

# Nierenkolik – Steinaustreibung mittels «Medical Expulsive Therapy» (MET)

Bernhard Hess<sup>a</sup>, Göran Alund<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Nierensteinzentrum Zürich, Innere Medizin und Nephrologie/Hypertonie, Klinik Im Park, Zürich

<sup>b</sup> Nierensteinzentrum Zürich, Urologie, Klinik Im Park, Zürich

## Quintessenz

- Zur Erleichterung des Abgangs eines Ureterkonkrementes haben die  $\alpha$ -Blocker, vor allem Tamsulosin, einen eindeutigen Benefit gezeigt. Dies gilt vor allem für distale Ureterkonkreme von 5 mm oder mehr Durchmesser.
- Bei proximalen Ureterkonkrementen von 5 bis 10 mm Durchmesser sollte Tamsulosin ebenfalls versucht werden.
- Der Kalziumantagonist Nifedipin zeigt die gleichen Vorteile, ist aber im Vergleich zu Tamsulosin aufgrund von Studiendaten nicht ganz so effektiv und zudem mit mehr unerwünschten Nebenwirkungen behaftet.
- Das Spasmolyticum *Butylscopolamin* hat keinen bewiesenen Effekt auf die Steinabgangsrate.
- Kortikosteroide haben keinen unabhängigen Effekt, können aber als adjuvante Therapie zusätzlich zu Tamsulosin die Steinabgangsrate weiter erhöhen.
- Die forcierte Hydrierung ist kontraindiziert, weil sie im besten Fall nutzlos und im schlechtesten Fall für die Patienten wegen der Möglichkeit der Nierenbeckenkelchrupturn mit Infektkomplikationen sogar gefährlich ist.

## Pathophysiologie der Ureterkolik, Sinn und Zweck der MET

Die Harnleiterobstruktion durch einen Stein induziert eine massive Dehnung von Nierenkapsel, Nierenbecken und Kelchsystem [1]. In der Folge wird eine Hyperperistaltik des Ureters ausgelöst, welche durch Schrittmacherzellen (atypische Glattmuskelzellen) in der Nierenbeckenkelchregion in Gang gesetzt wird [1]. Diese Schrittmacherzellen propagieren peristaltische Druckwellen aus dem Nierenbecken entlang des Ureters in die Harnblase. Die Modulation der Ureterperistaltik ist komplex und nicht vollständig erforscht [1]. Der bisherige Wissensstand ist in Tabelle 1 [↩](#) zusammengefasst. Die Hyperperistaltik des Ureters als Folge eines obstruierenden Harnleiterkonkrementes induziert den *stärksten Schmerz*, den ein Mensch – ausser bei Frauen anlässlich einer Geburt – erleiden kann. Dauert die Ureterobstruktion mehr als 24 Stunden an, kommt es zur obstruktiven Uropathie: ansteigender intrarenaler Druck triggert die lokal-renale Produktion potenter vasokonstriktiver Substanzen [2, 3]. Dies bewirkt einen Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks und damit der glomerulären Filtrationsrate [2, 3]. Diese Phänomene sind nach Behebung der Obstruktion, also nach Entfernung

des obstruierenden Ureterkonkrementes oder spontanem Steinabgang, reversibel.

Das Ziel der «Medical Expulsive Therapy» (MET) ist nicht nur die Verringerung stärkster Kolikschmerzen, sondern vor allem auch die Förderung der Steinaustreibung und damit die Vermeidung einer langanhaltenden obstruktiven Uropathie. Dabei soll der spontane Steinabgang prozentual häufiger und innert einer deutlich kürzeren Zeitspanne nach Beginn der Kolikschmerzen erfolgen. Die erwünschten Effekte einer MET im komplexen pathophysiologischen Geschehen einer Nierenkolik sind in Abbildung 1 [📷](#) dargestellt.

## Therapie der Nierenkolik – Grundsätzliches

Aufgrund der pathophysiologischen Komplexität ist es nicht erstaunlich, dass tierexperimentell und klinisch unterschiedlichste Therapiemodalitäten in meist kleinen und nicht gut kontrollierten Studien getestet worden sind. Gewisse Therapien wirken rein analgetisch, andere sowohl analgetisch als auch – durch Verringerung der Ureterspasmen oder Erweiterung des Ureters – steinabgangsfördernd. Die folgende Übersicht fasst zusammen, was einer Analyse im Sinn der Evidence-Based Medicine einigermassen standhält, und fokussiert auf die bezüglich *Steinabgangsrate und -dauer* wichtigen Studien zur MET. Für Details zur gerade in der Initialphase bei Nierenkolik entscheidenden *Schmerztherapie* wird auf eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit verwiesen [4].

## Erleichterung des Steinabgangs (MET)

### «Konventionelle» Medikamente bei Nierenkolik

Schon theoretisch muss es wegen der gegenteiligen Effekte der Prostaglandine E und F auf die Ureterperistaltik (Tab. 1) nicht überraschen, dass NSAR keinen Einfluss auf die Erleichterung des Steinabgangs haben [5]. Nebst seiner sehr guten analgetischen Wirkung bei Nierenkolik zeigt *Novaminsulfon* (*Metamizol*, *Dipyrone*) tierexperimentell im obstruiert-dilatierten Ureter (*nicht* aber im normalen Ureter) auch einen spasmolytischen und damit potentiell steinabgangsfördernden Effekt [6]; klinische Studien dazu gibt es nicht. Das antimuskarisch wirksame *Butylscopolamin* (*Buscopan*®), welches immer noch für viele Ärzte Therapie der ersten Wahl bei Nierenkolik zu sein scheint, könnte theoretisch über die krampf lösende Wirkung auch steinabgangsfördernd wirken; Studien mit diesem Endpunkt existieren aber



Bernhard Hess

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Nieren-/Ureterkolik – erwünschte Effekte der MET

### Proximal des Konkretaments

- Stein sitzt fest  $\Rightarrow$   $\downarrow$  Ureter-Pacemaker-Aktivität erwünscht  $\Rightarrow$   $\downarrow\downarrow$  Schmerzen
- Stein nach distal in Bewegung  $\Rightarrow$   $\uparrow$  Pacemaker-Aktivität erwünscht  $\Rightarrow$   $\uparrow$  proximaler Ureterdruck  $\Rightarrow$  Steinabgang erleichtert

### Beim Konkrement / distal des Konkretaments

- $\uparrow$  Dilatation (Relaxation) des Ureters erwünscht  $\Rightarrow$  Steinabgang erleichtert ( $\Rightarrow$  «MET»)

Abbildung 1

Theoretisch erwünschte Effekte von Analgetika und Medikamenten zur erleichterten Steinaustreibung bei Nierenkolik.

Prinzip: Rezeptor-vermittelte Kontraktionswellen	Cholinerg (muskarinisch)
	Adrenerg
	Nicht-adrenerg / nicht-cholinerg
Kontraktion	$\alpha_1$ -Rezeptoren
	Muskarinische Rezeptoren
	Purinerge Rezeptoren
	Prostaglandin $F_{2\alpha}$
	Histamin- $H_1$ -Rezeptoren
	Serotonin
	Substanz P
	Neurokinin A
	Neuropeptid Y
	Rho-Kinase
	Relaxation
Stickoxid (NO)	
Histamin $H_2$ -R	
Prostaglandine $E_1/E_2$	
Calcitonin Gene-Related Peptide	
Adenosin	
Phosphodiesterase	
Vasoactive Intestinal Peptide	

nicht. Im Übrigen ist Butylscopolamin auch bezüglich Analgesie von fragwürdigem Nutzen: In der bisher einzigen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie ergab sich zwischen Butylscopolamin- und Placebo-behandelten Patienten bezüglich benötigter Morphingrund- und -reservedosis kein Unterschied [7], was auf einen fehlenden spasmolytischen Effekt dieses antimuskarinisch wirkenden Medikaments bei Nierenkolik hinweist.

### «Moderne» MET

In jüngster Zeit wurde gezeigt, dass *Alphablocker* und *Kalziumantagonisten* vor allem den *distalen Ureter erweitern*, wie aufgrund der Physiologie der Modulation

der Ureterperistaltik zu erwarten (siehe Tab. 1). In klinischen Studien haben beide Substanzen die Wahrscheinlichkeit eines Abgangs distaler Konkreme erheblich steigern können. Eine erste *Meta-Analyse* von 9 kontrollierten randomisierten Studien bei 693 Patienten mit Ureterkolik und einer Steingrösse zwischen 3,9 und 7,8 mm, welche entweder mit dem Calciumantagonisten Nifedipin oder mit Alphablockern (mehrheitlich Tamsulosin) behandelt worden waren [5], hatte eine im Vergleich zu Kontrollen (Therapie mit NSAR, Steroiden oder Diazepam) um 65% höhere Steinabgangsrate nachgewiesen. Dabei bestanden keine Unterschiede zwischen Nifedipin und Alphablockern [5]. Eine neue, deutlich grösser angelegte kontrollierte chinesische *Studie an über 3000 PatientInnen mit distalen Uretersteinen* von 4 bis 7 mm Grösse fand aber bezüglich Steinabgangsrate nach 4 Wochen, Steinabgangsdauer und Notwendigkeit zusätzlicher Diclofenac-Dosen einen statistisch signifikanten klaren Vorteil von Tamsulosin gegenüber Nifedipin [8].

Die allerneueste grosse *Meta-Analyse* fasste nach vordefinierten Kriterien 21 Studien zusammen, welche zwischen Anfang 1980 und März 2010 entweder mit Tamsulosin oder Nifedipin bei Patienten mit Ureterkolik durchgeführt worden waren [9]. Insgesamt wiesen Patienten unter MET (entweder Tamsulosin oder Nifedipin) mit 6,2 Tagen eine signifikant geringere mittlere Zeitspanne bis zum spontanen Steinabgang auf als Patienten unter «konventioneller» Behandlung mit 10,3 Tagen [9]. Der diesbezügliche signifikante Benefit der MET ging aber bei Konkrementen mit weniger als 5 mm Durchmesser wegen der zu erwartenden höheren «natürlichen» Spontanabgangsrate verloren [9]. Tamsulosin erhöhte sowohl die Rate von Steinabgängen als auch die Steinabgangszeit, während Nifedipin nur die Abgangsrate signifikant erhöhte, nicht aber die Abgangszeit verkürzte [9]. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Nebenwirkungen traten etwas häufiger unter Nifedipin auf [9].

Der Enthusiasmus bezüglich Alphablockern war zwischenzeitlich durch die erste, in der Schweiz durchgeführte randomisierte und doppelt-blinde Studie bei *distalen Uretersteinen* gedämpft worden [10]. Randomisiert worden waren 90 Patienten mit Ureterkolik und Steindurchmessern bis 7 mm. Die Patienten hatten neben Diclofenac und allenfalls Novaminsulfon (Metamizol) entweder den Alphablocker Tamsulosin (0,4 mg/Tag) oder Placebo erhalten [10]. Nach 21 Tagen war unter Tamsulosin mit 86,7% die mittels CT kontrollierte Spontansteinabgangsrate nicht von jener unter Placebo (88,9%) verschieden [10]. Die Tamsulosin-behandelten Patienten litten allerdings weniger unter Schmerzen und benötigten eine deutlich geringere Anzahl Analgetika als Placebo-behandelte Patienten ( $p = 0,012$ ) [10]. Dies ist für Patienten mit Nierenkolik bezüglich Analgesie klinisch sicher sehr relevant.

Ein neue kleinere türkische Studie untersuchte 92 PatientInnen mit *proximalen Uretersteinen* bis 10 mm Durchmesser und fand, dass Tamsulosin zusätzlich zu Analgetika die Steinabgangsrate nach 4 Wochen erhöhte und die Steinabgangszeit signifikant verkürzte [11]. Zudem wurde die Intensität der Schmerzen (VAS-Skala)

**Tabelle 2. Aktuelle medikamentöse Therapie der Nierenkolik.**

0	Keine übermässige Hydrierung («Schwemmotherapie») <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infusion nur bei Kolik-induziertem starkem Erbrechen</li> </ul>
1	Nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diclofenac 2x 75 mg per os oder i.m. pro Tag</li> <li>– Ketorolac max. 3x 30 mg i.v. pro Tag</li> <li>+ Alphablocker (oder evtl. Nifedipin) bei Steingrösse &gt;4 mm! (z.B. Tamsulosin 400 µg 1 Tabl. pro Tag)</li> <li>+ Steroid (?)</li> </ul>
2	Nicht-Opioid <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paracetamol 1 g i.v. (max. 4x pro Tag)</li> <li>– Metamizol = Novaminsulfon 500–2000 mg i.v., evtl. Perfusor mit max. 4000 mg pro 24 h (Spital)</li> </ul>
3	Opioide <ul style="list-style-type: none"> <li>– Akut z.B. Morphin 10 mg i.v. oder Pethidin 25–50 mg langsam i.v.</li> <li>Pethidin <b>nie</b> längerfristig (Abhängigkeitspotential!)</li> <li>– Anhaltende Kolikschmerzen → orales langwirksames Opioid, z.B. Oxycodon/Naloxon 10/5–40/20 mg alle 12 h</li> </ul>

um 50% reduziert. Somit können Alphablocker auch bei Koliken wegen proximaler Ureterkonkremente zumindest versucht werden.

### Kortikosteroide

In erster Linie aufgrund tierexperimenteller Daten hat sich vorwiegend in Italien die Vorstellung entwickelt, dass das durch ein feststehendes Ureterkonkrement induzierte lokale Schleimhautödem stark abschwellend mit Kortikosteroiden behandelt werden sollte [12]. Leider sind die Steroide bisher nur in Kombination mit anderen, die Ureterperistaltik beeinflussenden Substanzen getestet worden, was kaum Schlüsse auf ihre Wirksamkeit bezüglich des angepeilten therapeutischen Endpunkts zulässt. Eine erste Studie hatte nachgewiesen, dass die Kombination von Methyl-Prednisolon mit Nifedipin der Kombination Methyl-Prednisolon/Plazebo bezüglich Steinabgangsrate nach 45 Tagen signifikant überlegen war [12]. Diese Befunde sind aber viel eher als Beweis für den steinabgangsfördernden Effekt von Nifedipin als für einen Benefit der Steroide zu werten ... In einer prospektiven Studie bei Patienten mit distalen Uretersteinen von mindestens 5 mm Durchmesser war die spontane Steinabgangsrate unter Steroiden ebenfalls nicht von jener unter bedarfsgerechten Analgetika verschieden [13]. Signifikant bessere Steinabgangsrate erzielte lediglich die Kombination von Steroiden mit dem Alphablocker Tamsulosin [13]. Steroide können somit aufgrund der bisherigen Studiendaten als *adjuvante Therapie* zur Erleichterung des Steinabgangs feststehender Uretersteine in Erwägung gezogen werden.

### Forcierte Hydrierung («Schwemmen») – die falsche MET!

Patienten mit Nierenkolik wurden traditionell auf Notfallstationen massiv (meist parenteral) hydriert, um über

eine gesteigerte Diurese den raschen Steinabgang zu fördern. Bereits intuitiv scheint es kontraproduktiv, einen blockierenden, «eingeklemmten» Ureterstein mit massiv höherem Urinflow bzw. erhöhtem Ureter-Innendruck austreiben zu wollen. Dieses Manöver steigert nämlich den Druck auf den proximal des Konkrements gelegenen Anteil des Ureters und auf das Nierenbeckenkelchsystem, was die Schmerzen verstärkt.

Erschreckend ist, dass dieser widersinnige Mythos [14] gemäss der einzigen existierenden systematischen Review der Cochrane Database bisher lediglich in einer prospektiven kontrollierten Studie an nur 60 Patienten überhaupt hinterfragt worden war! Dabei ergaben 3 Liter Infusion über 3 h im Vergleich zu keiner Infusion bezüglich Schmerzintensität, Notwendigkeit urologischer Stein-entfernung oder Zystoskopie *keinen Vorteil* [15]. Eine spätere randomisierte Studie bestätigte diese Befunde: 43 Patienten mit Ureterkolik erhielten übliche Analgetika und wurden bezüglich parenteraler Flüssigkeit in zwei Gruppen randomisiert, indem entweder stündlich 500 ml oder nur 20 ml Infusion verabreicht wurden [16]. Sowohl in Bezug auf Schmerzintensität und benötigte Morphindosen als auch Spontanabgangsrate der Konkremente ergaben sich *keine* Unterschiede zwischen den beiden Hydrierungsschemata [16].

Da eine übermässige Hydrierung zudem mit dem Risiko einer *Nierenbeckenkelchrupturn* mit Urinextravasation und möglichen Infekt komplikationen assoziiert ist, ist sie im besten Fall nutzlos und im schlechtesten Fall für die Patienten gefährlich, wie das schon vor Jahren festgehalten worden war [14]. Umgekehrt wurde aufgrund gewisser Studien sogar eine *Antidiurese* mit dem Vasopressin-Analog Desmopressin propagiert [17]. Im Prinzip sollen deshalb Patienten mit Nierenkolik normal hydriert bleiben, und Infusionen sind nur bei protrauiertem Erbrechen im Rahmen der Kolik indiziert.

### Aktuelle Therapieempfehlung bei Ureterkolik

Die aktuell empfohlene *medikamentöse Notfalltherapie* der Ureterkolik ist in Tabelle 2  zusammengestellt.

#### Korrespondenz:

PD Dr. Bernhard Hess  
Innere Medizin und Nephrologie/Hypertonie  
Nierensteinzentrum Zürich  
Klinik Im Park  
Bellariastrasse 38  
CH-8038 Zürich  
[bernhard.hess\[at\]hirslanden.ch](mailto:bernhard.hess[at]hirslanden.ch)

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).