

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Medikamentös explosive Therapie
von Uretersteinen - Ein
systematischer Review**

Seitz C, Fajkovic H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (3)

(Ausgabe für Österreich), 18-23

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 20-25

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamentös expulsive Therapie von Uretersteinen – Ein systematischer Review

C. Seitz¹, H. Fajkovic²

Kurzfassung: *Einleitung:* Eine medikamentös expulsive Therapie (MET) steigert Steinausscheidungsraten und reduziert Kolikeypisoden. MET ist eine angemessene Therapie zur erleichterten Steinpassage bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Ureterstein, deren Symptome kontrolliert sind. Eine adjuvante Therapie nach SWL zeigt ebenfalls höhere Steinpassageraten.

Ziel: Durchführung eines systematischen Reviews der medikamentös expulsiven Therapie von Uretersteinen.

Ergebnisse: MET mittels Alpha-Blocker oder Kalzium-Kanal-Blocker resultiert in einer höheren und beschleunigten Steinfreiheitsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Höhere Steinfreiheitsraten werden für den gesamten Ureter beschrieben, obwohl die meisten Studien distale Uretersteine untersuchten. MET war effektiv nach SWL und URS. Die Kombination von MET mit Kortikosteroiden zeigt zwar vielversprechende Ergebnisse, jedoch ist die Datenlage unzureichend. Der Schmerzmittelverbrauch sowie die Anzahl an Kolikeypisoden und stationären Aufnahmen wurden unter MET reduziert.

Schlussfolgerung: MET erleichtert die Steinausscheidung bei Patienten mit Uretersteinen < 10 mm. Bei Alpha-Blockern besteht ein Klasseneffekt in Bezug auf eine erleichterte Steinaus-

scheidung. MET ist ebenfalls nach SWL und URS wirksam. Die Kombination mit Kortikosteroiden kann außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden. Große placebokontrollierte, randomisierte Studien und die Erforschung neuer, vielversprechender Substanzen sind nötig, um die zukünftige Rolle der MET zu definieren.

Schlüsselwörter: Urolithiasis, Alpha-Blocker, MET, SWL, URS

Abstract: Medical Expulsive Therapy of Ureteral Stones. A Systematic Review. *Introduction:*

Medical expulsive therapy (MET) augments expulsion rates and reduces colic events. Therefore, MET is an appropriate procedure to facilitate stone passage during the observation period in patients who have a newly diagnosed ureteral stone and whose symptoms are controlled. Increasing evidence indicates that supportive therapy following shock wave lithotripsy (SWL) for urolithiasis is also effective.

Objective: Our aim was to perform a systematic review on MET in the treatment of ureteral stones.

Results: MET with α -blockade and calcium channel blockade resulted in accelerated and higher expulsion rates compared with a control

group. Higher expulsion rates were demonstrated for the entire ureter, although the vast majority of studies only included distally located stones. MET showed favourable results for ureteral stones after extracorporeal shock wave lithotripsy and ureterorenoscopy (URS). The combination of MET with corticosteroids demonstrated promising result, however only limited data were available. The number of necessary analgesic rescue medications, colic episodes, and hospital admissions during treatment periods was reduced.

Conclusions: MET facilitates ureteral stone passage during the observation period in patients who have a newly diagnosed ureteral stone < 10 mm and whose symptoms are controlled. Alpha blockers demonstrated a class effect for stone expulsion. In patients harbouring ureteral stones undergoing SWL and URS, stone expulsion is augmented as well. The combination of MET with corticosteroids cannot be recommended outside trials. Large-scale placebo-controlled randomized trials and the investigation of promising new substances are still needed to better define the future role of MET. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (3): 18–23.**

Key words: urolithiasis, alpha-blocker, MET, SWL, URS

■ Einleitung

Uretersteine führen zu Entzündungsreaktionen durch Obstruktion und Dehnung der Ureterwand. Als Reaktion darauf freigesetzte Prostaglandine führen zu einer Dilatation afferenter Arteriolen mit gesteigertem renalem Blutfluss. Dies wiederum führt zu einer Steigerung des pyeloureteralen Drucks, Entzündung und Ödem [1]. Eine verstärkte Kontraktion glatter Muskulatur beeinträchtigt die propulsive antegrade Peristaltik mit weiterer Zunahme von Obstruktion, Impaktierung und Schmerzen [2, 3]. Daher sollten Medikamente für eine expulsive Therapie idealerweise entzündungshemmend und abschwellend sein sowie den Muskeltonus und unkoordinierte Ureterkontraktionen unter Beibehaltung der propulsiven Peristaltik hemmen. Ein Anstieg des zyttoplasmatischen freien Kalziums ist ein Mechanismus der Ureterkontraktion. Kalzium-Kanal-Blocker reduzieren die phasisch-rhythmische Aktivität im oberen Harntrakt [4, 5]. Alpha-Blocker inhibieren die Kontraktilität der glatten Uretermuskulatur mit Reduktion des Basaltonus und der Peristaltikfrequenz [6].

Eingelangt am 6. Februar 2012; angenommen am 12. Februar 2012

Aus der ¹Abteilung für Urologie und Andrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, und der ²Abteilung für Urologie, LKH St. Pölten

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Christian Seitz F.E.B.U., Abteilung für Urologie und Andrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1; E-Mail: dseitz@gmx.at

Drei Subtypen adrenerger Rezeptoren wurden pharmakologisch identifiziert: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ und $\alpha 1D$ [7]. Die Verteilung adrenerger Rezeptoren innerhalb der Uretermuskulatur ist am höchsten für $\alpha 1D$, besonders im distalen Ureter, gefolgt von $\alpha 1A$ - und $\alpha 1B$ -Rezeptoren [8].

Das Ziel dieses systematischen Reviews, aufbauend auf einer eigenen Analyse aus dem Jahr 2009 [9], war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Alpha-Blockern und Kalzium-Antagonisten für die medikamentöse Passageerleichterung von Uretersteinen zu evaluieren.

■ Material und Methoden

International werden in erster Linie Alpha-Blocker, aber auch Nifedipin eingesetzt, um eine medikamentöse Passageerleichterung für Uretersteine zu erreichen [9, 10]. Das Ziel dieses Metaanalyse-Updates, aufbauend auf einer eigenen Metaanalyse aus dem Jahr 2009 [9], war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tamsulosin für die medikamentöse Passageerleichterung von Uretersteinen zu evaluieren, zu untersuchen, ob ein Klasseneffekt besteht, sowie der direkte Vergleich zwischen Tamsulosin und Nifedipin in Kombination mit Kortikosteroiden. Dazu wurde ein systematischer Review der Literatur bis 1. Mai 2011 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register und Cochrane Database for Systematic Reviews durchgeführt. Insgesamt

Tabelle 1: Steinfreiheitsraten verschiedener Alpha-Blocker-Klassen vs. Kontrollgruppen

| Study or Subgroup | Alpha-Blockade | | Control | | Weight | Risk Ratio | |
|-------------------------|----------------|-------|-------------|-------|----------------|----------------------|---------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Random, 95 % CI | |
| Pedro 2007 Alf | 25 | 34 | 27 | 35 | 3,8 % | 0,95 | [0,73; 1,25] |
| Ahmed 2010 Alf | 23 | 30 | 14 | 28 | 2,6 % | 1,53 | [1,01; 2,33] |
| Chau 2011 Alf | 27 | 33 | 17 | 34 | 3,0 % | 1,64 | [1,13; 2,38] |
| Sun 2009 Naf | 27 | 30 | 8 | 30 | 1,7 % | 3,38 | [1,84; 6,18] |
| Liatsikos 2007 Dox | 33 | 42 | 16 | 31 | 2,9 % | 1,52 | [1,05; 2,22] |
| Zehri 2010 Dox | 23 | 33 | 12 | 32 | 2,2 % | 1,86 | [1,13; 3,07] |
| Mohseni 2006 Ter | 29 | 32 | 20 | 32 | 3,6 % | 1,45 | [1,08; 1,94] |
| Yilmaz 2005 Tam Ter Dox | 67 | 86 | 15 | 28 | 3,0 % | 1,45 | [1,01; 2,09] |
| Wang CJ 2008 Tam Ter | 51 | 64 | 17 | 31 | 3,2 % | 1,45 | [1,03; 2,05] |
| Autorino 2005 Tam | 28 | 32 | 19 | 32 | 3,4 % | 1,47 | [1,08; 2,02] |
| Cervenakov 2002 Tam | 41 | 51 | 32 | 53 | 3,9 % | 1,33 | [1,03; 1,72] |
| Dellabella 2003 Tam | 30 | 30 | 21 | 30 | 4,0 % | 1,42 | [1,12; 1,80] |
| Dellabella 2005 Tam | 68 | 70 | 45 | 70 | 4,5 % | 1,51 | [1,26; 1,81] |
| Kupeli 2004 Tam | 8 | 15 | 3 | 15 | 0,6 % | 2,67 | [0,87; 8,15] |
| Avdoshin 2005 Tam | 31 | 42 | 11 | 45 | 2,0 % | 3,02 | [1,75; 5,20] |
| Porpiglia 2004 Tam | 24 | 28 | 12 | 28 | 2,4 % | 2,00 | [1,27; 3,15] |
| Resim 2005 Tam | 26 | 30 | 22 | 30 | 3,9 % | 1,18 | [0,91; 1,53] |
| De Sio 2006 Tam | 45 | 50 | 27 | 46 | 3,8 % | 1,53 | [1,18; 1,99] |
| Keshvary 2006 Tam | 18 | 20 | 11 | 24 | 2,4 % | 1,96 | [1,24; 3,11] |
| Erturhan 2007 Tam | 43 | 60 | 26 | 60 | 3,3 % | 1,65 | [1,19; 2,30] |
| Han 2006 Tam | 29 | 35 | 17 | 32 | 3,1 % | 1,56 | [1,09; 2,23] |
| Porpiglia 2006 Tam | 51 | 66 | 23 | 48 | 3,3 % | 1,61 | [1,17; 2,23] |
| Ferre 2009 Tam | 27 | 35 | 24 | 37 | 3,5 % | 1,19 | [0,88; 1,60] |
| Lojanapiwat 2008 Tam | 27 | 50 | 1 | 25 | 0,2 % | 13,50 | [1,95; 93,69] |
| Sayed 2008 Tam | 40 | 45 | 23 | 45 | 3,5 % | 1,74 | [1,28; 2,36] |
| Hermanns 2009 Tam | 39 | 45 | 40 | 45 | 4,7 % | 0,97 | [0,84; 1,14] |
| Vincendeau 2010 Tam | 47 | 61 | 43 | 61 | 4,2 % | 1,09 | [0,88; 1,35] |
| Griwan 2010 Tam | 27 | 30 | 21 | 30 | 3,8 % | 1,29 | [0,99; 1,67] |
| Abdel-Meguid 2010 Tam | 61 | 75 | 42 | 75 | 4,1 % | 1,45 | [1,16; 1,82] |
| Kaneko 2010 Tam | 24 | 31 | 17 | 34 | 2,9 % | 1,55 | [1,05; 2,28] |
| Al Ansari 2010 Tam | 41 | 50 | 21 | 46 | 3,2 % | 1,80 | [1,28; 2,53] |
| Ochoa-Gomez 2011 Tam | 22 | 32 | 23 | 33 | 3,3 % | 0,99 | [0,71; 1,36] |
| Total (95 % CI) | 1367 | | 1225 | | 100,0 % | 1,47 | [1,33; 1,61] |
| Total events | 1102 | | 670 | | | | |

Heterogeneity: $\tau^2 = 0,04$; $\text{Chi}^2 = 88,32$; $\text{df} = 31$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 65$ %;
 Test for overall effect: $Z = 7,88$ ($p < 0,00001$)
 Alf: Alfuzosin; Dox: Doxazosin; Naf: Naftopidil; Tam: Tamsulosin; Ter: Terazosin

Favours: Control α -Blockade

wurden 49 randomisierte, kontrollierte Peer-review-Studien identifiziert. Die Metaanalyse wurde mit dem Review Manager (RevMan), Version 5.1, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011, durchgeführt.

Ergebnisse

Distale Uretersteine

Die gepolten Alpha-Blocker-Ergebnisse von über 2000 Patienten (Tab. 1) wiesen höhere Passageraten im Vergleich zu einer Kontroll- oder Placebogruppe auf (RR 1,47; 95 % CI: 1,33–1,61). Dieser Unterschied war in 18 von 25 Studien signifikant. In allen Studien, die die Zeit vom Therapiebeginn bis zur Steinausscheidung gemessen hatten, zeigten die Alpha-Blocker-Gruppen kürzere Steinabgangszeiten gegenüber den Kontrollgruppen (Tab. 2). Zusätzlich wurden ein geringerer Analgetikabedarf, eine niedrigere Hospitalisierungsrate

sowie weniger Koliikepisoden beobachtet. Lediglich 3 Studien wiesen einen geringeren Effekt der Alpha-Blocker-Gruppe auf [11–13]. Bei näherer Betrachtung dieser Arbeiten zeigt sich eine mittlere Steingröße von < 4 mm in diesen Studien. Am ehesten ist hier eine hohe Spontanausscheidungsrate bei kleinem Steindurchmesser in der Kontrollgruppe für den nicht-demonstrierbaren Therapievorzug der Alpha-Blocker-Gruppe verantwortlich. Dennoch zeigten auch diese Studien einen analgetischen Effekt sowie eine Tendenz zur beschleunigten Steinausscheidung, wenn auch nicht in allen Fällen signifikant. Insgesamt wurden mit Alpha-Blockern höhere Passageraten bei gleichzeitig geringeren Passagezeiten und niedrigerem Analgetikabedarf erreicht.

Bisher gibt es nur eine Arbeit, die den Effekt von Alpha-Blockern (Doxazosin 0,03 mg/kg KG) auf die Passagerate distaler Uretersteine bei Kindern ($n = 39$, 2–14 Jahre) untersucht

Tabelle 2: Steinausscheidungszeiten von Alpha-Blockern vs. Kontrollgruppen

| Study or Subgroup | Experimental | | | Control | | | Weight | Mean Difference | |
|----------------------------|--------------|------|-------|------------|------|-------|----------------|-----------------------------|--|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | IV, Random, 95 % CI | |
| Vincendeau 2010 Tam | 9,6 | 9,8 | 60 | 10,1 | 10 | 61 | 2,9 % | -0,50 [-4,03; 3,03] | |
| Kaneko 2010 Tam | 14 | 8,5 | 31 | 17 | 11 | 34 | 1,9 % | -3,00 [-7,76; 1,76] | |
| Wang 2008 Tam | 6,3 | 2,4 | 32 | 10,1 | 3 | 31 | 6,4 % | -3,80 [-5,14; -2,46] | |
| Sayed 2008 Tam | 7,3 | 0,78 | 45 | 12,5 | 2,1 | 45 | 7,5 % | -5,20 [-5,85; -4,55] | |
| De Sio 2006 Tam | 4,4 | 2,1 | 50 | 7,5 | 1,8 | 46 | 7,4 % | -3,10 [-3,88; -2,32] | |
| Yilmaz 2005 Tam | 6,3 | 0,88 | 29 | 10,5 | 2,12 | 28 | 7,3 % | -4,20 [-5,05; 3,35] | |
| Dellabella 2003 Tam | 2,7 | 2,8 | 30 | 4,6 | 2,7 | 30 | 6,3 % | -1,90 [-3,29; -0,51] | |
| Autorino 2005 Tam | 4,8 | 2,2 | 32 | 7,4 | 2,2 | 32 | 6,9 % | -2,60 [-3,68; -1,52] | |
| Al-Ansari 2010 Tam | 6,4 | 2,77 | 50 | 9,9 | 5,4 | 46 | 5,6 % | -3,50 [-5,24; -1,76] | |
| Wang 2008 Ter | 6,3 | 2,1 | 32 | 10,1 | 3 | 31 | 6,5 % | -3,80 [-5,08; -2,52] | |
| Mohseni 2006 Ter | 3,2 | 2,59 | 29 | 5,9 | 2,7 | 20 | 6,0 % | -2,70 [-4,21; -1,19] | |
| Yilmaz 2005 Ter | 5,8 | 0,88 | 28 | 10,5 | 2,12 | 28 | 7,3 % | -4,70 [-5,55; -3,85] | |
| Ahmed 2010 Alf | 7,5 | 7,06 | 29 | 13,9 | 6,99 | 28 | 2,8 % | -6,40 [-10,05; -2,75] | |
| Pedro 2007 Alf | 5,2 | 4,82 | 25 | 8,5 | 6,99 | 27 | 3,2 % | -3,30 [-6,54; -0,06] | |
| Yilmaz 2010 Dox | 5,9 | 0,59 | 29 | 10,5 | 2,12 | 28 | 7,3 % | -4,60 [-5,41; -3,79] | |
| Liatsikos 2007 Dox 1-5 mm | 7,6 | 0,8 | 20 | 8,8 | 1,09 | 15 | 7,5 % | -1,20 [-1,85; -0,55] | |
| Liatsikos 2007 Dox 5-10 mm | 7,1 | 1,29 | 20 | 12,1 | 1,35 | 16 | 7,2 % | -5,00 [-5,87; -4,13] | |
| Total (95 % CI) | 571 | | | 546 | | | 100,0 % | -3,56 [-4,31; -2,80] | |

Heterogeneity: Tau² = 1,86; Chi² = 116,09; df = 16 (p < 0,00001); I² = 86 %
 Test for overall effect: Z = 9,23 (p < 0,00001)
 Alf: Alfuzosin; Dox: Doxazosin; Tam: Tamsulosin; Ter: Terazosin

hat [14]. Hier wurde keine erhöhte Passagerate nachgewiesen. Der Einsatz einer expulsiven Therapie bei Kindern und Jugendlichen sollte klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Proximale Uretersteine

Die Wirksamkeit einer Alpha-Blocker-Therapie bei proximalen Uretersteinen wird kontrovers diskutiert. Da proximale Steine für einen Steinabgang auch den distalen Ureter passieren müssen, wäre eine Alpha-Blocker-Therapie hier zumindest nach der Passage vom proximalen in den distalen Ureter sinnvoll. *In vitro* und *in vivo* konnte eine Reduktion der muskulären Spannung im proximalen Ureter unter Alpha-Blockade demonstriert werden [6, 15]. Im Einklang mit den Ergebnissen Davenport's konnte rezent ein Vorteil der Alpha-Blockade auch bei proximalen Uretersteinen gezeigt werden. Yencilek et al. beobachteten eine erhöhte Dislokationsrate von proximal nach distal in der Tamsulosin-Gruppe [16]. Chau et al. dagegen fanden eine signifikant höhere Spontanausscheidungsrate bei Alfuzosin gegenüber der Kontrollgruppe [17]. Ob Alpha-Blocker bei proximalen Steinen eingesetzt werden sollten, kann gegenwärtig aufgrund der noch insuffizienten Datenlage nicht abschließend beurteilt werden.

Klasseneffekt

Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Naftopidil und Silodosil wurden in 11 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht [12, 17–26], von denen lediglich eine Arbeitsgruppe keinen Vorteil in der Steinausscheidungsrate in der Alpha-Blocker-Gruppe gegenüber einer Kontrollgruppe zeigen konnte [12]. Dennoch fand sich in dieser qualitativ hochwertigen Studie eine kürzere Passagezeit und ein geringerer Analgetikabedarf in der Alpha-Blocker-Gruppe [12]. Der Grund für die geringere Ausscheidungsrate ist wie bereits er-

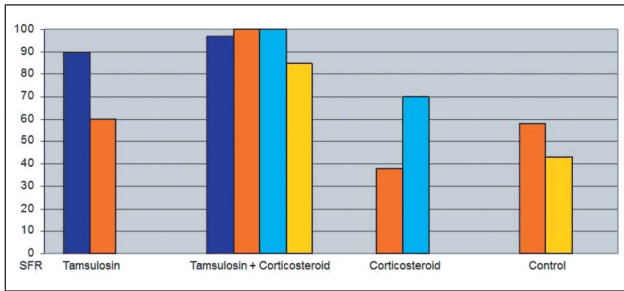
wähnt am ehesten auf den geringen mittleren Steindurchmesser von < 4 mm zurückzuführen. Insgesamt legen die Passageraten der verschiedenen Alpha-Blocker sowie deren analgetische Wirkung einen Klasseneffekt der Alpha-Blocker nahe.

Passagezeiten

Die gemessene Passagezeit vom Therapiebeginn bis zur Steinausscheidung zeigte in allen Studien kürzere Steinabgangszeiten der Alpha-Blocker-Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen (Tab. 2). Interessant ist die Tatsache, dass Studien mit mittleren Steingrößen von < 4 mm ebenfalls kürzere Steinabgangszeiten gegenüber den Kontrollgruppen aufwiesen. Auch hier zeigten andere Alpha-Blocker-Klassen (Alfuzosin, Doxazosin und Terazosin) allesamt signifikant kürzere Passagezeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

MET und Kortikosteroide

Der anti-inflammatorische Effekt von Kortikosteroiden in Kombination mit Alpha-Blockern hat im Vergleich zur alleinigen Alpha-Blocker-Therapie theoretisch einen positiven Effekt auf die Spontanausscheidungsrate. Der Einfluss von Kortikosteroiden in Kombination mit Tamsulosin und Nifedipin wurde bisher von 2 Arbeitsgruppen untersucht (Abb. 1, 2) [27–30]. Dellabella et al. beobachteten eine hohe Spontanausscheidungsrate für die Kombination von Tamsulosin + Deflazacort (97,1 %) vs. Nifedipin + Deflazacort (77,1 %) [31]. Bei dem Vergleich von Tamsulosin (90 %) vs. Deflazacort + Tamsulosin (96,7 %) scheint ein additiver Effekt des Kortikosteroids bezüglich einer beschleunigten Steinausscheidung zu bestehen. Porpiglia et al. verglichen Deflazacort 30 mg, in Kombination mit Nifedipin und Tamsulosin, mit einer Kontrollgruppe. Dabei kam es bei 80 %, 85 % und 43 % zu einem Spontansteinabgang. Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe fand höhere Abgangsraten für die Kombina-



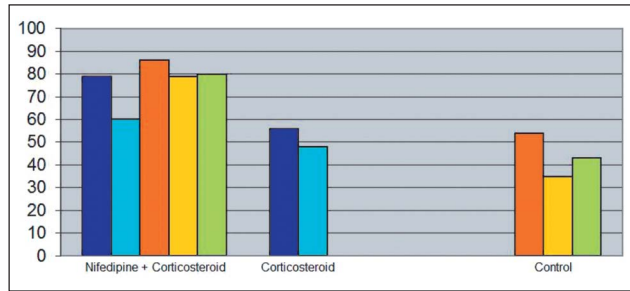
SFR: Steinfreiheitsraten; Control: Kontrollgruppe; Cort: Kortikosteroid; Tam: Tamsulosin

Abbildung 1: MET: Steinfreiheitsraten distaler Uretersteine unter Tamsulosin vs. Kontrollgruppen. Nach [27–30].

tion aus Tamsulosin 0,4 mg + Deflazacort 30 mg (84,8 %) verglichen mit Tamsulosin (60 %) oder Deflazacort allein (37,5 %). Diese Daten sprechen für einen positiven Effekt der Kombinationstherapie und gegen den singulären Einsatz von Kortikosteroiden. Obwohl die Ergebnisse einer Kombinationstherapie vielversprechend sind, sind weitere Validierungsstudien nötig, bevor deren Einsatz außerhalb von Studien empfohlen werden kann.

Nebenwirkungen

MET-Studien, in denen hypotensive Patienten ausgeschlossen wurden, berichten über Drop-out-Raten bedingt durch Hypotension oder Palpitationen von < 5 % – vergleichbar zu Placebo [9, 32–34]. Nebenwirkungen der Alpha-Blocker sind meist auf hypotone Episoden mit Schwindel, Herzfrequenzzunahme, Kopfschmerzen, Palpitationen, Synkopen und retrograde Ejakulation zurückzuführen. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen ist nach Ausschluss hypotoner Patienten vermindert [9, 32]. Patienten sollten vor Durchführung einer MET über das Nebenwirkungsprofil informiert werden und auch darü-



SFR: Steinfreiheitsraten; Control: Kontrollgruppe; Cort: Kortikosteroid; Nife: Nifedipin; Placebo: Placebogruppe; n. s.: nicht signifikant

Abbildung 2: Steinfreiheitsraten distaler Uretersteine unter Nifedipin vs. Kontrollgruppen. Nach [30, 32–34, 39].

ber, dass der Einsatz zwar evidenzbasiert, aber dennoch „off label“ ist. Insbesondere kann eine fruchtschädigende Wirkung in der Schwangerschaft sowie der Übertritt in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden.

Alpha-Blockade vs. Kalzium-Kanal-Blockade

Alle Studien konnten einen Vorteil von Tamsulosin gegenüber Nifedipin bei der MET distaler Uretersteine zeigen [30, 31, 35, 36]. Ye et al. führten eine doppelt verblindete, randomisierte Studie an 3189 Patienten mit distalen Uretersteinen durch, die sich zur Dokumentation der Steinfreiheit wöchentlich einem Steinsuch-CT unterzogen. So wurde ein signifikanter Vorteil für die Tamsulosin-Gruppe bezüglich Steinabgangsraten und analgetischem Effekt bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil gezeigt [35].

SWL und MET

Den folgenden Studien liegt die Annahme zugrunde, dass sich das Management eines abgangsfähigen Reststeines im Ureter nach ESWL nicht von dem eines unbehandelten Uretersteines unterscheidet. So zeigte sich für alle randomisierten, kontrol-

Tabelle 3: SWL und Alpha-Blockade – proximaler Ureter. Nach [40]

| Study or Subgroup | SWL + α -Blockade | | Control | | Weight | Risk Ratio M-H, Fixed, 95 % CI |
|------------------------|--------------------------|------------|---------|------------|----------------|-----------------------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | |
| Singh 2011 | 50 | 59 | 41 | 58 | 54,8 % | 1,20 [0,98; 1,46] |
| Kim 2008 | 8 | 18 | 7 | 21 | 8,6 % | 1,33 [0,60; 2,95] |
| Han 2006 | 20 | 22 | 15 | 23 | 19,4 % | 1,39 [1,01; 1,93] |
| Quan 2007 | 16 | 22 | 8 | 22 | 10,6 % | 2,00 [1,09; 3,68] |
| Agarwal 2009 | 11 | 20 | 5 | 20 | 6,6 % | 2,20 [0,93; 5,18] |
| Total (95 % CI) | | 141 | | 144 | 100,0 % | 1,40 [1,18; 1,66] |
| Total events | 105 | | 76 | | | |

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4,75$; $\text{df} = 4$ ($p = 0,31$); $I^2 = 16$ %;
Test for overall effect: $Z = 3,83$ ($p = 0,0001$)

Favours: Control α -Blockade

Tabelle 4: SWL und Alpha-Blockade – distaler Ureter. Nach [40]

| Study or Subgroup | SWL+α-Blockade | | Control | | Weight | Risk Ratio | | M-H, Fixed, 95 % CI |
|------------------------|----------------|------------|---------|------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Fixed, 95 % CI | | |
| Küpeli 2004 | 17 | 24 | 8 | 24 | 11,1 % | 2,13 | [1,14, 3,96] | |
| Quan 2007 | 19 | 24 | 9 | 23 | 12,7 % | 2,02 | [1,17, 3,50] | |
| Micali 2007 | 23 | 28 | 12 | 21 | 16,3 % | 1,44 | [0,96, 2,16] | |
| Gravas 2007 | 19 | 24 | 9 | 23 | 12,7 % | 2,02 | [1,17, 3,50] | |
| Kim 2008 | 10 | 24 | 4 | 13 | 6,4 % | 1,35 | [0,53, 3,48] | |
| Wang CJ 2009 | 29 | 34 | 31 | 38 | 22,3 % | 1,05 | [0,85, 1,28] | |
| Wang H 2010 | 41 | 55 | 24 | 52 | 18,6 % | 1,62 | [1,16, 2,25] | |
| Total (95 % CI) | | 213 | | 194 | 100,0 % | 1,55 | [1,18; 2,04] | |
| Total events | 105 | | 76 | | | | | |

Heterogeneity: Tau² = 0,08; Chi² = 16,34; df = 6 (p = 0,01); I² = 63 %;
 Test for overall effect: Z = 3,13 (p = 0,002)

Favours: Control α-Blockade

lierten Studien sowohl proximaler als auch distaler Uretersteine nach ESWL ein Vorteil zugunsten der Alpha-Blocker-Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen (Tab. 3, 4). Eine rezente Metaanalyse mit 1326 Patienten konnte die Effektivität von Tamsulosin in der Therapie von Nieren- und Uretersteinen nach ESWL demonstrieren (RR = 1,24; 95 % CI: 1,12–1,37) [37]. Bezüglich der Steinlokalisation zeigten sich höhere Ausscheidungsraten in der Tamsulosin-Gruppe für Nierensteine (RR = 1,38; 95 % CI: 1,17–1,61), proximale Uretersteine (1,83; 95 % CI: 1,20–2,78) und distale Uretersteine (1,43; 95 % CI: 1,13–1,81). Darüber hinaus wurden eine kürzere Abgangszeit, ein geringerer Analgetikabedarf und weniger Kolikepisoden beobachtet.

URS und MET

Der Nutzen einer adjuvanten Alpha-Blockade nach URS wurde von John et al. demonstriert [38]. Von 73 Patienten waren 86,5 % in der Alpha-Blocker-Gruppe steinfrei im Vergleich zu 69,4 % in der Kontrollgruppe. 22,2 % der Kontrollgruppe berichteten über Kolikepisoden im Gegensatz zu 5,4 % der Alpha-Blocker-Gruppe (p < 0,01). Ob ein neo-adjuvanter Einsatz der MET bei Patienten, die sich einer ESWL oder URS unterziehen, einen positiven Einfluss auf die Steinfreiheitsraten und den Analgetikabedarf hat, ist noch ungeklärt.

Relevanz für die Praxis

Alpha-Blocker und der Kalzium-Kanal-Blocker Nifedipin führen zu erhöhten und beschleunigten Steinpassagen insbesondere von distalen Uretersteinen. Der Einsatz von Alpha-Blockern wird jedoch aufgrund höherer Passageraten empfohlen. Nach ESWL in Kombination mit Alpha-Blockern finden sich sowohl bei Nieren- als auch Uretersteinen höhere Steinfreiheitsraten. Die Kombination mit Kortikosteroiden kann aufgrund einer insuffizienten Datenlage außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Ahmad M, Chughtai MN, Khan FA. Role of prostaglandin synthesis inhibitors in the passage of ureteric calculus. *J Pak Med Assoc* 1991; 41: 268–70.
- Yamaguchi K, Minei S, Yamazaki T, et al. Characterization of ureteral lesions associated with impacted stones. *Int J Urol* 1999; 6: 281–5.
- Holmlund D, Hassler O. A method of studying the ureteral reaction to artificial concretions. *Acta Chir Scand* 1965; 130: 335–43.
- Hertle L, Nawrath H. Calcium channel blockade in smooth muscle of the human upper urinary tract. I. Effects on depolarization-induced activation. *J Urol* 1984; 132: 1265–9.
- Hertle L, Nawrath H. Calcium channel blockade in smooth muscle of the human upper urinary tract. II. Effects on norepinephrine-induced activation. *J Urol* 1984; 132: 1270–4.
- Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and alpha(1)-adrenoceptor antagonism on human ureteric activity. *BJU Int* 2006; 98: 651–5.
- Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 267–70.
- Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, et al. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 2007; 14: 749–53.
- Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009; 56: 455–71.
- Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171–9.
- Hermanns T, Saueremann P, Rufibach K, et al. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2009; 56: 407–12.
- Pedro RN, Hinck B, Hendlin K, et al. Alfuzosin stone expulsion therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2008; 179: 2244–7.
- Ochoa-Gómez R, Prieto-Díaz-Chávez E, Trujillo-Hernández B, et al. Tamsulosin does not have greater efficacy than conventional treatment for distal ureteral stone expulsion in Mexican patients. *Urol Res* 2011; 39: 491–5.
- Aydogdu O, Burgu B, Gucuk A, et al. Effectiveness of doxazosin in treatment of distal ureteral stones in children. *J Urol* 2009; 182: 2880–4.
- Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. Effect of smooth muscle relaxant drugs on proximal human ureteric activity in vivo: a pilot study. *Urol Res* 2007; 35: 207–13.
- Yencilek F, Erturhan S, Canguven O, et al. Does tamsulosin change the management of proximally located ureteral stones? *Urol Res* 2010; 38: 195–9.
- Chau LH, Tai DC, Fung BT, et al. Medical expulsive therapy using alfuzosin for patient presenting with ureteral stone less than 10mm: a prospective randomized controlled trial. *Int J Urol* 2011; 18: 510–4.
- Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, et al. Does tamsulosin change the management of distal-ureteral stones. *J Urol* 2005; 173: 2010–2.
- Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assimakopoulos K, et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *J Endourol* 2007; 21: 538–41.
- Zehri AA, Ather MH, Abbas F, et al. Preliminary study of efficacy of doxazosin as a medical expulsive therapy of distal ureteric stones in a randomized clinical trial. *Urology* 2010; 75: 1285–8.
- Sun X, He L, Ge W, et al. Efficacy of selective alpha1D-blocker naftopidil as medical expulsive therapy for distal ureteral stones. *J Urol* 2009; 181: 1716–20.
- Ohgaki K, Horiuchi K, Hikima N, et al. Facilitation of expulsion of ureteral stones by addition of α1-blockers to conservative therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 420–4.
- Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F. Efficacy of terazosin as a facilitator agent for expulsion of the lower ureteral stones. *Saudi Med J* 2006; 27: 838–40.
- Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Efficacy of an alpha1 blocker in expulsive therapy of lower ureteral stones. *J Endourol* 2008; 22: 41–6.
- Ahmed AF, Al-Sayed AY. Tamsulosin versus alfuzosin in the treatment of patients with distal ureteral stones: prospective, randomized, comparative study. *Korean J Urol* 2010; 51: 193–7.
- Itoh Y, Okada A, Yasui T, et al. Efficacy of selective α1A adrenoceptor antagonist silodosin in the medical expulsive therapy for ureteral stones. *Int J Urol* 2011; 18: 672–4.

27. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology* 2005; 66: 712–5.
28. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003; 170: 2202–5.
29. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur Urol* 2006; 50: 339–44.
30. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004; 172: 568–71.
31. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol* 2005; 174: 167–72.
32. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, et al. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology* 2000; 56: 579–82.
33. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1994; 152: 1095–8.
34. Saita A, Bonaccorsi A, Marchese F, et al. Our experience with nifedipine and prednisolone as expulsive therapy for ureteral stones. *Urol Int* 2004; 72 (Suppl 1): 43–5.
35. Ye Z, Yang H, Li H, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *BJU Int* 2011; 108: 276–9.
36. Keshvary M, Taghavi R, Arab D. The effect of tamsulosine and nifedipine in facilitating juxtavesical stones passage. *Med J Mashhad University Med Sci* 2006; 48: 425–30.
37. Zheng S, Liu LR, Yuan HC, et al. Tamsulosin as adjunctive treatment after shock-wave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 425–32.
38. John TT, Razdan S. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology* 2010; 75: 1040–2.
39. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical management of ureteral calculi. *Urology* 2000; 56: 575–8.
40. Seitz C, Fajkovic H. Medikamentöse Passageerleichterung von Uretersteinen: eine Metaanalyse. *Der Urologe* 2011; 50 (Suppl 1): 20 (V25.22).

PD Dr. Christian Seitz

Medizinstudium in Hamburg, Johannesburg und Wien. United States Medical Licensing Examination (USMLE). Urologische Facharztausbildung und Habilitation an der Medizinischen Universität Wien, anschließend OA Zentralkrankenhaus Bozen, Abteilung für Urologie. Mitglied der Europäischen Leitlinienkommission für Urolithiasis sowie der Europäischen Sektion Urolithiasis (EULIS). Mitglied der Arbeitskreise Endourologie und Steinerkrankungen sowie Bildgebende Diagnostik in der Urologie. Seit 2010 OA im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Abteilung für Urologie und Andrologie



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)