 % [1]. Bei erstmalig Betroffenen besteht eine hohe Rezidivrate von bis zu 50 % [2].

Die Mortalität ist zwar gering, jedoch verdoppelt sich das Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz oder arterielle

Hypertonie bei Personen mit mindestens einer Steinepisode [3].

Auch bei Kindern scheint die Prävalenz anzusteigen. Interessanterweise werden für Länder mit eher geringerem Lebensstandard, wie Pakistan oder Türkei, mit 5–15 % deutlich höhere Werte angegeben als in Ländern mit höheren Einkommen (1–5 %, [4, 5]). Es sind außerdem mehr Mädchen als Jungen betroffen [6].

Die Beschwerden bei an Harnsteinen erkrankten Kindern entsprechen nicht vollständig der typischen Symptomatik beim Erwachsenen. Zirka 50 % der Kinder geben als Hauptsymptom Bauchschmerzen an, 33 % eine Hämaturie und 11 % haben eine Infektion. Insbesondere bei jüngeren Kindern finden sich selten die beim Erwachsenen häufigen kolikartigen Flankenschmerzen mit Ausstrahlung entlang des Harnleiterverlaufs bzw. Unterbauch/Leiste [7]. Häufiger als beim Erwachsenen gelingt ein Steinnachweis rein sonographisch.

Zur Behandlung des Harnsteinleidens beim Kind stehen prinzipiell die gleichen Grundverfahren wie beim Erwachsenen zur Verfügung: medikamentöse Expulsionstherapie (MET), SWL, die perkutane Nephrolithotripsie in verschiedenen Formen, Ureterorenoskopie und in Spezialfällen ggf. laparoskopische oder offene Steinchirurgie. Insbesondere der Stoßwellentherapie ist bei Kindern ein höherer Stellenwert zuzuschreiben [8], da einerseits das Therapieansprechen insgesamt besser ist als bei Erwachsenen und andererseits die z. T. stark miniaturisierten endourologischen Instrumente weniger flächendeckend verbreitet sind.

Das Cochrane Review

Bei der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit von 2018 handelt es sich um eine Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz zur Behandlung der Urolithiasis bei Kindern. Berücksichtigt wurden randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien (also Studien, bei denen die Zuteilung zu einem Studienarm nicht komplett randomisiert ist, sondern durch ein theoretisch vorhersagbares Verfahren, wie alternierende Gruppenzuteilung,

gerades vs. ungerades Geburtsdatum o. ä., erfolgt).

Eingeschlossen wurden Kinder zwischen 0 und 18 Jahren mit durch bildgebende Verfahren (Ausscheidungsurogramm oder CT) gesicherten, behandlungsbedürftigen Steinen im oberen Harntrakt. Studien mit Teilnehmern mit Blasen- oder Harnröhrensteinen, floridem Harnwegsinfekt, Harntraktanomalien, vorbestehendem Reflux, Blasenentleerungsstörung oder Harnleiter- bzw. Harnblasenoperation in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Primäre Endpunkte waren die SFR, definiert als komplette Steinfreiheit oder das Vorhandensein lediglich klinisch insignifikanter Restfragmente <4 mm (wobei diese Bezeichnung in der neueren Literatur nicht mehr gängig ist), Nebenwirkungen bzw. Komplikationen sowie die Notwendigkeit von Folgeeingriffen bei Restkonkrementen. Zudem wurden die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie perioperative Schmerzen erfasst.

Die Literatursuche wurde wie bei Cochrane Reviews üblich mit einer umfassenden systematischen Suchstrategie durchgeführt, sodass das Risiko übersehener Studien als gering einzuschätzen ist. Die letzte Suche für das Review erfolgte im Dezember 2017, neuere verwertbare Studien zu exakt diesem Themenkomplex konnten bei einer eigenen Literatursuche im September 2019 nicht gefunden werden.

In die endgültige Auswertung wurden 14 Studien mit insgesamt 978 Patienten integriert, wobei die Patientenzahlen in den einzelnen Studien zwischen 22 und 221 variierten. Die Studien wurden zwischen 2005 und 2017 publiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 20,3 Monaten und 11 Jahren (insgesamte Altersspanne zwischen 0,5 und 17 Jahren). Die Studien stammen aus der Türkei ($n=2$), Ägypten ($n=7$), Iran ($n=2$), Indien ($n=1$), China ($n=1$) und Italien ($n=1$). Die behandelten Steine in den konservativen Therapiearmen hatten Größen zwischen 2 und 12 mm, in den operativen 5–45 mm.

Aufgrund der spezifischen Studieninterventionen waren für das Cochrane Review letztlich 7 Vergleiche möglich. Über die SFR wurde in allen Studien berichtet,

über Komplikationen jedoch nur in der Hälfte der eingeschlossenen Artikel.

„Risk of bias“ (Verzerrungsrisiko)

Die Zuteilung zu dem jeweiligen Behandlungsarm ist in 6/14 Studien als korrekte Randomisierung beurteilt worden, eine Studie ist quasirandomisiert (nach Cochrane-Kriterien hohes „risk of bias“), bei den restlichen Studien ist die Methodik zur Patientenzuteilung nicht beschrieben (unklares Risiko).

Eine wirkliche Verblindung ist nur bei einer der Studien beschrieben, sodass hier insgesamt ein hohes Verzerrungsrisiko besteht. Andererseits ist insbesondere bei den chirurgischen Behandlungsmethoden eine Verblindung auch nur schwer umzusetzen.

Die Vergleiche

Die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Vergleiche finden sich in der Übersetzung oben und werden aus Platzgründen hier nicht wiederholt:

- SWL vs. Litholyse von intrarenalen Steinen (1 Studie),
- langsame vs. schnelle SWL von Nierensteinen (1 Studie),
- SWL vs. Ureterskopie mit Holmiumlaser oder pneumatischer Lithotripsie von Nieren- und distalen Uretersteinen (3 Studien),
- SWL vs. mini-perkutane Nephrolithotripsie von Nierensteinen (1 Studie),
- perkutane Lithotripsie vs. „tubeless“ perkutane Nephrolithotripsie von Nierensteinen (1 Studie),
- perkutane Nephrolithotripsie vs. „tubeless“ mini-perkutane Nephrolithotripsie von Nierensteinen (1 Studie),
- Alpha-Blocker vs. Placebo mit oder ohne Analgetika bei distalen Uretersteinen (6 Studien).

Ein Blick auf die Anzahl der jeweils vergleichenden Studien zeigt, dass für die meisten Therapiekombinationen keine wirkliche Synthese bzw. Metaanalyse aus mehreren Studien erfolgen kann, da zu meist tatsächlich nur eine einzige Studie aufzufinden war. Aufgrund der stren-

gen Systematik eines Cochrane Reviews folgern die Autoren zudem für nahezu alle Vergleiche, dass die Studienqualität zu gering ist, um belastbare Aussagen hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zu geben. Als gesichert kann gelten, dass die SWL geringere SFR als die Mini-PNL hervorbringt, wobei diesem Vorteil die höheren Komplikationsraten der Mini-PNL entgegenstehen. Des Weiteren ergibt die Alpha-Blockergabe zur Unterstützung eines spontanen Steinabgangs bei distalen Harnleitersteinen wohl einen Vorteil gegenüber der Verabreichung eines Placebos.

Die Autoren haben einen großen Aufwand betrieben, um nach der Dogmatik der Cochrane Collaboration einen umfassenden Überblick über die möglichen Therapien zur Behandlung des kindlichen Harnsteinleidens zu liefern. Dennoch erscheint die Lektüre für den praktizierenden Arzt auf der Suche nach verlässlicher Handlungsanleitung für die Behandlung eines konkreten Falls – vorsichtig ausgedrückt – relativ wenig zielführend.

Was können wir dennoch von dem Review lernen?

1. Der Leser des Reviews erhält einen Überblick über die aktuell verfügbare Literatur zu randomisierten Studien bei der kindlichen Steintherapie.
2. Es wird klar, dass wirklich handfeste Evidenz zu dem Themenkomplex schlichtweg fehlt. Ist schon die Lobby der Urolithiasisforscher im Erwachsenenbereich nicht besonders groß bzw. erfolgreich bei der für gute Studien nötigen Drittmittelinwerbung, so ist sie im pädiatrischen Bereich offensichtlich noch kleiner. Oder die pädiatrische Urolithiasis bietet für die entsprechenden Wissenschaftler kein ausreichendes Renommee, sodass die Motivation für dieses Forschungsfeld fehlt.
3. Insbesondere fällt auf, dass von den eingeschlossenen Studien lediglich eine einzige aus einem westlichen bzw. europäischen Land stammt. Dies kann mit der eingangs beschriebenen höheren Steinprävalenz bei Kindern in den Nicht-Industrielländern zusammenhängen oder eben mit Punkt 2.

4. Vergleiche von verschiedenen Studien zur Steintherapie sind sehr schwer, selbst wenn die eigentliche Studienqualität gut ist. Dies liegt an der wechselhaften Berichtsqualität insbesondere von Ergebnissen und insbesondere von Komplikationen bei Steintherapien bzw. an der uneinheitlichen Definition von Endpunkten. Zur besseren Vergleichbarkeit wären einheitliche Beschreibungen sinnvoll. Entsprechende Vorschläge wurden in der Vergangenheit bereits publiziert [9–11]. Dennoch finden sich in der Literatur sowohl bei älteren Studien wie auch neueren Studien z. T. Definitionen, die nicht miteinander kompatibel sind. Zum Beispiel ist in einigen der in das vorliegende Review eingegangenen Studien die Steinfreiheit als Verbleiben von allenfalls „klinisch insignifikanten Restfragmenten <4 mm“ definiert. Seit einiger Zeit ist jedoch bekannt, dass auch solche Fragmente das Rezidivrisiko erhöhen und Patienten nur mit kompletter Steinfreiheit als steinfrei gelten sollten [12]. Verwenden nun 2 Studien die unterschiedlichen Definitionen, ist schon kein sinnvoller Vergleich mehr möglich. Eine Übersichtsarbeit bzw. Metaanalyse z. B. zur Untersuchung von Blutdruckmedikamenten hat hier weniger Schwierigkeiten, da der Blutdruck überall in mm Hg angegeben wird.
5. Ein häufiges Dilemma insbesondere bei chirurgischen Interventionen entsteht u. a. durch die schwierig aufrecht zu erhaltende Verblindung. Dies führt in der Cochrane-Bewertung sofort zu einer deutlichen Abwertung, auch wenn einige Endpunkte von der Entblindung möglicherweise schwerlich beeinträchtigt wären. Auch z. B. die Nichteinhaltung oder das Nichtberichten sehr formaler Forderungen, die in den Cochrane-Leitlinien definiert sind [13], muss von den Review-Autoren als Beeinträchtigung der Evidenz gewertet werden. Die Abwertung führt dann in vielen Fällen dazu, dass aus den eingeflossenen Studien keine sinnvolle Aussage mehr gezogen werden

kann und die Schlussfolgerung der Autoren stets der Ruf nach zusätzlichen, besseren Studien ist. Dies ist sowohl für die Autoren wie auch für die Leserschaft unbefriedigend.

Hier sollte die Cochrane Collaboration ggf. überdenken, ob die strenge Vorgehensweise wirklich zielführend ist oder doch eine Öffnung hin zur medizinisch-praktischen Realität sinnvoll wäre.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Konrad Wilhelm
 UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
 Martin-Buber-Str. 10, 14163 Berlin, Deutschland
 uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Turney BW, Appleby PN, Reynard JM et al (2014) Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* 29:363–369
2. Romero V, Akpınar H, Assimos DG (2010) Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 12:e86
3. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al (2012) Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 345:e5287
4. Shah AM, Kalmunkar S, Puneekar SV et al (1991) Spectrum of pediatric urolithiasis in western India. *Indian J Pediatr* 58:543–549
5. Elsobky E, Sheir KZ, Madbouly K et al (2000) Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using two second-generation lithotripters. *BJU Int* 86:851–856
6. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ et al (2009) Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology* 74:104–107
7. Santos-Victoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ (1998) Renal stone disease in children. *Clin Pediatr* 37:583–599
8. Brad AB, Ferro M, Vartolomei MD, Tătaru S, Anton-Păduraru DT, Simion C et al (2019) Particularities and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *Urol Int* 6:1–8. <https://doi.org/10.1159/000502101>
9. de la Rosette JJMCH, Opondo D, Daels FPJ et al (2012) Categorisation of complications and

1. Hackman G, et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*. 2019 Jul 17. pii: S0302-2838(19)30525-1
 Fazit: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy is generally well tolerated and prolongs biochemical recurrence-free survival compared with radical prostatectomy alone in patients with positive margins or extracapsular extension.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
 — Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Drost FH, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Jul 17. pii: S0302-2838(19)30513-5
 Fazit: Magnetic Resonance Imaging pathway had the most favourable outcome in significant and insignificant prostate cancer detection compared with systematic biopsy. The certainty in our findings was reduced by study limitations.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
 — Ist das neu?: ■■■■■■□□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

-
- validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 62:246–255
10. Opondo D, Gravas S, Joyce A et al (2014) Standardization of patient outcomes reporting in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 28:767–774
 11. Voilette PD, Denstedt JD (2014) Standardizing the reporting of percutaneous nephrolithotomy complications. *Indian J Urol* 30:84–91
 12. Hein S, Miernik A, Wilhelm K et al (2016) Clinical significance of residual fragments in 2015: impact, detection, and how to avoid them. *World J Urol* 34:771–778
 13. Cochrane (2017) Cochrane handbook for Systematic Reviews of interventions. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Zugegriffen: 7. Sept. 2017

Hier steht eine Anzeige.

