

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Urologie

Prof. Dr. med. Margit Fisch

Novel Biocompatible Adhesive to Remove Stone Dust: Usability Trial in a Kidney Model

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Teresa Johanna Hausmann
aus Amberg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.12.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Florian Grahammer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Clemens Mathias Rosenbaum

Inhaltsverzeichnis

1. Novel Biocompatible Adhesive to Remove Stone Dust: Usability Trial in a Kidney Model

2. Darstellung der Publikation

3. Zusammenfassung

4. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

5. Danksagung

6. Lebenslauf

7. Eidesstattliche Erklärung

Novel Biocompatible Adhesive to Remove Stone Dust: Usability Trial in a Kidney Model

Teresa Hausmann, MD,¹ Benedikt Becker, MD,¹ Andreas J. Gross, MD,¹
Christopher Netsch, MD,¹ and Clemens M. Rosenbaum, MD^{1,2}

Abstract

Introduction and Objective: “Clinically insignificant residual fragments” are an independent predictive factor for recurrence of nephrolithiasis. To improve the stone-free rates (SFR), we tested the viability of a novel bioadhesive system for intrarenal embedding and retrieval of residual fragments <1 mm in a kidney model.

Materials and Methods: All procedures were performed in a standardized setting, including a kidney model (Kidney module right, Samed GmbH, Dresden) in a plastic basin filled with water. We used a Viper URF flexible ureterorenoscope (fURS) (6.6/8F, Richard Wolf, Knittlingen). A mean amount of 138 mg (standard deviation [SD] ± 32.2 mg) of sand grains (range, 0.2–0.8 mm) was inserted in renal calices of the kidney model. We assessed the extraction efficacy of fURS using the bioadhesive system. In total, eight different surgeons performed each one trial, respectively. The endoscopic and macroscopic SFR, the level of the surgeons’ experience, and the overall time of stone retrieval were evaluated. Additionally, a survey of the participants was conducted, to assess the contentment with this novel system.

Results: The extraction of the sand grains was only possible using the bioadhesive system, otherwise they were too small sized to grab with a retrieval basket. The total SFR was 84% (SD $\pm 11.7\%$). The operation time ($p=0.052$) and the percentage of extracted sand grains ($p=0.194$) were not significantly different between experienced and less experienced surgeons. All participants stated that it was a promising technique, which they could imagine using on a daily basis.

Conclusions: The bioadhesive system improves the SFR with fragments from 0.2 to 0.8 mm (0% vs 84%). Also, the performance of this operation is not dependent on the surgeon’s experience level. This method might improve the SFR in difficult anatomic conditions, that is, lower calices or anomalous kidneys.

Keywords: bioadhesive, dusting, stone-free rate

Introduction and Objective

UROLITHIASIS IS A relevant medical condition, which affects patients with a lifetime risk of 6% to 12% depending on geography. In the Western World it is—with a prevalence of around 7%—a major subject of urological treatment.¹ Moreover, the incidence and prevalence of kidney stones is increasing globally, mostly due to dietary practices.² Regarding treatment options, minimally invasive procedures, such as ureteroscopy (URS) and percutaneous nephrolithotomy, are the gold standard in modern urology.³ With the Holmium:YAG (yttrium/aluminium/garnet) laser as the preferred flexible intracorporeal lithotrite, different treatment approaches, especially dusting vs fragmenting, are a subject of research.⁴

However, residual fragments after endoscopic lithotripsy are a challenging problem, especially because dusting results in even smaller (<1 mm) residuals. If the diameter measures 4 mm or less, the residuals are designated as “clinically insignificant residual fragments” (CIFRs), which generally have a high chance of spontaneous passage with low re-intervention rates.⁵ Nevertheless, the term is still discussed controversially. Persisting stone residuals in the upper urinary tract may grow and attain clinical relevance again.⁶ Up to 26% of patients with residual stones after treatment become symptomatic within 2 years and need intervention.^{7,8} Also, patients feel their quality of life is compromised profoundly because of the recurrent operations and treatments.^{9,10} Additionally, it causes a significant amount of health care costs.^{11–13} Hence, it is essential for the patients’

¹Department of Urology, Asklepios Clinic Barmbek (Institution to Which this Work Is Attributed), Hamburg, Germany.

²Department of Urology, University Clinic Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

well-being to secure complete stone clearance.¹⁴ To improve the stone-free rates (SFR), we tested the viability of a novel bioadhesive system for intrarenal embedding and retrieval of residual fragments after endoscopic lithotripsy in a kidney model. Although this method has been used in different trials,^{15–17} it has not been tested to extract particles within the size of stone dust (diameter 0.2–0.8 mm) so far.

Materials and Methods

Experimental setting

All procedures were performed in a standardized setting, including a kidney model (Kidney module right, Samed GmbH, Dresden) in a water-filled plastic basin (Figs. 1 and 2). To access the renal pelvis, a Flexor[®] ureteral access sheath (14/16F, 35 cm; Cook Medical, Bloomington) was inserted through an opening in the plastic basin. A mean amount of 138 mg (standard deviation [SD] ± 32.2 mg) of sand grains (range 0.2–0.8 mm) was inserted in different renal calices of the kidney model. Before using the new bioadhesive, the surgeons tried to extract the sand grains with a standard ureterorenoscopic approach. The extraction efficacy was assessed using conventional retrieval baskets (NCircle[®] Nitinol Tipless Stone Extractor [Cook Medical] and NGage[®] Nitinol Stone Extractor [Cook Medical]).

Embedding technique

In the second run, the sand grains were covered with the polysaccharide-based, two-component bioadhesive system.^{16,18} To our knowledge, the mediNiK[®] gel developed by Purenium GmbH (Bremen, Germany), we used for the trial, is the only one that has been assessed in studies so far. It was solely compared with clotted blood in the study of Schoeb and colleagues.¹⁷ This bioadhesive is a gel product consisting of 100% biopolymers. The hydrogel-forming components consist of prepolymers of marine origin. The main components comply with the Food and Drug Administration (FDA)



FIG. 1. Experimental setup of basin with Kidney module right, Samed GmbH. Color images are available online.



FIG. 2. Kidney module right, Samed GmbH, Dresden. Color images are available online.

definition “generally recognized as safe (GRAS)” and can therefore also be used for food.

It was invented and is produced by Purenium GmbH. Component A, comprising cationically crosslinkable polymers, and component B, comprising crosslinkable polymers, which are crosslinking with component A in a physical reaction through divalent ions and forming a gel (Fig. 3). This reaction is reversible by eliminating the divalent ions through for example, EDTA.^{18,19}

To apply the components we used a thin catheter (Flex-Guard[™] laser fiber insertion sheath [LISA Laser Products GmbH, Kaltenburg-Lindau]) with 2.7F outer diameter and 2.1F inner diameter, which was introduced through the working channel of the scope and placed closely to the sand grains in the calices.

First, the liquid component A was poured over the sand grains. The volume depended on the amount of sand grains that needed to be fully covered. For better visualization, component A was dyed blue. In the next step, component B was distributed the same way, but in a predefined 20 mL volume. The complexing agents instantly formed an adhesive gel lump, which contained the sand grains (Fig. 4).

Generally, by using a catheter for application of the gel and an access sheath to collect the stones, the gel rarely is in contact with the ureteroscope. If it still comes into contact with the ureteroscope, it is equally easy to clean it with NaCl, for example, by irrigation.

Extraction of sand grains

For all extractions, a Viper URF flexible endoscope (fURS) (6.6/8F, Richard Wolf, Knittlingen) was used with constant irrigation. Eight different surgeons were included in this study. Three of them had performed more than 250 ureterorenoscopic interventions. One resident performed the operation for the first time. First of all, the surgeons tried to grab the sand grains before applying the gel. Afterward, the residuals were covered with the gel and subsequently, the bioadhesive clots were extracted until the calices appeared endoscopically stone free.

The gel is very soft in the beginning and hardens after 3 to 5 minutes. However, it can always be easily split in smaller

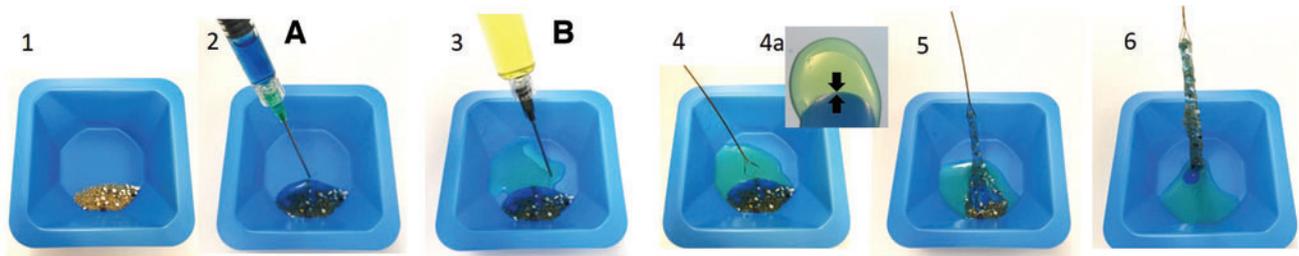


FIG. 3. (1) Stones or stone fragments added to cup. (2) Stones were covered with the blue component **A** (cationically crosslinkable polymers), (3) Yellow component **B** crosslinkable polymers to component **A** added close to component **A**. (4) No mixing necessary, hydrogel can be gripped at **(A, B)** interphase (**4a**). (5) Grasper with hydrogel pulled at interphase. (6) All embedded stones can be removed. Color images are available online.

pieces by grabbing it with a basket or grasping device. When in pieces, it is safe to get the gel-covered concretions out through the access sheath. If the gel fragment is not too large to fit through an access sheath, it stays stable. It is possible to lengthen it or adjust to surrounding structures like a chewing gum. There is no limitation to visualization during operation because the gel usually does not stick to the tip of the scope. However, if small pieces should get stuck to the endoscope, it would not be complicated to clean the scope with NaCl. Using the same method, residual gel in the kidney can be dissolved with increased irrigation. NaCl softens the gel so that it floats on top of the irrigation due to its lesser density compared with kidney stones. So it can easily be separated from solid components.

Moreover, residual gel fragments are simple to detect due to their blue coloring. There is no difference in visualization of the gel if water or saline is used.

Questionnaire

After completion of the trial, every surgeon had to fill out a questionnaire with 12 topics (Supplementary Table S1).

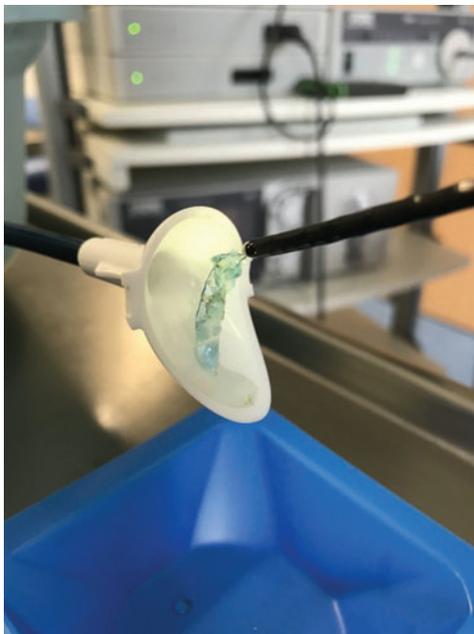


FIG. 4. Sand grains covered in bioadhesive system. Color images are available online.

The questions were about the practicability of the procedure and if it is conceivable to include the technique in the daily clinical routine. Each question could be answered with “I completely agree” to “I completely disagree” using the Likert Scale. Points were assigned to each answer to simplify the acquisition of the general opinion regarding the biocompatible adhesive, with five points being the maximum to achieve. The questionnaire was designed specifically for this study. Based on the opinion of the surgeons, it is supposed to help answering if the daily use of this new product is actually supporting the surgery.

Endpoints

The endoscopic and macroscopic SFR were measured after finishing the procedure by extracting the sand grains manually and weighing them after washing the remaining gel material off. The absolute stone extraction rate was defined as the percentage of embedded sand grains the surgeons were able to withdraw. The time from insertion of the scope until the surgeon declared the kidney model as stone free was measured. Also, the experience of the surgeons and amount of ureteral passages were documented. Finally, the total points of the questionnaire was evaluated.

Statistical evaluation

All data were expressed as mean \pm SD. For the analysis of the data, the Microsoft Excel 2010 software package (Microsoft Office 2010 for Windows, Version 14.0; Microsoft Corporation, Redmond, WA) was used. Endpoints were evaluated using a *t*-test for two independent samples. *p*-Values <0.05 were considered to be significant.

Results

The extraction of the sand grains was only possible while using the bioadhesive system, otherwise they were too small sized to grab with a retrieval basket. In total, a SFR of $84\% \pm 11.7\%$ was achieved. The mean operating time was 22 ± 7.92 minutes (Table 1). For statistical analysis, the participants were divided in two groups of more and less experienced surgeons ($n=3$ vs $n=5$). The consultants with experience of over 250 ureterorenoscopic operations needed a mean of 16.67 ± 3.68 minutes to conduct the procedure, compared with 22.6 ± 7.24 minutes for the residents (<250 URS) ($p=0.052$). The SFR in the experienced group was $79.8\% \pm 5.09\%$ vs $86.56\% \pm 12.61\%$ in the less experienced

TABLE 1. RESULTS OF THE INDIVIDUAL TRIALS

Surgeons	Initial amount (mg)	Extracted amount (mg)	Total removal (%)	Time (minutes)
1	163.2	157.9	96.8	21
2	174.5	134.9	77.3	12
3	90.1	67.8	75.2	17
4	99.3	62.5	62.9	14
5	140.2	119.8	85.4	30
6	167.5	145.5	86.9	21
7	118.6	115.4	97.3	35
8	153.2	138.5	90.4	26
Mean (SD)	138.3 (\pm 32.2)	117.8 (\pm 35.2)	84.0 (\pm 11.7)	22 (\pm 7.9)

SD=standard deviation.

group ($p=0.194$). In both endpoints, no significant difference was measured between the groups.

To retrieve the sand grains, between 3 and 11 passages were needed—which leads to a mean of 6.38 trials. Because of the large “stone burden” that we used for the experiment, each surgeon needed several trials to extract the whole amount of gel-covered sand grains. Failure to successfully grab the gel-covered concretions, was exclusively due to human error for example, missing experience in flexible ureteroscopy.

In the postoperative survey, all surgeons stated that it was a promising technique, which they could imagine using on a daily basis (Table 2). The participants replied with a mean of 4.58 ± 0.27 points to each answer. Regarding the two groups (consultants vs residents), the median was 55.3 ± 3.09 points vs 54.8 ± 3.25 points out of 60 points that could be reached in total. The results of the two groups were not significantly different ($p=0.425$).

Discussion

In this study, the practicability and usability of the novel bioadhesive was systematically evaluated for surgeons with a different level of experience. Our key findings were that this new approach ensures a very high SFR. This might minimize the incidence of CIFR and therefore reduce recurrence rates.

The novel bioadhesive material was already tested in three articles and stated as a safe and well practicable technique to extract residual stones.^{15–17} The stone clearance was up to 100% in those settings. However, only very experienced surgeons conducted the operations.

To our knowledge, our setting is the first that included urologists with different levels of endoscopic experience and where particles comparable to stone dust were used. We still

achieved a median of 84% stone clearance. In our study, the less-experienced surgeons achieved a higher SFR. This might be due to the fact that the trial was performed during the daily operating schedule in which the more experienced surgeons had less time to be involved in the experiment. However, the SFR was not significantly different between the two groups. This shows that the handling of the gel substance is independent of the users' experience. Even though the statistical insignificance of the amount of extracted sand grains between the two groups could be due to the small number of participants ($n=3$ vs $n=5$). This certainly represents one of the limitations of this study.

In our trial, the surgeons were able to choose between the two conventional retrieval baskets [NCircle Nitinol Tipless Stone Extractor (Cook Medical) and NGage Nitinol Stone Extractor (Cook Medical)] to collect the sand grains. In the end, only one surgeon of the experienced group used the NCircle Nitinol Tipless Stone Extractor (Cook Medical), the other participants chose the NGage Nitinol Stone Extractor (Cook Medical). Therefore, a statistical evaluation is not useful. There was no standardization in this regard, which presents a study design weakness. Even though the study should represent a daily routine in which the surgeons also might choose between the two grabbing devices based on what they are convinced would work better for the respective kidney stone formations.

Another significant limitation to our experimental setting was that there was no other method to extract residual fragments, for example, blood coagulation, to compare the new bioadhesive material to. However, the study of Schoeb and colleagues already stated the superior features of the new gel in comparison to blood clots due to the better visibility and the faster clotting time.¹⁷ To our knowledge, so far, there are

TABLE 2. POINT RESULT OF QUESTIONNAIRE (SEE SUPPLEMENTARY TABLE S1)

Surgeon	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12	Total score
1	4	5	5	5	4	5	5	4	5	5	4	5	56
2	4	5	5	5	4	5	5	5	5	4	5	5	57
3	5	5	3	4	4	5	4	5	5	3	3	5	51
4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	4	5	5	58
5	4	4	3	5	4	5	4	4	5	4	4	4	50
6	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	5	5	58
7	3	4	4	5	5	5	4	5	5	4	4	5	52
8	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	4	5	58
Mean	4.38	4.75	4.38	4.75	4.38	4.88	4.62	4.62	5	4.13	4.25	4.88	55
\pm SD	0.7	0.43	0.86	0.43	0.48	0.33	0.48	0.48	0	0.6	0.66	0.33	3.2

no studies on how laser would affect the gel. However, the gel can be easily separated with baskets. However, we believe that a laser would just separate the gel as well. Matlaga and colleagues pointed out in their review that dusting of kidney stones seems superior to fragmentation considering its shorter operation time, less material consumption (e.g., access sheaths, baskets), and reduced risk of ureteral trauma.^{20,21}

This method, however, carries a higher risk for CIFRs by producing mainly stone dust, especially when left behind in the lower calix. These small residuals are highly likely to pass spontaneously. However, in around one of five cases, they cause complications, which make hospital admission necessary.^{4,22,23} These very small particles left behind after dusting are comparable to the sand grains we used in our experimental trial. The mixed size of concretions is definitely a weakness of this study. However, it is only supposed to be a feasibility study. Further investigations have to be made.

The main point was the better standardization of experiments with sand grains. The texture of sand grains differs from conventional kidney stones. However, for this experiment the difference is from our point of view neglectable. Also, in the sizable amount (in total 1106.6 mg) that was utilized in our study, sand grains are more reliable to acquire in the respective standardized sizes. So even for CIFRs under 0.8 mm equaling stone dust the novel bioadhesive presents a good resolution to achieve maximally high stone clearance. This technique might improve the SFR in difficult anatomic conditions, that is, lower calices or anomalous kidneys.

As expected, the more experienced group of surgeons was able to perform the operation faster than the group of residents. Due to the small group of surgeons, the time difference of around 6 minutes is not statistically significant, even though it is a relevant disparity in a daily clinical routine.

Also, a major limitation to our study is that it was exclusively conducted on a kidney model and not in patients so far. Surely, the missing of complications that would affect the procedure in a clinical routine, for example, bleeding, blurry vision, or ureteral strictures, is an important limiting factor—especially considering the operating time.

Hein and colleagues evaluated the biocompatibility in a porcine study. In this trial, the novel bioadhesive was tested in an *in vivo* pig model to extract residual fragments after percutaneous nephrolitholapaxia/URS. Two independent and blinded pathologists examined the porcine kidney after the use of mediNiK. They detected no substantial toxic effects to the tissue.¹⁵ Purenium GmbH claims that the bioadhesive gel is stable in urine under laboratory conditions. Due to the biocompatibility of the product, no harm is expected if the gel stays in the collecting system of the kidney. So far, there were no inpatient studies to assess the gel's impact on the urothelium in a human kidney. However, in the study of Schoeb and colleagues, they tested the same type of gel in a porcine kidney. In their reports, they stated that there were no significant adhesions to the tissue.¹⁷ Most likely, it will just dissolve in the urine and pass with it after a certain period of time. Unfortunately, there are no data available to prove these statements. Therefore more studies, especially inpatient trials, need to be conducted. Despite the limitations, this study is representative because it includes consultants as well as residents.

In our study, the overall satisfaction and the practicability of the new method was also evaluated with a questionnaire. In

their answers, the surgeons uniformly stated that they consider the bioadhesive material as a promising new technique, which can be easily integrated in the operating routine.

Conclusions

This novel bioadhesive to remove residual fragments from the kidney has enabled the surgeons to retrieve even fragments, which could otherwise not be removed with a basket. Therefore, it significantly improves the SFR with fragments <1 mm (0% vs 84%). It also seems to be a very viable method for surgeons on every level of experience. More tests—clinically studies—are required to further evaluate the bioadhesive-based extraction of stone fragments after lithotripsy.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Funding Information

Research grant was from Purenium GmbH, Medical Adhesive Innovations, Bremen, Germany.

Supplementary Material

Supplementary Table S1

References

- Geraghty RM, Jones P, Somani BK. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: A systematic review. *J Endourol* 2017;31:547–556.
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: A global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12:2–3:e86–e96.
- Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:475–482.
- Matlaga BR, Chew B, Eisner B, et al. Ureteroscopic laser lithotripsy: A review of dusting vs fragmentation with extraction. *J Endourol* 2018;32:1–6.
- Chew BH, Brotherhood HL, Sur RL, et al. Natural history, complications and re-intervention rates of asymptomatic residual stone fragments after ureteroscopy: A report from the EDGE research consortium. *J Urol* 2016;195:4 Pt 1:982–986.
- Khaitan A, Gupta NP, Hemal AK, et al. Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: Reality or myth? *Urology* 2002;59:20–24.
- Tan YK, Best SL, Donnelly C, et al. Novel iron oxide microparticles used to render stone fragments paramagnetic: Assessment of toxicity in a murine model. *J Urol* 2012;188:1972–1977.
- Tan YK, Pearle MS, Cadeddu JA. Rendering stone fragments paramagnetic with iron-oxide microparticles to improve the efficiency of endoscopic stone fragment retrieval. *Curr Opin Urol* 2012;22:144–147.
- Sahin C, Tuncer M, Yazıcı O, et al. Do the residual fragments after shock wave lithotripsy affect the quality of life? *Urology* 2014;84:549–554.
- Sahin C, Kafkasli A, Cetinel CA, et al. How do the residual fragments after SWL affect the health-related quality of life? A critical analysis in a size-based manner. *Urolithiasis* 2015;43:163–170.

11. Hein S, Miernik A, Wilhelm K, et al. Clinical significance of residual fragments in 2015: Impact, detection, and how to avoid them. *World J Urol* 2016;34:771–778.
12. Suarez-Ibarrola R, Hein S, Miernik A. Residual stone fragments: Clinical implications and technological innovations. *Curr Opin Urol* 2019;29:129–134.
13. Acar C, Cal C. Impact of residual fragments following endourological treatments in renal stones. *Adv Urol* 2012; 2012:813523.
14. Emmott AS, Brotherhood HL, Paterson RF, et al. Complications, re-intervention rates, and natural history of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2018;32:28–32.
15. Hein S, Schoeb DS, Grunwald I, et al. Viability and biocompatibility of an adhesive system for intrarenal embedding and endoscopic removal of small residual fragments in minimally-invasive stone treatment in an in vivo pig model. *World J Urol* 2018;36:673–680.
16. Hein S, Schoenthaler M, Wilhelm K, et al. Novel biocompatible adhesive for intrarenal embedding and endoscopic removal of small residual fragments after minimally invasive stone treatment in an ex vivo porcine kidney model: Initial evaluation of a prototype. *J Urol* 2016;196:1772–1777.
17. Schoeb DS, Schoenthaler M, Schlager D, et al. New for old-coagulum lithotomy vs a novel bioadhesive for complete removal of stone fragments in a comparative study in an ex vivo porcine model. *J Endourol* 2017;31:611–616.
18. Stößlein S, Grunwald I, Stelten J, et al. In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis. *Carbohydr Polym* 2019;205:287–294.
19. Grunwald I, Richter K, Miernik A, et al. Gelforming system for removing urinary calculi and fragments thereof. <https://patents.google.com/patent/CA2910201A1/en>. Accessed June 13, 2020.
20. Humphreys MR, Shah OD, Monga M, et al. Dusting versus basketing during ureteroscopy-which technique is more efficacious? A prospective multicenter trial from the EDGE research consortium. *J Urol* 2018;199:1272–1276.
21. Santiago JE, Hollander AB, Soni SD, et al. To dust or not to dust: A systematic review of ureteroscopic laser lithotripsy techniques. *Curr Urol Rep* 2017;18:32.
22. Becker B, Gross AJ, Netsch C. Ho: YAG laser lithotripsy: Recent innovations. *Curr Opin Urol* 2019;29:103–107.
23. Hein S, Miernik A, Wilhelm K, et al. Endoscopically determined stone clearance predicts disease recurrence within 5 years after retrograde intrarenal surgery. *J Endourol* 2016; 30:644–649.

Address correspondence to:

Teresa Hausmann, MD

Department of Urology

Asklepios Clinic Barmbek

(Institution to Which this Work Is Attributed)

Rübenkamp 220

Hamburg D-22307

Germany

E-mail: tessa.hausmann@gmx.de

Abbreviations Used

CIFR = clinically insignificant residual fragments

fURS = flexible ureterorenoscope/urterorenoscopy

SFR = stone-free rates

URS = ureteroscopy

YAG = yttrium/aluminium/garnet

2. Darstellung der Publikation

Einleitung:

Das Krankheitsbild der Urolithiasis tritt abhängig von geographischer Herkunft der Patienten/Patientinnen mit einem Lebenszeitrisko von 6-12% auf und ist daher eine weltweit relevante Erkrankung. In der westlichen Welt ist sie - mit einer Prävalenz von etwa 7 % - ein wichtiger Gegenstand urologischer Behandlungen [1]. Darüber hinaus nehmen Inzidenz und Prävalenz von Nierensteinen weltweit zu, was hauptsächlich auf Ernährungsgewohnheiten und damit verbundener zunehmender Adipositas zurückzuführen ist [2]. Was die Behandlungsmöglichkeiten betrifft, so sind minimalinvasive Verfahren wie die Ureterskopie (URS) und die perkutane Nephrolithotomie (PCNL) der Goldstandard in der modernen Urologie [3]. Mit dem Holmium:YAG (Yttrium-Aluminium-Granat)-Laser als dem bevorzugten flexiblen intrakorporalen Lithotriten sind verschiedene Behandlungsansätze, insbesondere Dusting im Vergleich zu Fragmentierung, Gegenstand der Forschung [4]. Restfragmente nach der endoskopischen Lithotripsie stellen jedoch weiterhin eine komplexe Problematik dar, insbesondere weil das Dusting von Nierensteinen zu noch kleineren (< 1 mm) Resten führt. Bei einem Durchmesser von 4 mm oder weniger werden die Residuen als "klinisch unbedeutende Restfragmente" („clinically insignificant residual fragments“, CIFR) bezeichnet, die in der Regel eine hohe Chance auf Spontanpassage mit geringen Reinterventionsraten haben [5]. Dennoch wird der Begriff nach wie vor kontrovers diskutiert. Persistierende Steinreste im oberen Harntrakt können wachsen und wieder klinische Relevanz erlangen [6]. Bis zu 26 % der Patienten/Patientinnen mit Reststeinen werden nach Behandlung innerhalb von zwei Jahren symptomatisch und benötigen einen erneuten Eingriff [7,8]. Außerdem fühlen sich die Betroffenen durch die wiederkehrenden Operationen und Behandlungen in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt [9,10]. Darüber hinaus verursachen sie erhebliche Kosten im Gesundheitswesen [11–13]. Daher ist es für das Wohlbefinden der Patienten/Patientinnen von entscheidender Bedeutung, eine vollständige Steinentfernung sicherzustellen [14]. Um die Steinfreiheit (SFR) zu verbessern, haben wir die Funktionsfähigkeit eines neuartigen bioadhäsiven Systems zur intrarenalen Einbettung und Extraktion von Restfragmenten nach endoskopischer Lithotripsie in einem Nierenmodell getestet. Obwohl diese Methode bereits in verschiedenen Studien verwendet wurde [15–17], ist sie bisher nicht zur Extraktion von Partikeln in der Größe von Steinstaub (Durchmesser 0,2 mm - 0,8 mm) benutzt worden. Des Weiteren sollte die Praktikabilität und Anwendbarkeit des neuartigen Bioadhäsivs für Chirurgen/Chirurginnen mit unterschiedlichem Ausbildungsgrad systematisch bewertet werden.

Material und Methoden

Versuchsaufbau

Alle Eingriffe wurden in einem standardisierten Versuchsaufbau bestehend aus einem Nierenmodell (Nierenmodul rechts, Samed GmbH, Dresden) in einer wassergefüllten Kunststoffwanne durchgeführt (Abb. 1, Abb. 2). Für den Zugang zum Nierenbecken wurde eine Flexor®-Ureterzugangsschleuse (14/16 F, 35 cm, Cook Medical, Bloomington) durch eine Öffnung im Kunststoffbecken eingeführt. Eine durchschnittliche Menge von 138 mg (Standardabweichung (SD) \pm 32,2 mg) Sandkörnern

(Größenordnung 0,2 mm - 0,8 mm) wurde in verschiedene Nierenkelche des Nierenmodells eingebracht. Vor dem Einsatz des neuen Bioadhäsivs versuchten die Chirurgen/Chirurginnen, die Sandkörner mit einer ureterorenoskopischen Standardoperation zu bergen. Die Effizienz der Extraktion wurde unter Verwendung von herkömmlichen Steinfangkörbchen (NCircle® Nitinol Tipless Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington) und NGage® Nitinol Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington)) gemessen.

Einbettungstechnik

Im zweiten Durchgang wurden die Sandkörner mit dem Zweikomponenten-Bioadhäsivprodukt auf Polysaccharidbasis [16,18] überzogen. Das von uns verwendete mediNiK®-Gel der Firma Purenum GmbH (Bremen, Deutschland) ist unseres Wissens das einzige, das bisher in Studien untersucht wurde. Lediglich wurde es in der Studie von Schoeb et al. 2017 mit geronnenem Blut verglichen [15]. Bei diesem Bioadhäsiv handelt es sich um ein Gelprodukt, das zu 100 % aus Biopolymeren besteht. Die hydrogelbildenden Komponenten setzen sich aus Präpolymeren marinen Ursprungs zusammen. Die Hauptkomponenten werden entsprechend der Food and Drug Administration (FDA) als "generally recognized as safe (GRAS)" definiert und können daher auch für Lebensmittel genutzt werden. Das Produkt wurde von der Purenum GmbH (Bremen, Deutschland) entwickelt und wird auch dort produziert. Komponente A besteht aus kationisch vernetzbaren Polymeren. Komponente B sind vernetzbare Polymere, welche mit Komponente A in einer chemischen Reaktion durch zweiwertige Ionen verbunden werden und dadurch eine gelartige Substanz bilden (Abb. 4). Diese Reaktion ist reversibel, indem die zweiwertigen Ionen z. B. durch EDTA entfernt werden [18,19]. Der detaillierte biochemische Aufbau der hier verwendeten Substrate obliegt aus Gründen des Patentrechts für das mediNiK®-Gel der Purenum GmbH (Bremen, Deutschland).

Für die Applikation der Komponenten verwendeten wir einen dünnen Ureterkatheter (FlexGuard™ Laserfaser-Einführhülse (LISA Laser Products GmbH, Kaltenburg-Lindau)) mit 2,7 Fr Außendurchmesser und 2,1 Fr Innendurchmesser, der durch den Arbeitskanal des Ureterorenoskops eingeführt und dicht an den Sandkörnern in den Kelchen platziert wurde. Zunächst wurde die flüssige Komponente A über die Sandkörner gegeben. Das benötigte Volumen hing von der Menge der zuvor inserierten Sandkörner ab, die vollständig bedeckt werden sollten. Zur besseren Visualisierung ist die Komponente A speziell hierfür blau eingefärbt. Im nächsten Schritt wurde die Komponente B mit einem festgelegten Volumen von 20 ml auf die gleiche Weise verteilt. Die Komplexbildner reagierten sofort miteinander und formten einen Gelklumpen, welcher die Sandkörner einschloss (Abb. 3). Durch die Verwendung eines Katheters zur Applikation der verschiedenen Komponenten und einer Schleuse zum Extrahieren der Steine kommt das Gel im Allgemeinen nur selten mit dem Ureteroskop in Kontakt. Sollte es dennoch mit dem Ureteroskop in Berührung kommen, kann es unkompliziert, z.B. durch Spülung mit NaCl-Lösung, gereinigt werden.

Extraktion von Sandkörnern

Für alle Bergungen der Konkreme wurde ein flexibles Viper URF-Endoskop (fURS) (6,6/8 Fr., Richard Wolf, Knittlingen) mit dauerhafter Spülung verwendet. Acht verschiedene

Chirurgen/Chirurginnen nahmen an dieser Studie teil. Drei von ihnen hatten bereits mehr als 250 ureterorenoskopische Eingriffe durchgeführt. Eine Assistenzärztin führte die Operation zum ersten Mal durch. Zunächst versuchten die Chirurgen/Chirurginnen, die Sandkörner vor dem Auftragen des Gels mithilfe der Extraktionskörbchen zu greifen. Danach wurden die Sandkörner mit dem Gel bedeckt und anschließend die bioadhäsiven Klumpen extrahiert, bis die Kelche endoskopisch steinfrei erschienen. Das Gel ist anfangs sehr weich und härtet nach 3 bis 5 Minuten aus. Es lässt sich aber fortwährend leicht zerteilen, indem man es mit einem Korb oder einer Greifvorrichtung fasst. Mit diesem kleineren Umfang ist es sicher zu gewährleisten, die mit Gel bedeckten Konkremente durch die Zugangshülse herauszuholen. Wenn das Gelfragment nicht zu groß ist, um durch eine Zugangsschleuse zu passen, bleibt es stabil. Es besitzt die Fähigkeit, sich in die Länge zu ziehen oder sich kaugummiartig an die umgebenden Strukturen anzupassen. Die Visualisierung ist während der Operation nicht eingeschränkt, da das Gel normalerweise nicht an der Spitze des Endoskops kleben bleibt. Sollten dennoch kleine Stücke am Endoskop haften bleiben, ist es einfach, das Endoskop mit NaCl-Lösung zu reinigen. Dies stellt ebenfalls eine Methode dar, um verbliebene Gelreste in der Niere durch verstärkte Spülung aufzulösen. Die NaCl-Lösung weicht das mediNiK®-Gel auf, so dass es aufgrund seiner im Vergleich zu Nierensteinen geringeren Dichte oben auf der Spülflüssigkeit schwimmt. So kann es leicht von festen Bestandteilen getrennt werden. Außerdem sind die verbleibenden Gel-Fragmente aufgrund ihrer blauen Färbung leicht zu erkennen. Die Sichtbarkeit des Gels ist unabhängig von der Verwendung von Wasser oder Kochsalzlösung.

Fragebogen

Nach Abschluss der Studie musste jede/r Teilnehmer/Teilnehmerin einen Fragebogen mit 12 Unterpunkten ausfüllen (siehe Anhang 1). Es wurden insgesamt 8 Fragen zur Einschätzung der Gebrauchstauglichkeit und 4 Fragen zu spezifischen Systemaspekten gestellt. Die Fragen bezogen sich auf die Praktikabilität des Verfahrens und die mögliche Verwendung im klinischen Alltag. Jede Frage konnte anhand der Likert-Skala mit "stimme voll und ganz zu" bis "stimme überhaupt nicht zu" beantwortet werden. Jeder Antwort wurde eine Punktzahl zugeordnet, um die Erfassung der allgemeinen Bewertung des biokompatiblen Klebstoffs zu vereinfachen. Es konnten pro Frage maximal 5 Punkte erreicht werden. Der Fragebogen wurde speziell für diese Studie entwickelt. Basierend auf der Meinung der Chirurgen/Chirurginnen soll er helfen zu eruieren, ob die tägliche Verwendung dieses neuen Produkts in Operationen tatsächlich hilfreich wäre.

Endpunkte

Die endoskopische und makroskopische SFR wurde nach Abschluss des Eingriffs gemessen, indem die Sandkörner manuell extrahiert und nach Entfernung des restlichen Gelmaterials gewogen wurden. Die absolute Steinextraktionsrate wurde als prozentual durch die Urologen/Urologinnen entfernte Menge der anfangs inserierten Sandkörner definiert. Die Zeitmessung erfolgte vom Einführen des Endoskops bis zu dem Punkt, an dem die/der Chirurg/Chirurgin das Nierenmodell als steinfrei erklärte. Auch die operative Erfahrung der Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die Anzahl der

Harnleiterpassagen wurden dokumentiert. Zuletzt wurde die Anzahl der vergebenen Punkte im Fragebogen ausgewertet.

Statistische Auswertung

Alle Daten wurden als Mittelwert \pm SD dargestellt. Für die Analyse der Daten wurde das Softwarepaket Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office 2010 für Windows, Version 14.0, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verwendet. Die Endpunkte wurden mithilfe eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben ausgewertet. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Die Extraktion der Sandkörner war nur unter Verwendung des bioadhäsiven Systems möglich, da sie sonst zu klein waren, um sie mit einem Steinfangkörbchen zu greifen. Insgesamt wurde eine SFR von $84\% \pm 11,7\%$ erreicht. Die mittlere Operationszeit betrug 22 Minuten (Min.) $\pm 7,92$ Min. (Tabelle 1). Für die statistische Analyse wurden die Teilnehmer/Teilnehmerinnen in zwei Gruppen mit mehr und weniger erfahrenen Operateuren/Operateurinnen aufgeteilt ($n = 3$ vs. $n = 5$). Die Fachärzte/Fachärztinnen mit bereits mehr als 250 absolvierten ureterorenoskopischen Operationen benötigten im Durchschnitt $16,67$ Min. $\pm 3,68$ Min. für die Durchführung des Eingriffs. Die weniger erfahrenen Assistenzärzte/Assistenzärztinnen (< 250 URS) brauchten durchschnittlich $22,6$ Min. $\pm 7,24$ Min. ($p = 0,052$). Die SFR in der erfahrenen Gruppe betrug $79,8\% \pm 5,09\%$ gegenüber $86,56\% \pm 12,61\%$ in der weniger erfahrenen Gruppe ($p = 0,194$). Bei beiden Endpunkten ließ sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Um die Sandkörner zu bergen, waren zwischen 3 und 11 Durchgänge erforderlich. Dies führte zu einem Mittelwert von 6,38 Versuchen. Aufgrund der großen "Steinlast", die wir für das Experiment verwendeten, benötigte jede/jeder Urologe/Urologin mehrere Versuche, um die gesamte Menge der mit Gel bedeckten Sandkörner zu extrahieren. Konnten die eingebetteten Konkrementen nicht gefasst werden, war dies ausschließlich auf die mangelnde Technik der Operateure/Operateurinnen zurückzuführen, z. B. aufgrund von fehlender Erfahrung in der flexiblen Ureterorenoskopie.

In der postoperativen Befragung gaben alle Chirurgen/Chirurginnen an, dass es sich um eine vielversprechende Technik handle, von der sie sich vorstellen könnten, sie im klinischen Alltag anzuwenden (Tabelle 2). Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen bewerteten die Fragen mit einem Mittelwert von $4,58 \pm 0,27$ Punkten pro Antwort. Bei den beiden Gruppen (Fachärzte vs. Assistenzärzte) lag der Median bei $55,3 \pm 3,09$ Punkten vs. $54,8 \pm 3,25$ Punkten von insgesamt 60 erreichbaren Punkten. Die Ergebnisse der beiden Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,425$).

Diskussion

In dieser Studie wurde die Praktikabilität und Anwendbarkeit des neuartigen Bioadhäsivs für Chirurgen/Chirurginnen mit unterschiedlichem Erfahrungsstand systematisch bewertet. Unser wichtigstes Ergebnis war, dass dieser neue Ansatz eine sehr hohe SFR ermöglicht. Dies könnte das Auftreten von ClFR minimieren und somit die Rate an Rezidivnierensteinen verringern. Das neuartige

bioadhäsive Material wurde bereits in drei Publikationen getestet und als sichere und gut praktikable Technik zur Entfernung von Reststeinen beurteilt [15–17].

Die Extraktionsraten betragen in diesen Studien bis zu 100 %. Allerdings wurden dort die Interventionen nur von sehr erfahrenen Operateuren/Operateurinnen durchgeführt. Soweit wir wissen, ist unsere Studie die erste, an der Urologen/Urologinnen mit unterschiedlicher endoskopischer Erfahrung beteiligt waren und bei der sehr kleine, mit Steinstaub vergleichbare Partikel verwendet wurden. Dennoch erreichten wir im Median eine Steinsanierung von 84 %.

In unserer Studie erzielten die weniger erfahrenen Chirurgen/Chirurginnen eine höhere SFR. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studie im normalen Operationsalltag durchgeführt wurde. Daher hatten die erfahreneren Teilnehmer/Teilnehmerinnen weniger Zeit sich an dem Experiment zu beteiligen. Die SFR unterschied sich jedoch nicht signifikant in den beiden Gruppen. Dies zeigt, dass die Handhabung der Gelsubstanz unabhängig ist von der Erfahrung der Anwender/Anwenderinnen. Die Ursache, dass sich die SFR in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, könnte allerdings auch auf die geringe Teilnehmerzahl ($n = 3$ vs. $n = 5$) zurückzuführen sein. Dies stellt sicherlich eine Schwäche dieser Studie dar.

In unserer Studie konnten die Teilnehmer/Teilnehmerinnen zwischen den beiden konventionellen Steinfangkörbchen (NCircle® Nitinol Tipless Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington) und NGage® Nitinol Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington)) wählen, um die Sandkörner zu bergen. Es verwendete nur ein Chirurg der erfahrenen Gruppe den NCircle® Nitinol Tipless Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington), die anderen Operateure/Operateurinnen wählten den NGage® Nitinol Stone Extractor (Cook Medical, Bloomington). Daher ist eine statistische Auswertung diesbezüglich nicht sinnvoll. In dieser Hinsicht gab es keine Standardisierung, was ebenfalls eine Schwäche des Studiendesigns ist. Die Studie sollte jedoch eine möglichst realistische tägliche Routine darstellen, in der die Chirurgen/Chirurginnen nach eigenem Ermessen zwischen den beiden Greifvorrichtungen wählen konnten, um eine möglichst effiziente Steinextraktion sicherzustellen.

Eine wesentliche Einschränkung der Versuchsanordnung war, dass es keine konkurrierende Methode zur Extraktion von Restfragmenten, z.B. mit Hilfe von Blutthromben, gab, mit der das neue bioadhäsive Material verglichen werden konnte. Die Studie von Schoeb et al. wies jedoch bereits auf die überlegenen Eigenschaften des neuen Gels im Vergleich zu Blutgerinnseln aufgrund der besseren Sichtbarkeit und der schnelleren Gerinnungszeit hin [15]. Unseres Wissens gibt es bisher keine Studien darüber, wie die benutzte Lasertechnik die Geleigenschaften beeinflussen würde. Das Bioadhäsiv lässt sich jedoch leicht mit Körbchen abtrennen, daher sind wir der Auffassung, dass das Gel auch mit einer Laserfaser teilbar wäre.

Matlaga et al. wiesen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass das Dusting von Nierensteinen der Fragmentierung überlegen zu sein scheint, da die Operationszeit kürzer ist, weniger Material verbraucht wird (z. B. Schleusen, Rückholkörbchen) und das Risiko eines Uretertraumas geringer ist [20,21]. Da diese Methode hauptsächlich Steinstaub erzeugt, birgt sie jedoch ein höheres Risiko für CIFRs, insbesondere wenn dieser im unteren Kelch zurückbleibt. Diese kleinsten Restkonkremente werden mit hoher Wahrscheinlichkeit spontan ausgeschieden. In etwa einem von fünf Fällen verursachen sie jedoch Komplikationen, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen [4,22,23]. Diese kleinsten Restkonkremente sind größentechnisch vergleichbar mit den Sandkörnern,

die wir in unserem Versuch verwendet haben. Die nicht einheitliche Größe der verwendeten Konkremente ist definitiv ein Schwachpunkt dieser Studie. Allerdings handelt es sich nur um eine Machbarkeitsstudie, es müssen weitere Untersuchungen folgen. Der wichtigste Punkt war die besser zu gewährleistende Standardisierung der Experimente mit Sandkörnern. Die Textur von Sandkörnern unterscheidet sich von herkömmlichen Nierensteinen. Für dieses Experiment ist der Unterschied jedoch aus unserer Sicht vernachlässigbar. Auch sind Sandkörner bei der verwendeten Menge (insgesamt 1106,6 mg) zuverlässiger in den jeweiligen standardisierten Größen zu erhalten als organisches Material. Selbst für CIFRs unter 0,8 mm, die Steinstaub entsprechen, stellt das Bioadhäsiv eine gute Innovation dar, um eine maximal hohe Steinfreiheit zu erreichen. Diese Technik könnte die SFR bei schwierigen anatomischen Verhältnissen, z. B. bei niedrigen Kelchen oder anomalen Nieren, verbessern.

Wie erwartet, konnte die erfahrenere Gruppe der Chirurgen/Chirurginnen die Operation schneller durchführen als die Gruppe der Assistenzärzte/Assistenzärztinnen. Aufgrund der kleinen Gruppe von Teilnehmern/Teilnehmerinnen ist der Zeitunterschied von etwa 6 Minuten statistisch nicht signifikant, auch wenn es sich um eine relevante Abweichung im klinischen Alltag handelt.

Eine wesentliche Einschränkung unserer Studie ist auch, dass sie ausschließlich an einem Nierenmodell und bisher nicht an Patienten/Patientinnen durchgeführt wurde. Sicherlich ist das Fehlen von Komplikationen, die das Verfahren in der klinischen Routine beeinträchtigen würden, wie z.B. Blutungen, Sichteseinschränkungen oder Harnleiterstrikturen, ein wichtiger limitierender Faktor - insbesondere in Anbetracht der Operationszeit. Hein et al. 2018 untersuchten die Biokompatibilität in einer Studie an Schweinen. In dieser Studie wurde das neuartige Bioadhäsiv in einem In-vivo-Schweinmodell zur Extraktion von Restfragmenten nach PNL/URS getestet. Zwei unabhängige Pathologen untersuchten die Schweineniere nach der Anwendung von mediNiK®. Sie stellten keine wesentlichen toxischen Auswirkungen auf das Gewebe fest [17]. Die Purenum GmbH (Bremen, Deutschland) gibt an, dass das bioadhäsive Gel unter Laborbedingungen im Urin stabil ist. Aufgrund der Biokompatibilität des Produkts sind keine Schäden zu erwarten, wenn das Gel im Sammelsystem der Niere verbleibt. Bislang gab es keine klinischen Studien, in denen die Auswirkungen des Gels auf das Urothel in einer menschlichen Niere untersucht wurden. In der Studie von Schoeb et al. (2017) wurde jedoch dieselbe Art von Gel in einer Schweineniere getestet. Es wurde berichtet, dass es keine signifikanten Adhäsionen am Gewebe gab [15]. Höchstwahrscheinlich löst sich das Material im Urin auf und wird nach einer gewissen Zeit mit ihm ausgeschieden. Leider gibt es bisher keine Daten, die diese Aussagen belegen. Daher müssen weiterführende Studien, insbesondere klinische Studien, vorgenommen werden. Trotz der Einschränkungen ist diese Studie repräsentativ, da sie sowohl Fachärzte/Fachärztinnen als auch Assistenzärzte/Assistenzärztinnen einschließt. In unserer Studie wurden auch die Gesamtzufriedenheit und die Praktikabilität der neuen Methode mit einem Fragebogen gemessen. Alle gestellten Fragen zur Einschätzung der Gebrauchstauglichkeit und zu spezifischen Systemaspekten wurden durchschnittlich mit über 4 von 5 maximal möglichen Punkten bewertet. Als besonders positiv wurde die Einfärbung der Komponenten zur besseren Kenntlichkeit gesehen. Zusammenfassend gaben die Teilnehmer/Teilnehmerinnen in ihren Antworten einheitlich an, dass sie das bioadhäsive Material für eine vielversprechende neue Technik halten, die sich leicht in die Operationsroutine integrieren lässt.

3. Zusammenfassung

Dieses neuartige Bioadhäsiv zur Entfernung von Restfragmenten aus der Niere hat es den Chirurgen/Chirurginnen ermöglicht, auch kleinste Fragmente zu bergen, die sonst nicht mit einem Extraktionskörbchen entfernt werden könnten. Daher verbessert sich die SFR bei Fragmenten < 1 mm erheblich (0 % vs. 84 %). Dieses vielversprechende Ergebnis würde im klinischen Alltag eine gründlichere endoskopische Sanierung von Nephrolithiasis ermöglichen, vor allem bei Patienten/Patientinnen mit anatomischen Besonderheiten der ableitenden Harnwege. Eine somit vermutlich länger gewährleistete Steinfreiheit würde zu einer höheren Patientenzufriedenheit führen. Zusätzlich erwies sich das verwendete System auch als sehr anwenderfreundliche Methode für Urologen/Urologinnen auf unterschiedlichen Erfahrungsniveaus. Weder die Eingriffszeiten, noch die Konkrementextraktionsraten in der Studie zeigten sich signifikant zwischen der Anfänger- und Fortgeschrittenengruppe ($p = 0,052$ und $p = 0,194$). Diese Einschätzung konnte durch die Ergebnisse der abschließend durchgeführten Befragung bestätigt werden. Hier äußerten sich die Teilnehmer/Teilnehmerinnen mit $55,3 \pm 3,09$ Punkten (Fachärzte/-ärztinnen) und $54,8 \pm 3,25$ Punkten (Assistenzärzte/-ärztinnen) von insgesamt 60 erreichbaren Punkten im Fragebogen überzeugt von der unkomplizierten Anwendbarkeit dieser Methode im klinischen Alltag.

Weitere Untersuchungen und vor allem klinische Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse bezüglich Extraktion von Steinfragmenten mittels Bioadhäsiv in situ beurteilen zu können.

Abstract

This novel bioadhesive for removal of residual fragments from the kidney has enabled surgeons to recover even the smallest fragments that could not otherwise be removed with an extraction basket. Therefore, SFR improves significantly for fragments <1 mm (0% vs. 84%). This promising result would allow more thorough endoscopic remediation of nephrolithiasis in clinical practice, especially in patients with anatomical peculiarities of the urinary tract. A presumably longer guaranteed stone-free period would lead to higher patient satisfaction.

In addition, the system used also proved to be a very user-friendly method for urologists at different levels of experience. Neither the procedure times nor the stone extraction rates in the study showed significant differences between the beginner and advanced groups ($p = 0.052$ and $p = 0.194$, respectively). This assessment could be confirmed by the results of the final survey conducted. With 55.3 ± 3.09 points (specialists) and 54.8 ± 3.25 points (residents) out of a total of 60 possible points in the questionnaire, the participants were convinced of the uncomplicated applicability of this method in everyday clinical practice.

Further investigations and, above all, clinical studies are necessary in order to be able to assess these results with regard to extraction of stone fragments using the bioadhesive in situ.

Literaturliste

- [1] R. M. Geraghty, P. Jones, and B. K. Somani, "Worldwide Trends of Urinary Stone Disease Treatment Over the Last Two Decades: A Systematic Review," *Journal of endourology*, vol. 31, no. 6, pp. 547–556, 2017.
- [2] V. Romero, H. Akpınar, and D. G. Assimos, "Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors," *Reviews in urology*, vol. 12, 2-3, pp. e86-96, 2010.
- [3] C. Türk, A. Petřík, K. Sarica et al., "EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis," *European urology*, vol. 69, no. 3, pp. 475–482, 2016.
- [4] B. R. Matlaga, B. Chew, B. Eisner et al., "Ureteroscopic Laser Lithotripsy: A Review of Dusting vs Fragmentation with Extraction," *Journal of endourology*, vol. 32, no. 1, pp. 1–6, 2018.
- [5] B. H. Chew, H. L. Brotherhood, R. L. Sur et al., "Natural History, Complications and Re-Intervention Rates of Asymptomatic Residual Stone Fragments after Ureteroscopy: a Report from the EDGE Research Consortium," *The Journal of urology*, vol. 195, 4 Pt 1, pp. 982–986, 2016.
- [6] A. Khaitan, N. P. Gupta, A. K. Hemal et al., "Post-ESWL, clinically insignificant residual stones: reality or myth?," *Urology*, vol. 59, no. 1, pp. 20–24, 2002.
- [7] Y. K. Tan, M. S. Pearle, and J. A. Cadeddu, "Rendering stone fragments paramagnetic with iron-oxide microparticles to improve the efficiency of endoscopic stone fragment retrieval," *Current opinion in urology*, vol. 22, no. 2, pp. 144–147, 2012.
- [8] Y. K. Tan, S. L. Best, C. Donnelly et al., "Novel iron oxide microparticles used to render stone fragments paramagnetic: assessment of toxicity in a murine model," *The Journal of urology*, vol. 188, no. 5, pp. 1972–1977, 2012.
- [9] C. Sahin, A. Kafkasli, C. A. Cetinel et al., "How do the residual fragments after SWL affect the health-related quality of life? A critical analysis in a size-based manner," *Urolithiasis*, vol. 43, no. 2, pp. 163–170, 2015.
- [10] C. Sahin, M. Tuncer, O. Yazıcı et al., "Do the residual fragments after shock wave lithotripsy affect the quality of life?," *Urology*, vol. 84, no. 3, pp. 549–554, 2014.
- [11] A. S. Emmott, H. L. Brotherhood, R. F. Paterson et al., "Complications, Re-Intervention Rates, and Natural History of Residual Stone Fragments After Percutaneous Nephrolithotomy," *Journal of endourology*, vol. 32, no. 1, pp. 28–32, 2018.
- [12] R. Suarez-Ibarrola, S. Hein, and A. Miernik, "Residual stone fragments: clinical implications and technological innovations," *Current opinion in urology*, vol. 29, no. 2, pp. 129–134, 2019.
- [13] S. Hein, A. Miernik, K. Wilhelm et al., "Clinical significance of residual fragments in 2015: impact, detection, and how to avoid them," *World journal of urology*, vol. 34, no. 6, pp. 771–778, 2016.
- [14] C. Acar and C. Cal, "Impact of Residual Fragments following Endourological Treatments in Renal Stones," *Advances in urology*, vol. 2012, p. 813523, 2012.
- [15] D. S. Schoeb, M. Schoenthaler, D. Schlager et al., "New for Old-Coagulum Lithotomy vs a Novel Bioadhesive for Complete Removal of Stone Fragments in a Comparative Study in an Ex Vivo Porcine Model," *Journal of endourology*, vol. 31, no. 6, pp. 611–616, 2017.
- [16] S. Hein, M. Schoenthaler, K. Wilhelm et al., "Novel Biocompatible Adhesive for Intrarenal Embedding and Endoscopic Removal of Small Residual Fragments after Minimally Invasive Stone Treatment in an Ex Vivo Porcine Kidney Model: Initial Evaluation of a Prototype," *The Journal of urology*, vol. 196, no. 6, pp. 1772–1777, 2016.
- [17] S. Hein, D. S. Schoeb, I. Grunwald et al., "Viability and biocompatibility of an adhesive system for intrarenal embedding and endoscopic removal of small residual fragments in minimally-invasive stone treatment in an in vivo pig model," *World journal of urology*, vol. 36, no. 4, pp. 673–680, 2018.
- [18] S. Stößlein, I. Grunwald, J. Stelten et al., "In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis," *Carbohydrate polymers*, vol. 205, pp. 287–294, 2019.
- [19] Grunwald I, Richter K, Miernik A. et al, "Gelforming system for removing urinary calculi and fragments thereof," <https://patents.google.com/patent/CA2910201A1/en>.
- [20] J. E. Santiago, A. B. Hollander, S. D. Soni et al., "To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques," *Current urology reports*, vol. 18, no. 4, p. 32, 2017.
- [21] M. R. Humphreys, O. D. Shah, M. Monga et al., "Dusting versus Basketing during Ureteroscopy- Which Technique is More Efficacious? A Prospective Multicenter Trial from the EDGE Research Consortium," *The Journal of urology*, vol. 199, no. 5, pp. 1272–1276, 2018.
- [22] S. Hein, A. Miernik, K. Wilhelm et al., "Endoscopically Determined Stone Clearance Predicts Disease Recurrence Within 5 Years After Retrograde Intrarenal Surgery," *Journal of endourology*, vol. 30, no. 6, pp. 644–649, 2016.

[23] B. Becker, A. J. Gross, and C. Netsch, "Ho: YAG laser lithotripsy: recent innovations," *Current opinion in urology*, vol. 29, no. 2, pp. 103–107, 2019.

4. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation:

Eigenanteil:

- Studienkoordination, Versuchsaufbau und Akquise der Teilnehmer
- Erstellung der Datenbank und der Likert Skala des Fragebogens
- Statistische Analyse und Auswertung der Messdaten, sowie des Fragebogens
- Literaturrecherche zu endoskopischer Sanierung von Nephrolithiasis, vor allem unter Verwendung von Hilfssubstraten
- Erstellen der Publikation und des Manuskripts, sowie aller Tabellen

Fremdanteil:

- Firma Purenum: Bereitstellung Nierenmodell/verwendete Bilder und des mediNiK®-Gel
- Urologische Abteilung AK Barmbek, Hamburg, Prof. A. Gross: Technische Gerätschaften und Räumlichkeiten:

5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuallererst Frau Prof. Dr. med. Fisch und Herrn Prof. Dr. med. Gross für die Möglichkeit an den Institutionen für Urologie der Universitätsklinik Eppendorf und der Asklepios Klinik Barmbek zu promovieren danken.

Ich möchte mich außerdem ganz herzlich bei der urologischen Abteilung der AK Barmbek für die Bereitstellung der Gerätschaften und die aktive Teilnahme an der Studie bedanken. Ohne euch hätte es keine Machbarkeitsstudie gegeben. Besonders hervorheben möchte ich hierbei meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Rosenbaum, welcher mich gemeinsam mit Herrn PD Dr. med. Leyh-Bannurah aus der urologischen Abteilung des UKE, hervorragend betreut hat. Vielen Dank für die konstruktive Kritik und die lösungsorientierte Unterstützung beim Verfassen der Arbeit. In diesem Zusammenhang möchte ich mich bei meinem Kollegen, Herrn Dr. med. Becker, meiner Freundin Franziska Gröschl und meinem Partner Christian Marx bedanken. Ihr seid die beste Unterstützung, die man sich als Promovierende wünschen kann. Für die moralische Unterstützung bedanke ich mich bei meiner Familie, die wirklich immer für mich da ist.

Den wohl wichtigsten Beitrag zu dieser Dissertation haben allerdings Herr Prof. Dr. rer. nat. Ingo Grunwald und Herr Dipl.-Ing. MBA Manfred Peschka mit der Erfindung des mediNIK®-Gel geleistet. Ich bedanke mich für die wunderbare Möglichkeit der Zusammenarbeit und die Unterstützung in biochemischen Fragen während der Erstellung des Papers und dieser Arbeit.

6. Lebenslauf

Persönliches

Teresa Johanna Hausmann, geboren am
27.01.1989 in Amberg

Beruf

01/2016 – 12/2020

Assistenzärztin
Abteilung für Urologie
Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg

seit 01/2021

Assistenzärztin
Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg

Hochschulausbildung

2008 - 2015

Studium der Humanmedizin in der Universität
Regensburg

09/2010

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

Klinik für Anästhesie und Operative
Intensivmedizin
Klinikum St. Marien, Amberg, Deutschland

Department of Pediatrics
Muhimbili National Hospital, Dar Es Salaam,
Tansania

Klinik für Plastische, Wiederherstellende und
Handchirurgie
Klinikum Nürnberg Süd, Nürnberg, Deutschland

Department of General Surgery
Model Hospital, Kathmandu, Nepal

04/2014

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/2014 – 04/2015

Praktisches Jahr

Department of General Surgery (Dr. M. Naidoo)
Addington Hospital, Durban, Südafrika

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Klinik für Hämatologie und
Klinikum Schwabing, München, Deutschland

Abteilung für Urologie
Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland

05/2015

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulbildung

1995 - 1999

Max-Josef-Grundschule, Amberg

1999 – 2008

Erasmus Gymnasium, Amberg; Abschluss
Allgemeine Hochschulreife

Dissertation

10/2019

Posterpräsentation: "Novel Biocompatible
Adhesive to remove stone dust: Usability Trial in
a Kidney Model", WCE, Abu Dhabi, VAE

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: