

Neuigkeiten zur Steintherapie!



Prof. Dr. med.
Dr. phil.
Matthias Oelke
(Gronau)

Die Urolithiasis (Nephro-, Uretero- und/oder Zystolithiasis) gehört zu den häufigsten urologischen Erkrankungen. So sind etwa 5% der Deutschen Steinträger (Einer von 20 Personen). Global ist ein Anstieg von Nierensteinen zu beobachten, so dass aktuell bei etwa 10% der Bevölkerung im Lebensverlauf ein Nierenstein nachgewiesen werden kann [1]. Wahrscheinlich ist daher auch jeder klinisch tätige Urologe in Deutschland nahezu täglich mit einem oder mehreren Steinpatienten konfrontiert.

Neuigkeiten zu Harnwegsinfektionen bei Urolithiasis

Eine Urolithiasis wird im Allgemeinen als eine nicht-lebensbedrohliche Erkrankung betrachtet. Häufig ist eine Steinerkrankung nur ein Zufallsbefund bei der sonographischen Untersuchung der Nieren. Wird der Stein symptomatisch, berichten Patienten häufig über einseitige (kolikartige) Flankenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und bei intramuraler Steinlokalisierung auch über einen imperativen Harndrang und eine gehäufte Miktionsfrequenz. Allerdings weist die Urolithiasis auch eine definierte Mortalität auf, die in einem aktuellen Review erstmals systematisch untersucht wurde [1].

In der Literatur wurden insgesamt 2.550 Todesfälle bei Patienten mit einer Urolithiasis dokumentiert; die Dunkelziffer dürfte aber erheblich größer sein. Eine mit der Steinerkrankung verbundene Urosepsis war die häufigste Todesursache, aber 21% der Todesfälle wurden im Rahmen der (operativen) Intervention dokumentiert. Risikofaktoren für den Tod bei Urolithiasis waren multiple Komorbiditäten, vorbestehende Rückenmarksverletzungen

(Querschnittslähmung), neurogene Blasenfunktionsstörung und eine hohe Steinlast. Aus dieser Mortalitäts- und Risikoanalyse wurden die Empfehlungen abgeleitet, bei Patienten mit Harnwegsinfektion präoperativ Antibiotika zu verschreiben, bei Patienten mit Risikofaktoren eine verlängerte präoperative Prophylaxe mit Antibiotika einzuleiten und die OP-Dauer möglichst kurz zu halten.

In einem weiteren Artikel wurden die Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion bei Steinträgern untersucht [2]. Von den 806 analysierten Steinträgern hatten 22% eine nachweisbare Harnwegsinfektion in der Urinkultur. Gram-negative Bakterien waren am häufigsten nachweisbar, gefolgt von Gram-positiven Bakterien und Pilzen. Als unabhängige Risikofaktoren wurden weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Obstruktion des Harntraktes, Steinmorphologie und multiple Steine beim einzelnen Patienten identifiziert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere diese Risikogruppen konsequent und länger perioperativ antibiotisch entsprechend der Ergebnisse der Urinkultur behandelt werden sollten.

Demgegenüber empfehlen die AUA- und EAU-Leitlinien zur Steintherapie bei Patienten ohne nachweisbare Harnwegsinfektion nur eine prophylaktische perioperative Antibiotikatherapie für maximal 24 Stunden. Die Realität sieht jedoch anders aus als die Empfehlungen dieser beiden Fachgesellschaften, wie eine Umfrage bei Mitgliedern der Endourologischen Gesellschaft (Endourological Society) ergab [3]. Zwischen 21-39% der Befragten gaben an, auch bei negativer Urinkultur länger Antibiotika vor Ureterorenoskopie (URS) oder perkutaner Nephrolitholapaxie (PNL) zu geben. Insgesamt scheint es üblich zu sein,

insbesondere vor PNL bei Nierensteinen >2 cm (39%), vor URS bei Nierenbeckensteinen >1,2 cm (28%) und vor URS bei distalen Harnleitersteinen >0,7 cm (21%) länger als empfohlen prophylaktisch (ohne positive Urinkultur) Antibiotika zu verabreichen.

Neuigkeiten zur medikamentösen Steinexpulsionstherapie

Neue Entwicklungen bei der Steintherapie sind für alle Urologen, aber auch für alle anderen medizinischen Disziplinen wichtig, um die optimale Therapie einzuleiten oder durchzuführen. Die in der klinischen Routine einer Abteilung etablierten Therapien müssen ständig hinterfragt und aktualisiert werden. Die Artikelauswahl wurde vom Verfasser, der täglich Steinbehandlungen durchführt, nach subjektiven Kriterien und klinischer Relevanz vorgenommen.

Die medikamentöse Therapie zum beschleunigten und schmerzfreien oder schmerzarmen Abgang von symptomatischen Harnleitersteinen (Expulsionstherapie) wird immer noch kontrovers diskutiert, obwohl in den meisten Praxen oder Notfallaufnahmen Deutschlands diese initiale Steinbehandlung schon Standard zu sein scheint. Die größte Datenlage liegt bisher zum α -Blocker Tamsulosin vor. Eine neue Metaanalyse bestehend aus 60 randomisierten Einzelstudien und 9.517 Patienten (4.957 Patienten mit α -Blocker und 4.560 Patienten mit Placebo) ergab, dass die Steinexpulsionstherapie mit einem α -Blocker signifikant höher ist als mit Placebo (80% vs. 64%, $p < 0.0001$, RR 1,46) [4]. Die Analyse attestierte für alle untersuchten α -Blocker (Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin) ein ähnliches, hochsigni-

fikantes Resultat. Es wurde berechnet, dass 1 Patient von 7 von der α -Blockertherapie hinsichtlich eines Steinabganges profitiert (absolute Risikoreduktion 15,97%). Ein statistischer Unterschied bestand jedoch nur für Steine mit einem Durchmesser ≥ 5 mm (78,5% vs. 62,6%; $p < 0,0001$) und für Steine im proximalen (62,7% vs. 47,9%; $p = 0,001$) oder distalen Harnleiter (80,8% vs. 65,1%; $p < 0,00001$). Hat der Stein jedoch einen Durchmesser von < 5 mm, müssen 45 Patienten mit einem α -Blocker behandelt werden, um einem Patienten den Steinabgang zu ermöglichen (absolute Risikoreduktion 2,23%). Liegt der Stein im mittleren Harnleiterdrittel, müssen sogar 488 Patienten mit einem α -Blocker behandelt werden, so dass ein Patient von der Therapie profitiert (absolute Risikoreduktion 0,21%). In der Meta-Analyse konnte auch dokumentiert werden, dass mit einem α -Blocker die Zeit bis zum Steinabgang signifikant kürzer war als mit Placebo (ca. 4 Tage). Placebo-behandelte Patienten hatten ein signifikant höheres Risiko, noch einmal im Krankenhaus behandelt zu werden (17,5% vs. 7,0%; $p < 0,00001$). Diese bislang umfangreichste Meta-Analyse scheint die Vorgehensweise deutscher Urologen zu bestätigen. Allerdings war die medikamentöse Therapie mit einem α -Blocker auch mit signifikant mehr Nebenwirkungen verbunden als Placebo-behandelte Patienten (6,8% vs. 3,5%, $p < 0,00001$, RR 1,83), so dass die Expulsionstherapie nur bei Patienten mit einer Steingröße ≥ 5 mm und Steinlage im proximalen oder distalen Harnleiter sinnvoll ist.

Bei der o.g. Meta-Analyse wurden die Effektivität und Nebenwirkungsraten einzelner α -Blocker vs. Placebo berechnet, aber beinhaltet nur sehr wenige Studien mit Patienten, bei denen zwei α -Blocker direkt miteinander verglichen wurden. Ein direkter Vergleich zweier α -Blocker wurde erst kürzlich jetzt

publiziert [5]. Diese neue randomisierte Studie mit direktem Vergleich von Silodosin (1 dd 8 mg) und Tamsulosin (1 dd 0,4 mg) ergab eine signifikant höhere Steinexpulsionsrate (82,4% vs. 61,5%; $p = 0,007$) und eine signifikant kürzere Zeit bis zur Steinexpulsion (9,4 vs. 12,7 Tage; $p = 0,001$) für Silodosin. Obwohl eine abnormale Ejakulation häufiger bei Silodosin-behandelten Patienten auftrat, bestand kein statistischer Unterschied zu Tamsulosin-behandelten Patienten. Somit scheint der $\alpha 1A$ -spezifische Adrenozeptorantagonist effektiver zu sein als andere α -Blocker (Tamsulosin). Eine ebenfalls im Jahr 2018 publizierte Meta-Analyse zum Vergleich von Silodosin vs. Tamsulosin, bestehend aus 8 Einzelstudien und 1.145 Patienten, die o.g. Patienten noch nicht eingeschlossen, konnte die Überlegenheit von Silodosin bei der Steinexpulsion bestätigen, insbesondere bei distalen Harnleitersteinen [6].

Eine Steinexpulsionstherapie mit dem $\beta 3$ -Adrenozeptorantagonist Mirabegron wurde bis dato noch nicht beschrieben. Die bisher fehlende Untersuchung wurde erst wenige Wochen vor der Publikation dieser Ausgabe des urologen.info publiziert [7]. 80 Patienten mit einem intramuralen Harnleiterstein wurde Diclofenac (1 dd 100 mg) mit/ohne Mirabegron (1 dd 50 mg) gegeben. Die Steinexpulsionsrate war in der Kombinationstherapie aus NSAID und Mirabegron signifikant höher als bei alleiniger NSAID-Therapie (73,5% vs. 47,1%; $p = 0,026$), insbesondere bei Harnleitersteinen ≤ 6 mm (87,5% vs. 52,5%; $p = 0,031$). Bei der Kombinationstherapie bestanden signifikant weniger Schmerzen beim spontanen Steinabgang. Allerdings war die Dauer bis zum Steinabgang in beiden Gruppen ähnlich. Die Ergebnisse dieser Pilotuntersuchung legen nahe, dass bei intramuralen Harnleitersteinen auch Mirabegron (als Alternative zum α -Blocker) gegeben werden kann.

Fazit für die Praxis

- Eine Urolithiasis ist nicht nur eine schmerzhafteste Erkrankung, sondern kann auch tödlich enden. Insbesondere bei vorhandener Harnwegsinfektion kann der Patient eine Urosepsis entwickeln und daran versterben.
- 21% der Todesfälle bei Urolithiasis entstehen iatrogen im Rahmen des operativen Eingriffs.
- Risikofaktoren für den Tod bei Urolithiasis sind multiple Komorbiditäten des Steinträgers, eine Querschnittslähmung, neurogene Blasenfunktionsstörung und hohe Steinlast.
- Patienten mit Harnwegsinfektion bei Urolithiasis sollten länger und testgerecht antibiotisch behandelt werden, während bei Patienten ohne Harnwegsinfektion eine perioperative Antibiotikaphylaxe für maximal 24 Stunden ausreichend ist.
- Die Steinexpulsionstherapie mit einem α -Blocker (\pm NSAID) ist signifikant effektiver als Placebo, aber nur bei Steinen mit einer Größe ≥ 5 mm und Lage im proximalen oder distalen Harnleiter.
- Patienten mit Steinen mit einem Durchmesser < 5 mm und solche mit mittleren Harnleitersteinen scheinen hingegen nicht von der α -Blockertherapie zu profitieren.
- Im direkten Vergleich von Silodosin mit Tamsulosin war Silodosin signifikant effektiver und schneller bei der Expulsionstherapie, insbesondere bei distalen Harnleitersteinen.
- Bei intramuralen Harnleitersteinen konnte erstmals demonstriert werden, dass es mit Mirabegron signifikant häufiger und schmerzärmer zu spontanen Steinabgängen kommt. ◀

Autor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius Hospital, Mollenweg 22, 48599 Gronau

Literatur beim Verfasser.