

K. Wilhelm^{1,2}¹ Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Forcierte Diurese bei akuter Nierenkolik

Originalpublikation

Worster AS, Bhanich Supapol W (2012) Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev* 15(2) CD004926

Übersetzung

Hintergrund

Eine akute Nierenkolik ist meistens mit starken und lähmenden Schmerzen verbunden. Theoretisch könnten die Steinpassage durch eine Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens durch die betroffene Niere beschleunigt und die Symptome somit rascher verbessert werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen, wie der Gabe großer Volumina intravenöser (i. v.) oder oraler Flüssigkeit und Diuretika zur Beschleunigung der Steinpassage, ist jedoch unklar.

Ziel

Ziel war es, den Nutzen und die Schäden einer diuretischen sowie oralen bzw. i. v.-Hochvolumentherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit unkomplizierter Ureterkolik zu untersuchen.

Suchmethodik

Wir durchsuchten das „Cochrane Renal Group's Specialised Register“ (3. Januar

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

2012) sowie das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL The Cochrane Library), Medline (ab 1966), EMBASE (ab 1980) und händisch die Referenzlisten nephrologischer und urologischer Bücher, Übersichtsartikel, relevanter Studien und Abstracts nephrologischer wissenschaftlicher Konferenzen.

Auswahlkriterien

Eingeschlossen wurden alle randomisierten und quasi-randomisierten kontrollierten Studien (RCT, einschließlich der ersten Phase randomisierter „Crossover-Studien“), welche die Wirkung von Diuretika oder i. v.- bzw. oraler Hochvolumentherapie in der Behandlung unkomplizierter akuter Nierenkoliken bei Erwachsenen untersuchten, die sich das erste Mal im Rahmen der Koliikepisode in einer Notaufnahme vorstellten.

Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren untersuchten unabhängig voneinander die Studienqualität und extrahierten die Daten. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des Random-effekts-Modells für mehrere Studien des gleichen Endpunkts durchgeführt, ansonsten wurde das Fixed-effekts-Modell benutzt. Die Ergebnisse wurden als relatives Risiko (RR) für dichotome Endpunkte und als mittlere Differenz (MD) für kontinuierliche Endpunkte jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Hauptergebnisse

Zwei Studien (mit 118 Teilnehmern) untersuchten die Assoziation von intensiver Hydratation mit den Endpunkten zu Ureterkoliken. Es gab keinen signifikanten Unterschied für Schmerzen nach 6 h (1 Studie, 60 Teilnehmer: RR 1,06, 95 %-KI 0,71–1,57), interventionelle Stein Entfernung (1 Studie, 60 Teilnehmer: RR 1,20, 95 %-KI 0,41–3,51) oder Manipulation durch Zystoskopie (1 Studie, 60 Teilnehmer: RR 0,67, 95 %-KI 0,21–2,13) beim Vergleich zweier Gruppen ohne Flüssigkeitsgabe in 6 h vs. 3 l i. v.-Flüssigkeitsgabe über 6 h.

Es gab keinen Unterschied für die Steinfreiheit (1 Studie mit 43 Teilnehmern: RR 1,38, 95 %-KI 0,50–3,84), stündliche Schmerzerfassung oder den Schmerzmittelbedarf ($p > 0,05$ für alle Vergleiche) beim Vergleich zweier Gruppen mit forcierter i. v.-Hydratation mit 2 l über 4 h vs. minimale i. v.-Hydratation mit 20 ml/h.

In einer Studie wurden keine Details berichtet, die eine Bewertung des Risikos für Bias erlauben würden. In der zweiten Studie wurde die Methode zur Randomisierung bzw. Zuordnung nicht mitgeteilt (Selektionsbias unklar), es wurde aber berichtet, dass die Patienten gegenüber der Therapie verblindet waren (niedriges Risiko für Bias). Schmerzmittel wurden entsprechend vorher festgelegten Schmerzkriterien verabreicht (niedriges Risiko für Bias) und die Untersuchung der Steinpassage war vermutlich nicht durch das Wissen um die Gruppenzuteilung ver-

zerrt (niedriges Risiko für Bias). Allerdings ist in der zweiten Studie ein hoher Prozentsatz an Teilnehmern nach der Randomisierung ausgeschlossen worden (26 %, hohes Risiko für Bias). Es war uns unmöglich, andere Domänen des Risikos für Bias zu beurteilen.

Schlussfolgerung der Autoren

Wir fanden in der Literatur keine verlässliche Evidenz zum Einsatz einer diuretischen oder hochvolumigen Flüssigkeitstherapie bei Personen mit akuter Ureterkolik. Angesichts des potentiellen positiven therapeutischen Einflusses von Flüssigkeit und Diurese zur Erleichterung der Steinpassage sollte die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Interventionen dennoch weiter untersucht werden.

Kommentar

Einleitung

Die Urolithiasis ist ein weltweit verbreitetes urologisches Leiden: Die Inzidenz in Deutschland hat sich seit Mitte der 1980er-Jahre verdreifacht, die Prävalenz wird je nach Quelle zwischen 4 und 10 % angegeben [1]. In etwa der Hälfte der Fälle kommt es zu mehreren Episoden im Laufe eines Patientenlebens. Somit handelt es sich um eine Volkskrankheit mit erheblichem sozioökonomischem Gewicht. Es ist entsprechend wichtig, betroffene Patienten mit schonenden, kostengünstigen Behandlungsmethoden möglichst schnell und dauerhaft von ihrer Steinlast sowie den entsprechenden Symptomen zu befreien und das Rezidivrisiko durch geeignete metaprophylaktische Maßnahmen zu reduzieren.

Durch die Migration eines Nierensteins in den Ureter kann es zu einer Irritation des Harntrakts mit Spastiken der glatten Muskulatur und partieller oder kompletter Obstruktion des Ureters kommen. Durch die Spannung auf Nierenbecken und Nierenkapsel entstehen zumeist sehr starke kolikartige Schmerzen im Flankenbereich, häufig mit Ausstrahlung in das Abdomen und die ipsilaterale Leistengegend.

Ein großer Teil der Harnleitersteine geht im Verlauf spontan ab, es werden Zahlen zwischen 68 % bei Steinen < 5 mm und immerhin noch 47 % bei Steinen mit einer Größe von 5–10 mm genannt [2]. Der zeitliche Verlauf vom Auftreten der ersten Koliksymptome bis zum Abgang eines Steins kann stark variieren und wenige Stunden bis mehrere Tage bis Wochen betragen. Während der Steinpassage kommt es bei den meisten Patienten immer wieder zu starken Schmerzepisoden. Je nach Gesamtsituation (Ansprechen der Schmerzen auf Medikation, Steingröße und -lokalisierung bei Diagnosestellung sowie Dauer der Beschwerden bis zur Diagnose) kann den Patienten alternativ zur abwartenden Strategie auch die Versorgung mit einer Harnleiterschleife, eine primäre ureterorenoskopische Steinentfernung oder eine ESWL empfohlen werden.

Die Rolle einer hochvolumigen Flüssigkeitstherapie mit zusätzlichem Einsatz von Diuretika wird seit längerem diskutiert. Die Rationale besteht darin, dass durch die gesteigerte Urinproduktion eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks im Ureter erreicht wird und somit der spontane Steinabgang möglicherweise beschleunigt bzw. ermöglicht wird [3]. Es wird jedoch auch diskutiert, dass diese Druckerhöhung bei einem komplett okkludierendem Harnleiterstein zu einer Schädigung des Nierenbeckens bis hin zur Fornixruptur führen könnte.

Das Cochrane Review

Bei der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit [3] von 2012 handelt es sich um ein Update eines Cochrane Reviews von 2005. Berücksichtigt wurden randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien bis 03.01.2012, welche die Behandlung von Patienten mit akuter Nierenkolik mit i. v.-Flüssigkeitsgabe bzw. Diuretika untersuchten. Neuere Studien zu exakt diesem Thema konnten bei einer eigenen Literatursuche 7/2017 nicht gefunden werden, allerdings gibt es aktuelle Arbeiten, die sich mit der „medical expulsive therapy“ (MET) in Kombination mit z. B. Calciumkanalblockern oder Alpha-Rezeptorenblockern befassen [4–7].

Die Einschlusskriterien des Cochrane Reviews sahen vor, Studien mit erwachsenen Patienten > 18 Jahre einzuschließen, welche mit Symptomen einer akuten Ureterkolik in einer Notaufnahme vorstellig wurden und die Diagnose eines einzelnen Harnleitersteins hatten. Die Diagnose musste radiologisch gesichert sein und es musste sich um die erste Vorstellung des Patienten im Rahmen dieser Kolikeypisode handeln. Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Laufe des Vormonats ähnliche Schmerzen auf der gleichen Körperseite oder in der Vorgeschichte ein Urinom hatten (als Hinweis für eine vorangegangene Ruptur des ipsilateralen Harntrakts). Ebenso wurden Patienten mit Niereninsuffizienz, kompletter Ureterobstruktion, Infektion, Einzel- oder Transplantatniere und Uretermalformation ausgeschlossen. Als Intervention wurde die hochvolumige i. v.- oder orale Flüssigkeitsgabe und/oder Diuretikatherapie in den ersten 24 h nach Vorstellung verglichen mit einer geringen Flüssigkeitsmenge, die lediglich den Verlust durch Erbrechen/Schwitzen ausgleichen sollte bzw. mit Patienten, die keine diuretische Therapie bekamen.

Die wichtigsten Endpunkte waren: Dauer der Schmerzen, Rate spontaner Steinabgänge, Dauer bis zur Steinelimination (gesichert durch Steinasservation oder negative Verlaufs bildgebung), Notwendigkeit chirurgischer Interventionen.

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 konnten allerdings lediglich 2 Studien mit 60 bzw. 43 auswertbaren Patienten aufgenommen werden [8, 9].

In der Studie von Edna et al. wurden zwischen 1979 bis 1981 60 Patienten in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe A erhielt keinerlei Flüssigkeit für 6 h, Gruppe B erhielt 2 l 5 % -Glukoselösung sowie 1 l Ringer-Lösung i. v. über 6 h. Allen Patienten wurde je nach Körpergewicht 75 mg bzw. 100 mg Pethidine i. m. als Schmerztherapie verabreicht. Zur Auswertung wurde ein 4 Punkte umfassender Patientenfragenbogen 6 h nach der Behandlung herangezogen. Die Patien-

ten hatten Steine mit einem medianen Durchmesser von 4 mm in beiden Gruppen, allerdings waren die Steine bis zu 10 mm groß.

Springhart et al. schlossen zwischen 2003 und 2004 insgesamt 58 Patienten. Nach Randomisierung wurden dann am Ende jedoch nur noch 43 Patienten ausgewertet. 20 Patienten wurden einer forcierten Hydratation (2l NaCl über 4 h) zugeführt, 23 Patienten erhielten eine minimale Hydratation mit 20 ml NaCl/h. Die Patienten waren hinsichtlich ihrer Therapie verblindet. Allen wurde 30 mg Ketorolac i. v. (ein NSAID) zur Schmerztherapie verabreicht. Die mittlere Steingröße betrug 3,4 mm vs. 3,0 mm. Die Schmerzen (VAS) wurden alle 10 min gemessen und Morphin verabreicht, wenn die Schmerzen als unerträglich beschrieben wurden.

Es wurden keine Studien gefunden, die explizit die Gabe von Diuretika bei der Ureterkolik untersuchten.

Die bei Cochrane Reviews übliche Risk-of-bias-Analyse zur Einschätzung von Verzerrungsrisiken war für die Studie von Edna et al. nicht möglich bzw. es besteht ein unklares Risiko, da die nötige Information in der Originalpublikation nicht berichtet wurden. Bei Springhart et al. waren die Teilnehmer verblindet, allerdings ist unklar, ob auch die Untersucher bzw. Auswerter verblindet waren. Der Ausschluss von immerhin 26 % der Teilnehmer nach Randomisierung birgt das Risiko einer erheblichen Verzerrung. Hauptgrund für den sekundären Ausschluss war das Fehlen eines Steinnachweises im CT. Wenn ein Patient zwischen Randomisierung und CT eine forcierte Diurese erhielt und der Stein daraufhin abging, der Patient jedoch ausgeschlossen wurde, kann die Wirksamkeit der Diurese unterschätzt werden. Tatsächlich sind 11 Teilnehmer aus der Hydrierungsgruppe ausgeschlossen worden und nur 4 aus der Gruppe mit minimaler Hydratation.

Die Daten beider Studien konnten nicht für eine gemeinsame Auswertung gepoolt werden, da unterschiedliche Endpunkte untersucht wurden. Letztlich konnten für die im Wesentlichen interessierenden Endpunkte in keiner der beiden Studien signifikante Unterschie-

Hier steht eine Anzeige.



de festgestellt werden: Schmerzen, Rate spontaner Steinabgänge, Notwendigkeit interventioneller Steinentfernung/DJ-Einlage. Dabei ist fraglich, ob die Patientenzahlen in den beiden Studien für die Fragestellungen tatsächlich ausreichend waren. Über Nebenwirkungen der forcierten Diurese wird nicht berichtet.

Bereits rein formal ist kritisch anzumerken, dass in Ednas Studie auch Patienten ab 15 Jahren eingeschlossen wurden und die Studie somit nicht zu den im Protokoll definierten Einschlusskriterien passt. Dies ist insbesondere für eine Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland problematisch, da in dieser jungen Altersgruppe Steine sehr selten sind. Zudem wurden Steine bis zu einer Größe von 10 mm eingeschlossen.

Vermutlich wird bei Patienten mit solch großen Steinen (>6–7 mm) in Deutschland meistens kein spontaner Steinabgang abgewartet, sodass unklar ist, ob die Studienergebnisse überhaupt auf das hiesige Krankengut übertragbar sind. Diese Einschränkungen sowie die beschriebenen möglichen Verzerrungen in der Studie von Springhart machen es schwer, direkte Handlungsempfehlungen aus diesem Cochrane Review abzuleiten.

Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie nennt für die konservative Strategie mit Abwarten eines spontanen Steinabgangs die supportive medikamentöse Therapie („medical expulsive therapy, MET“), wobei die Schmerzreduktion und Unterstützung des Steinabgangs hierbei mutmaßlich eher Folge der Alpha-Blocker bzw. Kalziumantagonisten ist.

Schlussfolgerungen

Auch die komplexe Methodik eines Cochrane Reviews kann keine Aussagen für konkrete Handlungsempfehlungen generieren, wenn es keine sinnvollen Studien zu einer Fragestellung gibt oder möglicherweise kein Effekt einer Therapie vorliegt.

Zumindest über negative Auswirkungen einer forcierten Diurese wird nichts berichtet. Aus der subjektiven Sicht des Autors macht es deswegen im Einklang mit den Leitlinien Sinn, die alt-hergebrachte Empfehlung zur Erhöhung der Urinproduktion beim Abwarten

auf einen spontanen Steinabgang weiter aufrecht zu erhalten.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Wilhelm

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Danksagung. UroEvidence dankt Ingrid Töws und Annika Wenzel (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.

Literatur

- Ramello A, Vitale C, Marangella M (2000) Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 13(Suppl 3):S45–S50
- Knoll T, Bach T, Humke U, Neisius A, Stein R, Schönthaler M et al (2016) S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF 043/025): Kurzfassung. *Urologe* 55:904–922. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0133-2>
- Worster AS, Bhanich Supapol W (2012) Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004926.pub3>
- Cho SY, Na W, Lee SW, Cho MC, Oh JJ, Lee S et al (2017) Medical expulsive therapy for ureter stone using naftopidil: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174962>
- Kohjimoto Y, Hagino K, Ogawa T, Inagaki T, Kitamura S, Nishihata M et al (2015) Naftopidil versus fliopropione as medical expulsive therapy for distal ureteral stones: results of a randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. *World J Urol* 33:2125–2129. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1556-x>
- Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT (2014) Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008509.pub2>
- Lu Z, Dong Z, Ding H, Wang H, Ma B, Wang Z (2012) Tamsulosin for ureteral stones: a systematic review and Meta-analysis of a randomized controlled trial. *Urol Int* 89:107–115. <https://doi.org/10.1159/000338909>
- Edna TH, Hesselberg F (1983) Acute ureteral colic and fluid intake. *Scand J Urol Nephrol* 17:175–178
- Springhart WP, Marguet CG, Sur RL, Norris RD, Delvecchio FC, Young MD et al (2006) Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol* 20:713–716. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.713>

- Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, Aluko P. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 25;7:CD003881.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

Ist das neu?: ■■■■■□□□

- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352–360.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■■■■

Ist das neu?: ■■■■■■■■

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)