

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Stöckle

**Einfluss der präoperativen DJ-Katheter-Einlage (Prestenting) auf
Steinfreiheits- und Komplikationsraten bei der ureterorenoskopischen
Harnleitersteinentfernung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Gereon Braunfels
geb. am: 27.04.1986 in Köln

Tag der Promotion: Dienstag, 03.03.2020

Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger

Berichterstatter: 1) Prof. Dr. med. Matthias Glanemann (Prüfungsvorsitzender)
2) Prof. Dr. med. Michael Stöckle
3) Prof. Dr. med. Danilo Fliser

Widmung

Diese Dissertation widme ich meiner lieben Frau, meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich stets mit vollem Einsatz unterstützt haben.

Inhalt

1	Verzeichnisse.....	5
1.1	Abkürzungsverzeichnis	5
1.2	Abbildungsverzeichnis	6
1.3	Tabellenverzeichnis	7
2	Zusammenfassung.....	8
3	Einleitung.....	10
3.1	Epidemiologie.....	10
3.2	Pathogenese der Urolithiasis	11
3.2.1	Allgemeine Pathogenese	11
3.2.2	Radiologische Eigenschaften der verschiedenen Steintypen	12
3.2.3	Steinspezifische Pathogenese	13
3.3	Geschichte	16
3.4	Entwicklung der Ureterorenoskopie am Universitätsklinikum des Saarlandes.....	18
3.5	Therapie Algorithmus bei Harnleitersteinen am UKS	19
3.6	Indikationen und Kontraindikationen der Ureterorenoskopie bei Harnleiterkonkrementen.....	21
3.7	Pro und Contra der Ureterorenoskopie	24
3.8	Komplikationen und deren Beherrschung	25
3.9	Definition Steinfreiheit in der Literatur	27
3.10	Das Prestenting und dessen Indikationen	28
3.11	Perkutane Nephrostomie (PCN)	30
3.12	Fragestellung und Zielsetzung	31
4	Material und Methodik.....	32
4.1	Erarbeitung der Daten und statistische Tests.....	32
4.2	Instrumentarium und Operationstechnik	34
4.2.1	Instrumentarium	34
4.2.2	Mono- und Doppel- J-Katheter	40
4.2.3	Operationstechnik.....	41
4.3	Definitionen	45
4.3.1	Komplikationsklassifikation.....	46
5	Ergebnisse	48
5.1	Epidemiologie und Stichprobenbildung	48
5.1.1	Patientenkollektiv der Primärstichprobe	48

5.1.2	Stichprobenbildung	49
5.1.3	Patientenkollektiv der Studienstichprobe.....	51
5.2	Steinfreiheitsrate	54
5.2.1	Steinfreiheitsrate der Studienstichprobe.....	54
5.2.2	Auswirkung des Prestentings auf die Steinfreiheitsrate gegenüber der primären Ureterorenoskopie	55
5.2.3	Unterschied der Steinfreiheitsrate je nach Konkrementgröße.....	55
5.3	Komplikationsrate	57
5.3.1	Komplikationsrate der Studienstichprobe	57
5.3.2	Art und Häufigkeit der Komplikationen	57
5.3.3	Unterschied der Komplikationsrate nach einer Vorbehandlung mit Doppel-J-Katheter gegenüber einer primären URS	59
5.3.4	Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße der Studienstichprobe	60
5.4	Hospitalisationsdauer.....	62
5.4.1	Unterschied der Hospitalisationsdauer nach primären URS gegenüber URS mit Prestenting.....	62
5.5	Operationszeiten der Studienstichprobe	64
5.5.1	Unterschied der Operationszeit bei primären URS gegenüber URS mit Prestenting.....	65
5.5.2	Unterschied der Komplikationsrate je nach Operationszeit.....	67
6	Diskussion	68
6.1	Komplikationsrate	70
6.2	Steinfreiheitsrate	77
6.3	Hospitalisationsdauer.....	82
6.4	Operationszeiten	82
6.5	Fazit	84
6.6	Ausblick.....	84
7	Bibliographie.....	86
8	Danksagungen.....	91
9	Anhang	92

1 Verzeichnisse

1.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ch.	Charrière
cm	Zentimeter
d	Tag
DJ	Doppel-J-Katheter
EAU	European association of urology
EPL	Extrakorporale piezoelektrische Lithotripsie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellen Lithotripsie
Fa.	Firma
KK	Konkrement
KK`s	Konkremente
Kompl.	Komplikation
LUTS	engl.: lower urinary tract symptoms
min.	Minuten
mm	Millimeter
NaCl	Natrium-Chlorid
OKG	obere Kelchgruppe
OP	Operation
PCN	perkutane Nephrostomie
UKS	Universitäts-Klinikum Saarland
URS	Ureterorenoskopie
STRF	Steinfreiheitsrate
V. a.	Verdacht auf
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
Z. n.	Zustand nach

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Löslichkeit der lithogenen Substanzen in Abhängigkeit vom Urin-pH.....	12
Abbildung 2: Therapiealgorithmus für Ureterkonkremente aus der EAU-Leitlinie 2018.	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung Funktionsweise einer percutanen Nephrostomie.....	30
Abbildung 4: Semirigides Ureterorenoskop der Richard Wolf GmbH.....	34
Abbildung 5: Flexibles Ureterorenoskop der Richard Wolf GmbH.	35
Abbildung 6: Hydraulische Lithotriptorsonden "Swiss LithoClast" und Basisstation der Richard Wolf GmbH.	36
Abbildung 7: Semirigides Ureterorenoskop mit aufgesetztem Swiss LithoClast der Richard Wolf GmbH.....	36
Abbildung 8: Laserlithotripter-System der Bauart MegaPulse 30+ Holmium YAG Laser der Richard Wolf GmbH.	37
Abbildung 9: Diverse Formen von Faßzangen der Richard Wolf GmbH.....	38
Abbildung 10: Verschiedene Dormiakörbchen und der Bedienungsmechanismus der Richard Wolf GmbH.....	39
Abbildung 11: Doppel-J-Katheter und Führungsdraht der Richard Wolf GmbH.....	40
Abbildung 12: Schematische Darstellung einer Ureterorenoskopie mit einem flexiblen Ureterorenoskop zur Konkrement - Bergung mittels Dormiakörbchen.....	41
Abbildung 13: Geschlechterverteilung der 538 Patienten der Primärstichprobe.	48
Abbildung 14: Verteilung der Ureterorenoskopien der Primärstichprobe auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.	49
Abbildung 15: Entwicklung der Studienstichprobe.	50
Abbildung 16: Verteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.	52
Abbildung 17: Seitenverteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe.....	53
Abbildung 18: Postoperative Steinfreiheit der Patienten der Studienstichprobe.	54
Abbildung 19: Einfluss des Prestentings auf die postinterventionelle Steinfreiheit der Studienstichprobe.	55
Abbildung 20: Unterschied der Steinfreiheitsrate je nach Konkrementgröße der Stichprobe.	56
Abbildung 21: Art und Häufigkeit der Komplikationen der Studienstichprobe.	58
Abbildung 22: Vergleich der Komplikationsrate nach Prestenting und nach primärer URS der Patienten der Studienstichprobe.	59
Abbildung 23: Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße.....	61
Abbildung 24: Hospitalisationsdauer der Patienten der Stichprobe.....	62

Abbildung 25: Vergleich der Hospitalisationsdauer nach URS mit Prestenting gegenüber einer primären URS.....	63
Abbildung 26: Operationszeiten der Ureterorenoskopien der Stichprobe.	65
Abbildung 27: Operationszeiten der Patienten der Stichprobe nach primärer URS und nach Prestenting.	66
Abbildung 28: Unterschied der Komplikationsrate je nach OP-Zeit.	67
Abbildung 29: Die Häufigkeit des Prestentings aus der internationalen Arbeit von Assimos et al., „Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study“.....	77

1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zum Zusammenhang Harn-pH und Harnleiter - Steinart.....	11
Tabelle 2: Modifikation der Clavien & Dindo - Klassifikation für die vorliegende Arbeit.....	47
Tabelle 3: Epidemiologie der Studienstichprobe n=277 im Überblick.....	51
Tabelle 4: Postoperative Steinfreiheit der Patienten der Studienstichprobe.	54
Tabelle 5: Komplikationsrate der Studienstichprobe.	57
Tabelle 6: OP-Zeiten der Studienstichprobe.	66
Tabelle 7: Komplikationsraten in der Literatur.	71
Tabelle 8: Steinfreiheitsraten in der Literatur allgemein sowie nach Prestenting und primärer URS.	78
Tabelle 9: Vorschlag zur Graduierung des Outcomes der URS als Therapie von Harnleiterkonkrementen.....	81

2 Zusammenfassung

Ziel: Untersuchung des Einflusses des Prestantings mittels DJ-Katheter gegenüber der primären Ureterorenoskopie auf Steinfreiheits- und Komplikationsraten der ureterorenoskopischen Harnleiterstein-Therapie und Vergleich mit den in der Literatur publizierten Daten.

Material und Methodik: Retrospektive Datenanalyse von n=538 Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2012 bei Verdacht auf Harnleiterkonkremente an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Je nach therapeutischem Vorgehen konnten diese Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit Prestanting und Patienten mit primärer Ureterorenoskopie, ohne Prestanting. Die Gruppen wurden hinsichtlich Komplikations- und Steinfreiheitsrate verglichen und mögliche Einflussfaktoren statistisch analysiert.

Ergebnisse: Von den n=538 Patienten der Primärstichprobe mussten 261 Patienten ausgeschlossen werden: 111 Patienten ohne Konkrementnachweis, 52 Patienten mit ausschließlich renalen Konkrementen, 56 Patienten mit anderen (Nicht-Prestanting-) Vorbehandlungen, 7 Fälle mit intramuralen- oder extraluminale Konkrementen, massiven Steinstraßen oder Nierenbeckenausgusssteinen, 35 Patienten mit unvollständiger oder widersprüchlicher Dokumentation. Es verbleiben 277 Patienten der Studienstichprobe, davon wurden 108 Patienten nach vorherigem Prestanting ureterorenoskopiert, 169 Patienten erhielten eine primäre Ureterorenoskopie.

Das Prestanting hat einen signifikanten Einfluss auf die Steinfreiheitsrate (79,6% prestanted vs. 67,5% primäre Ureterorenoskopie, $p=0,027$). Es konnte kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate (9,3% prestanted vs. 8,3% primäre Ureterorenoskopie, $p=0,779$) nachgewiesen werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Operationszeit (Range 110min., Median 37,5min., Mean; 47,35min. prestanted vs. Range 155min., Median 42,5min., Mean: 47,65min. primäre Ureterorenoskopie, $p=0,928$) nachgewiesen werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Hospitalisationsdauer (Range 15d., Median 4,0d, Mean 4,46d prestanted vs. Range 12d., Median 4,0d, Mean 4,44d primäre Ureterorenoskopie, $p=0,943$) nachgewiesen werden.

Fazit: Das Prestanting hat einen positiven Einfluss auf die Steinfreiheitsrate jedoch nicht auf die Komplikationsrate, die Operationszeit oder die Hospitalisationsdauer. Um die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten zu verbessern sollten standardisierte Definitionen für Steinfreiheit und Komplikationen (wie Clavien & Dindo) etabliert und konsequent angewendet werden.

Abstract:

Objective: Investigation of the influence of prestening using DJ catheters versus primary ureteroscopy on stone clearance and complication rates of ureterorenoscopic ureteral stone therapy and comparison with data published in the literature.

Materials and methods: Retrospective data analysis of n=538 patients who were treated for suspected ureteral concretions at the Clinic for Urology and Pediatric Urology of the Saarland University Hospital between 2004 and 2012. Depending on the therapeutic procedure, these patients could be divided into two groups: Patients with prestening and patients with primary ureteroscopy, without prestening. The groups were compared with regard to complication and stone clearance rates and possible influencing factors were statistically analysed.

Results: Of the n=538 patients in the primary sample, 261 patients had to be excluded: 111 patients with no evidence of concretion, 52 patients with exclusively renal concretions, 56 patients with other (non-presenting) pre-treatment, 7 cases with intramural or extratraluminal concretions, massive stone streets or renal pelvic stones, 35 patients with incomplete or contradictory documentation. A total of 277 patients remained in the study sample, of which 108 were ureterorenoscoped after prior prestening and 169 received primary ureteroscopy.

Prestenting had a significant influence on the stone clearance rate (79,6% prestened vs. 67,5% primary ureteroscopy, $p=0,027$). There was no significant influence on complication rate (9,3% prestened vs. 8,3% primary ureteroscopy, $p=0,779$), surgery time (Range 110min., Median 37,5min., Mean; 47,35min. prestened vs. Range 155min., Median 42,5min., Mean: 47,65min. primary ureteroscopy, $p=0,928$) and hospitalization time (Range 15d., Median 4,0d, Mean 4,46d prestened vs. Range 12d., Median 4,0d, Mean 4,44d primary ureteroscopy, $p=0,943$).

Conclusion: Prestenting has a positive influence on the stone clearance rate, but not on the complication rate, the operation time or the length of hospitalization. In order to improve the comparability of different procedures, standardized definitions for stone clearance and complications (such as Clavien & Dindo) should be established and consistently applied.

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 10-15% in den Industrienationen ist die Urolithiasis dem Diabetes mellitus nahezu gleichgestellt und hat somit spätestens seit der Jahrtausendwende den Charakter einer „Volkskrankheit“ erreicht (Burgher et al., 2004; Müller et al., 2004; Rinnab et al., 2004; Sun et al., 2018; Tiselius, 2003). Auch neuere Quellen berichten eine weltweit steigende Inzidenz wie auch Prävalenz der Urolithiasis (Knoll et al., 2011)

Für das Jahr 2000 wird für Deutschland beschrieben, dass 9,7 % der Männer und 5,9 % der Frauen im Alter zwischen 50–64 Jahren bereits eine Steinepisode durchgemacht hatten (Fisang et al., 2015). Der Altersgipfel der Harnsteinbildung liegt bei 50 Jahren, wobei Männer generell ca. 1,4 mal häufiger erkranken als Frauen (Hesse et al., 2003).

Entsprechend der globalen Tendenz einer steigenden Prävalenz, stieg auch die Inzidenz der Urolithiasis in Deutschland von 0,54% im Jahre 1979 auf 1,47% im Jahre 2000 (Fisang et al., 2015).

Dies entspricht etwa 1,2 Millionen Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr. In 81,3% - 84,1% aller Erkrankungsfälle bildet Kalziumoxalat die Hauptsubstanz der Steine (Knoll et al., 2011). In Abhängigkeit von Umwelt-, Ernährungs- und genetischen-Faktoren können sowohl Prävalenz als auch Inzidenz signifikant differieren (Trinchieri et al., 2000).

Die aus diesen Werten resultierende volkswirtschaftliche und soziale Belastung ist signifikant. Die durchschnittlichen Kosten je Steinepisode belaufen sich auf ca. 2500€ (Jahr 2005). Damit ist die Urolithiasis mit fast 2 Milliarden Euro im Jahr ein relevanter Kostenfaktor des Gesundheitssystems (Hesse, 2002b). Vor allem durch die hohen Rezidivraten werden die Kosten in die Höhe getrieben. Etwa 50% der Harnleiterstein-Patienten (für Deutschland werden derzeit 42% angegeben (Hesse et al., 2003)) entwickeln in ihrem Leben mindestens einen weiteren klinisch symptomatischen Stein (Borghi et al., 2002; Tiselius, 2003; Türk et al., 2018).

3.2 Pathogenese der Urolithiasis

3.2.1 Allgemeine Pathogenese

Die Urolithiasis ist ein Krankheitsbild das durch multifaktorielle, häufig synergistisch auftretende, Ursachen entsteht. Pathogenetisch kann eine Erhöhung einzelner lithogener Substanzen ebenso wie komplexe metabolische Störungen, Übergewicht oder Stressoreneinwirkung zugrunde liegen (Coe et al., 2005; Schmucki et al., 1984; Siener et al., 2004).

Metabolische Störungen wie Hyperkalziurie (61,8%), Hyperurikosurie (58,4%) und Hypozitraturie (51,7%) gehören zu den häufigsten Ursachen (Coe et al., 2005; Parks et al., 2004; Sakhaee, 2007; Siener et al., 2004).

Voraussetzung für die Harnsteinbildung ist grundsätzlich die relative Übersättigung des Urins mit lithogenen Substanzen. Ein Überschreiten des Löslichkeitsmaximums führt zur spontanen Kristallbildung. Für die meisten Steintypen besteht u.a. ein pathophysiologisch kausaler Zusammenhang zum Urin-pH-Wert (Sakhaee, 2007). Ein Überblick ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht zum Zusammenhang Harn-pH und Harnleiter - Steinart.

Sauer (pH < 7), es entstehen	Neutral	Alkalisch (pH > 7), es entstehen
Saures Kalziumphosphat		Kalziumphosphat
Kalziumoxalat		Struvit (Magnesium-Ammonium-Phosphat (Infektsteine))
Harnsäure		
Cystein		Ammoniumurat

Im sauren Milieu fallen Saures Kalziumphosphat, Kalziumoxalat, Harnsäure und Cystein aus und bilden Konkreme. Im alkalischen Milieu fallen Kalziumphosphat, Struvit und Ammoniumurat aus und bilden Konkreme (Hesse, 2002b).

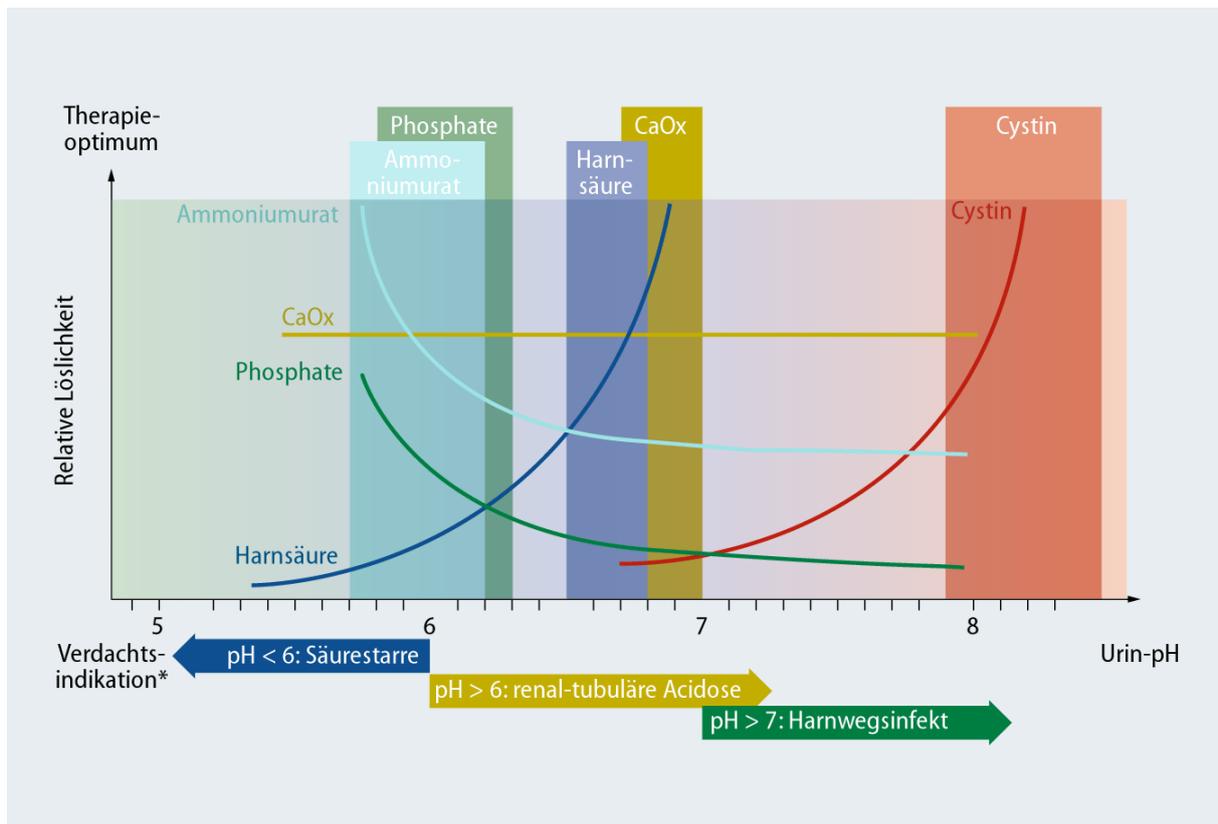


Abbildung 1: Löslichkeit der lithogenen Substanzen in Abhängigkeit vom Urin-pH.
(Laube and Berg, 2013)

Die Abbildung 1 verdeutlicht, welche Lithogene im sauren- und welche im alkalischen Milieu löslich sind. In der Konsequenz fallen diese Stoffe im jeweils gegenteiligen Milieu aus und bilden Kristalle bzw. Konkreme. Die Balken zeigen den anzustrebenden Urin-pH im Falle eines Chemolyse-Versuches an. Überlappende Balken zeigen mit Ihrer Gesamtbreite den gemeinsamen therapeutischen pH-Bereich zweier Substanzen an.

3.2.2 Radiologische Eigenschaften der verschiedenen Steintypen

Die unterschiedliche Zusammensetzung der verschiedenen Harnleitersteine bestimmt maßgeblich die radiologischen Eigenschaften der jeweiligen Konkreme in der Bildgebung. Alle kalziumhaltigen Konkreme sind röntgendicht. Sowohl Kalziumoxalat- als auch Kalziumphosphatsteine lassen sich folglich im konventionellen Röntgenbild gut darstellen (Haag et al., 2010/11). Selbiges gilt für Struvitsteine (Magnesium-Ammonium-Phosphat; Infektsteine) und Cysteinesteine. Letztere zeigen sich typischerweise als abgerundete milchglasartige Strukturen. Röntgendurchlässig und daher im konventionellen Röntgenbild nicht nachweisbar sind Harnsäuresteine (Urat) und Xanthinsteine. Diese lassen sich jedoch durch Ihren Steinschatten mittels Sonographie gut sichtbar machen. Außerdem kann hier die moderne Dual-source-dual-Energy-Computertomographie (Nestler et al., 2018) eingesetzt werden.

3.2.3 Steinspezifische Pathogenese

Diverse pathogene Faktoren sind ausführlich in der Literatur beschrieben worden:

Kalziumoxalat (röntgendicht):

Etwa 80% aller Harnsteine enthalten Kalzium. Von diesen sind wiederum 80% Kalziumoxalatsteine (Finkielstein and Goldfarb, 2006). Ein Hauptfaktor für die Entstehung dieser Konkreme ist die Hyperkalziurie ($>7,5\text{mmol/d}$). Daneben spielen Hyperurikosurie, Hyperoxalurie und Hypocitraturie eine wichtige Rolle bei der Genese von Kalziumoxalatsteinen (Hesse, 2002b). Häufig gibt es auch eine genetische Komponente (Finkielstein and Goldfarb, 2006). Im Falle einer Hyperkalziurie kommt es bei saurem pH-Wert zur direkten Kalziumoxalatsteingenesse, während bei alkalischen pH-Werten Kalziumphosphat als Kristallisationskeim für die heterogene Nukleation des Kalziumoxalats fungiert (Baumann, 1998; Sakhaee, 2007). Allerdings beeinflusst die Oxalatkonzentration die Kalziumoxalatübersättigung in gleichem Maße wie die Kalziumkonzentration im Harn (Pak et al., 2004). Im Falle der Hyperoxalurie muss zwischen einer primären und einer sekundären, vor allem durch Fehlernährung oder durch Darmresektion induzierten Hyperoxalurie differenziert werden. Begünstigt wird die Kalziumsteinbildung außerdem durch hormonaktive Neoplasien der Glandula Parathyreoidea. So kommt es im Falle eines Hyperparathyreoidismus zu einer gesteigerten Parathormon-Freisetzung und konsekutiv zu verstärkter Mobilisation von Kalzium, welches nachfolgend die Lithogenese im Urin fördert (Coe et al., 2005; Fisang et al., 2015; Strohmaier, 2000).

Kalziumphosphat (röntgendicht):

Kalziumphosphatsteine machen einen Anteil von 1-10% aller Nierenkonkremente aus (Mandel and Mandel, 1989). Man spricht von Kalziumphosphatsteinen wenn das Konkrement zu mehr als 50% aus Kalziumphosphat besteht (Coe et al., 2005). Vor allem bei Hyperkalziurie und Hypozitraturie resultiert bei basischen pH-Werten die Bildung von Kalziumphosphatsteinen (Coe et al., 2005; Parks et al., 2004).

Harnsäure-(Urat)steine, (röntgendurchlässig):

Harnsäuresteine machen in Deutschland etwa einen Anteil von 10% der Harnsteine aus (Hesse et al., 2003). Typisch für die Entstehung von Harnsäuresteinen ist eine Konstellation von niedrigem Urin-pH-Wert, Hyperurikämie und Hyperkalziurie gepaart mit einem niedrigen Harnvolumen sowie (Coe et al., 2005; Parks et al., 2004; Sakhaee, 2007; Siener et al., 2004). Bei einem Urin pH-Wert von 5,35 können nur 180mg/l Harnsäure gelöst werden. Dem gegenüber beträgt die Harnsäurekonzentration beim Gesunden ca. 500 mg/l (Lang et al., 1980). Pauschal lässt sich sagen: Sinkt der pH unter 6 fällt die Harnsäure in Form von Uratkristallen aus (Hesse, 2002b). Vor allem durch Protein- und Purin-reiche Ernährung, durch längeres Fasten und durch Tumorlysen gepaart mit einer eventuellen Dehydratation, kann es zu einem starken Anstieg der Harnsäurekonzentration und in der Folge zu einer Harnansäuerung kommen. Hohe Harnsäurekonzentrationen im Urin (Männer $>800\text{mg/d}$, Frauen $>750\text{mg/d}$) fördern

neben der Uratsteinbildung auch die Kalziumoxalatsteingene, da sie die Löslichkeit des selben verringern (Grover et al., 1990; Grover et al., 1992). Häufig treten die o.g. Entstehungsvoraussetzungen der Uratsteine gepaart mit metabolischen Erkrankungen wie Gicht, Diabetes Mellitus oder Renal-Tubulärer-Azidose auf. Beim Diabetes ist die renale Ammoniakausscheidung auf Grund der Insulinresistenz herabgesetzt was eine Urin-pH-Wert Senkung zur Folge hat (Abate et al., 2004; Sakhaee et al., 2002).

Die Synthese von Ammoniak wie auch der renal-tubuläre Austausch von Natrium-wasserstoff wird durch Insulin stimuliert. Unter Normalbedingungen kommt es bei Insulinresistenz deshalb nicht zur Steinbildung, weil der Anstieg titrierbarer Säuren die mangelhafte Ammoniakausscheidung kompensiert. Werden diese Patienten jedoch einer starken Säurebelastung ausgesetzt, kommt es zu einem starken Abfall der Ammoniakausscheidung mit konsekutiver pH-Senkung und in der Folge zur Formation von Harnsäuresteinen (Abate et al., 2004; Pak et al., 2003).

Auch bei starkem Übergewicht kommt es durch die hierdurch induzierte Insulinresistenz zu einem Harn-pH-Abfall mit o.g. Folgen (Maalouf et al., 2004).

Als eine seltene primäre Ursache ist das Lesch-Nyhan-Syndrom zu nennen. Hier kommt es in Folge einer x-Chromosomal-rezessiv vererbten Dysfunktion der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase zu einem Aufstau von Abbauprodukte der Purinbasen in Form eines Konzentrationsanstieges von Hypoxanthin und Guanin mit konsekutiver Hyperurikosämie und Hyperurikosurie (Hesse, 2002b; Nyhan et al., 2000).

Xanthinsteine (röntgendurchlässig):

Xanthinsteine sind eine äußerst seltene Form der Harnleitersteine. Zu deren Ausbildung kann es auf Grund eines hereditären Xanthinoxidase-Mangels oder -Defektes kommen. Hypoxanthin wird dann nicht zu Xanthin und dieses nicht weiter zu Harnsäure verstoffwechselt. Beim Lesch-Nyhan-Syndrom besteht eine sekundäre Xanthinurie, welche auf die hochdosierte Medikation mit dem Xanthinoxidas-inhibitor Allopurinol zurück zu führen ist. Die Inzidenz für das Auftreten von Harnsäuresteinen wird hier durch Allopurinol zwar reduziert aber im Gegenzug steigert es die Konzentration des lithogenen Xanthins (Hesse, 2002b; Nyhan et al., 2000).

Struvitsteine (Magnesium-Ammonium-Phosphat/Infektsteine) (röntgendicht):

In Deutschland beträgt die Häufigkeit der Struvit/Infektsteine etwa 3-7% (Hesse, 2002a).

Primäre, der Bildung von Struvitsteinen zugrunde liegende, Pathologien sind Hypozitraturie und Verschiebung des Urin-pH-Werts in basische Bereiche. Neben zusätzlichen Risikofaktoren wie hohen Phosphat-, Magnesium- und Ammonium-Konzentrationen ist außerdem die Hyperkalziurie und die Hyperurikosämie von Bedeutung (Hesse, 2002a).

Hauptrisikofaktor für die Infektsteinbildung ist die persistierende Infektion der Harnwege mit Urease bildenden Bakterien, die zu einer Harnalkalisierung und zu einem Anstieg der Karbonatkonzentration im Harn führen. Häufig liegt eine Störung der Urodynamik zugrunde. Typische Erreger sind Proteus

spp., Pseudomonas, Klebsiella spp. und Staphylococccen. Die Urease der Mikroorganismen hydrolysiert Harnstoff zu Ammonium, was zu einem Anstieg des pH-Wertes führt. Steigt der pH über 6,6 kommt es zur Bildung von Karbonatapatitkristallen, ab einem pH von 7,2 kristallisiert auch Struvit. Liegt der Struvit-Apatit-Anteil eines Konkrements unter 20% liegt statt einer ureasepositiven Harnwegsinfektion meist eine Besiedlung durch E. Coli vor (Bichler et al., 2003; Hesse, 2002a). Zusätzlich verbrauchen die Bakterien Citrat was ebenfalls die Lithogenese begünstigt (Edin-Liljegren et al., 2001). Es entsteht ein Circulus Vitiosus: Die Konkremente erhöhen mit steigender Verweildauer das Risiko und die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen während diese wiederum die Konkrementbildung begünstigen. Eine führende Rolle spielt dies bei Nierenkelchsteinen. Hier sind 68% der Fälle als Infektions-assoziiert beschrieben worden (Hubner and Porpaczy, 1990).

Cystinsteine (röntgendicht):

Durch einen autosomal-rezessiv vererbten Gendefekt ist die tubuläre Rückresorption von Cystin und Arginin vermindert. Bei saurem pH und einer Harn-Cystin-Konzentration über 1200 mmol/l kommt es zur Auskristallisation und damit zur Bildung der, mit einer Häufigkeit von 0,5-1% der Harnsteine, relativ seltenen Cystinsteine (Göll et al., 2008; Hesse, 2002a).

Exogene Faktoren:

Führender exogener lithogener Faktor ist v.a. Hitzestress mit resultierender chronischer Dehydratation. Arbeiter, die bei hohen Umgebungstemperaturen arbeiten, bilden drei Mal häufiger Harnsteine als bei normalen Temperaturen (Borghi et al., 1993).

In heißen und trockenen Gebieten sowie in heißen Sommern lässt sich die Inzidenz von Nierensteinen schon allein durch eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr senken (Siener and Hesse, 2003).

Eine weitere wichtige Rolle spielt der Mangel an Inhibitoren der Lithogenese.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das Citrat. Dieses bindet Kalzium und steht so der Kalziumkristallbildung entgegen. Liegt die Citratausscheidung im Urin unter $<2,5$ mmol/d liegt eine Hypozitraturie vor, die zu beschleunigter Bildung von Kalziumoxalatkonkrementen und einer Hemmung der Tamm-Horsfall-Protein-Synthese führt (Hesse, 2002b; Knoll et al., 2015). Das Tamm-Horsfall-Protein ist im Urin das Protein mit der höchsten Konzentration. Es schützt vor Nierensteinbildung und Harnwegsinfekten indem es bestimmte Formen von E. Coli bindet. Weiterhin hat es immunmodulierende Eigenschaften (Bachmann et al., 2005; Tamm and Horsfall, 1952).

Das Tamm-Horsfall-Protein gehört neben Glycosaminoglycanen, Albumin, RNA- und DNA-Fragmenten, Calgranulin, Osteopontin, Nephrocalcin, uronsäurereichem Protein und Prothrombin-1-Fragment zu den Inhibitoren mit hohem Molekulargewicht (Baumann, 1998; Coe et al., 2005; Hesse, 2002b; Pechère-Bertschi and Stalder, 2003).

All diese Moleküle haben als Gemeinsamkeit lange polyanionische Seitenketten welche Kalziumionen binden und somit protektiv gegen Steinbildung wirken. Auch eine metabolische Azidose begünstigt eine Hypozitraturie (Pillay et al., 1998).

Magnesium spielt ebenfalls eine Rolle als Lithogeneseinhibitor. Es reduziert die intestinale Absorption von freiem Oxalat und bildet leicht lösliche Oxalatkomplexe im Harn. Sinkt die renale Magnesiumexkretion unter 3mmol/d spricht man von einer Hypomagnesiurie und es kommt zu verstärkter Kalziumoxalatsteingeneese (Baumann, 1998; Bongartz et al., 1999; Siener, 1998).

3.3 Geschichte

Seit Jahrtausenden sind Harnsteine stete Begleiter der Menschheit. Bereits vor Beginn der Antike zwischen 5000 und 4000 v. Chr. wurden erste Harnsteine beschrieben (Baker et al., 1996). Aus zahlreichen Epochen der Geschichte liegen Harnsteinfunde vor. Die frühesten bekannten Struvitsteine aus spätbronzezeitlichen Gräbern sind über 2800 Jahre alt. Auch in Mumien aus dem antiken Ägypten wurden Blasensteine entdeckt (Konert and Dietrich, 2003). Erste Therapieversuche gehen auf Hildegard von Bingen (1098–1179) zurück, sie erkannte schon den Zusammenhang zwischen Diät, Alkoholkonsum und Harnsteinbildung (Fisang et al., 2015). Bis zu den ersten vielversprechenden Versuchen der Spiegelung von Harnröhre, Blase oder Harnleiter verging jedoch noch geraume Zeit.

Um 1800 versuchte der Mainzer Mediziner Philipp Bozzini (1773- 1809) über die kleine Öffnung eines Katheters, welcher zur Entleerung überfüllter Harnblasen schon ab 400 v. Chr. beschrieben wird, Einblick in die Blase zu gewinnen. 1804 konstruierte er in Frankfurt am Main das erste Endoskop, welches er in Folge seiner Funktion „Lichtleiter“ nannte. Die Erfolge hielten sich jedoch in Grenzen. Darauf aufbauend gelang dem Berliner Urologe Maximilian Nitze (1849-1906) etwa 75 Jahre später die bahnbrechende Erfindung seines „Kystoskops“. Ausgestattet mit einer 3-Linsen-Optik wurde es ab 1886 industriell in Serie hergestellt und erwies sich als kostengünstiges und leicht zu handhabendes Gerät, durch das die Entfernung von Blasensteinen oder Fremdkörpern, die Entnahme von Biopsien und die Schlitzen von Stenosen der Urethra zu Routineverfahren wurden. Die Möglichkeiten der Harnleiter- und Nieren-Diagnostik blieben allerdings mit diesem Gerät auf Grund seiner Größe stark eingeschränkt.

1887 gelang es Nitze erstmals das Harnleiter Ostium in der Blase mit einem Ureterkatheter unter Sicht zu entrieren und so den Urin beider Nieren getrennt voneinander aufzufangen.

Das erste Röntgenbild eines schattengebenden Ureterkatheters wurde 1899 in Paris durch Theodor Tuffier angefertigt. In der Folge gelang von Lichtenberg erstmals 1906 eine retrograde Harnleiterdarstellung mit Kontrastmittel und Rowntree erfand 1923 die Ausscheidungsurographie (Heuk and Macherauch, 1995). Jedes dieser Verfahren hat seine diagnostische Relevanz für Erkrankungen der oberen Harnwege bis heute behalten. Der Harnleiterstein war trotz dieser immensen Fortschritte noch nicht direkt erreichbar. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts konnten die ersten Therapieerfolge von nicht spontan

abgangsfähigen Harnleitersteinen erzielt werden. Instrumente wie Zängchen, Spiralen, Schlingen und Körbchen wurden entwickelt und eingesetzt. Problematisch blieb die Notwendigkeit diese Gerätschaften proximal des Konkrements zu positionieren, was ein blindes Vorschieben am Stein vorbei und durch mögliche Stenosen und Kinkings des Harnleiters erforderte. Entsprechend hohe Misserfolgs- und Komplikationsraten waren die Folge. Perforationen und Rupturen des Harnleiters mit der Notwendigkeit einer Laparoskopie waren keine Seltenheit. Lange war die primäre offene Freilegung und Entfernung eines Harnleitersteins in vielen urologischen Zentren der Standard.

In Europa setzte sich ab 1937 der von Ludwig Zeiss eingeführte Schlingenkatheter durch, der durch seine Komplikationsarmut alle anderen Fanginstrumente dieser Zeit übertraf.

Der 1958 von Enrico Dormia konstruierte Fangkorb (in Form einer zylindrischen Spirale), fand vor allem in Amerika später aber auch in Europa eine große Zahl von Anwendern und wird bis heute eingesetzt (Konert and Dietrich, 2003).

Um eine suffiziente Ureteroskopie zu gewährleisten waren dünnere Endoskope mit leistungsfähigeren Optiken erforderlich. Die technischen Voraussetzungen dafür lieferte Harold H. Hopkins 1959 in London mit der Erfindung seiner Stablinsenoptik. Den Wert dieser Erfindung erkannte damals Karl Storz, der 1960 die lichtleitenden Eigenschaften der Glasfasern entdeckte und diese zur Konstruktion der ersten Kaltlichtquelle nutzte.

Die erste transurethrale diagnostische Ureterorenoskopie gelang den Urologen H. H. McGovern und M. Walzak 1962 unter Verwendung eines ein 9 Charr. Fiberskopes. Dieses Gerät blieb jedoch in Folge seines hohen Preises und seiner Reparaturanfälligkeit eher bedeutungslos, lieferte aber die Vorlage für das flexible Pyelo-Ureteroskops mit Fiberoptik und Operationskanal (Reuter and Reuter, 1998). Dieses diente der, u.a. bioptischen, Harnleiterdiagnostik und der Therapie von Ureterkonkrementen mittels Dormiakörbchen. Rigide Ureterorenoskope kamen erstmals Ende der 70er Jahre zur Anwendung. 1980 konstruierte E. Perez- Castro in Zusammenarbeit mit der Firma Storz ein 12 Charr. starkes, 50 cm langes rigides Ureterorenoskop mit einem 4 Charr. Operationskanal, mit dem er den gesamten Harnleiter einschließlich des Pyelons einsehen konnte und als erster dort endoskopische Operationen bei Steinen, Tumoren, Stenosen etc. ausführte (Hofmann, 2005). Eine modifizierte Variante dieses Instruments hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt, so dass Steinextraktionen mittels Schlingenkatheter oder feinen Zangen jetzt unter Sicht durchgeführt werden können. Schon 1981 befähigte dieses Gerät zur intraluminalen mechanischen, elektrohydraulischen und Ultraschall-basierten Lithotripsie von Harnleiter und Nieren-Steinen. In den 1980er Jahren wurde die Ureterorenoskopie zu einem Routineverfahren in nahezu jeder größeren urologischen Klinik.

Ausschlaggebend war unter anderem der schon wesentlich früher einsetzende und bis heute anhaltenden Trend der steten Miniaturisierung urologischer Instrumente und die konsekutiv niedrigere Invasivität. Mit der Entwicklung der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) durch Chaussy, Eisenberger und Mauermeyer wurden die Optionen bei der Steintherapie um ein alternatives, ergänzendes aber auch konkurrierendes Verfahren erweitert. Der große Vorteil der ESWL ist die geringe Invasivität, so dass

diese beispielsweise bei Kindern mit Harnleitersteinleiden häufiger Anwendung findet. Ein Nachteil der ESWL ist, dass die Erfolgsrate abhängig von multiplen Faktoren ist. Als solche nennen die aktuelle Leitlinie der European association of urology (EAU) 2018 Konkrement-Größe und Lokalisation, die Konkrement-Härte und den Habitus des Patienten (Türk et al., 2018). Weitere Nachteile der ESWL liegen im verzögerten Steinabgang, der oftmals notwendigen Mehrfachbehandlung und der teilweise, gerade in den dünnen relativ beweglichen Ureteren, schwierigen bis unmöglichen Steineinstellung bei Uretersteinen, z.B. bei Steinen in Knochendeckung. Es kann zwar auf unterstützende invasive Verfahren wie beispielsweise das Einbringen eines DJ-Katheter vor der ESWL zurückgegriffen werden, dies wird von der aktuellen Leitlinie jedoch nicht explizit empfohlen, da es zwar die Häufigkeit von sog. Steinstraßen mindert, jedoch keine Einfluss auf Steinfreiheit- oder Komplikationsraten hat (Türk et al., 2018). Häufig sind im Anschluss an eine ESWL invasive auxilläre Maßnahmen (URS, perkutane Nephrostomie u. a.) z.B. zur Beseitigung einer Steinstraße oder von Restkonkrementen notwendig. Daher ist die ESWL des Harnleiters ein schwieriges und Zeit intensives Unterfangen im Vergleich zur ESWL von Nierenbeckenkonkrementen.

Die mit nur ca. 10% primärer Steinfreiheitsrate niedrige Erfolgsrate der ESWL im Bereich der Ureteren und die häufig postinterventionell nötige ureterorenoskopische Sanierung resultierender Steinstraßen machen die URS weiterhin zu einem sowohl diagnostisch als auch therapeutisch uneingeschränkt bedeutsamen Verfahren.

3.4 Entwicklung der Ureterorenoskopie am Universitätsklinikum des Saarlandes

Für die vorliegende Studie sollen die Ureterorenoskopien (URS) als therapeutisches Verfahren zur Beseitigung von Harnleitersteinen und deren klinische Ergebnisse untersucht werden. Dazu wurde der Zeitraum von November 2004 bis Dezember 2012 gewählt.

Betrachtet man nur die URS, welche im Bereich des Harnleiters mit dem Ziel der Steintherapie durchgeführt wurden, so verzeichnen die Fallzahlen einen Anstieg 41 URS im Jahr 2005, auf 71 URS im darauffolgenden Jahr und einen Höhepunkt von 101 Eingriffen im Jahre 2010. Durchschnittlich werden im Zeitraum von 01.01.2005 bis 01.01.2013 67 Ureterorenoskopien pro Jahr mit dem Ziel der Steintherapie im Bereich des Harnleiters durchgeführt. Hier sind URS-OPs mit anderen Indikationen wie z.B. Harnleiterstenosen, Tumoren oder Nierenbecken- oder Nierenkelchkonkrementen nicht berücksichtigt. Die Gesamtzahl der am UKS durchgeführten URS liegt also höher.

3.5 Therapie Algorithmus bei Harnleitersteinen am UKS

Konservative Therapie

Das Homburger Therapiekonzept orientiert sich an den jeweils gültigen Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften und sieht im Sinne einer Minimierung der Invasivität einen der URS vorausgehenden konservativen Therapieversuch vor, sofern das Konkrement anhand seiner Größe und Lokalisation als spontan abgangsfähig eingestuft werden kann. Preminger et al. zufolge haben Patienten mit Harnleitersteinen mit einer Größe bis 4mm eine 95% Wahrscheinlichkeit innerhalb von 40 Tagen einen spontanen Steinabgang zu bemerken (Preminger et al., 2007). Die aktuellen Leitlinien der EAU 2018 nennen eine Steingröße <10mm als Grenzwert bis zu welchem ein Spontanabgang prinzipiell noch möglich ist und empfehlen einen entsprechenden konservativen Therapieversuch nur für Konkremente <6mm (Türk et al., 2018). Dieser Therapieversuch umfasst eine sogenannte Expulsionstherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR). Diese bieten bessere Schmerzkontrolle als Opiate. Spasmolytika haben keinen zusätzlichen schmerzlindernden Effekt (Türk et al., 2018). Wenn ein Spontanabgang als möglich erachtet wird, erfolgt leitliniengerecht unter Beachtung möglicher Kontraindikationen eine Therapie mit z.B. Diclofenac 100-150mg/Tag für 3-19 Tage. Wenn keine Analgesie zu erreichen ist wird eine weiterführende Therapie eingeleitet.

Die spontanen Abgangsraten werden in der Literatur für proximale Harnleitersteine mit nur 22,5% beschrieben, während sie im mittleren Harnleiterdrittel bereits bei 46,2% und im distalen Harnleiterdrittel bei 71% liegt. Bei Durchmessern von mehr als 7mm wird ein Spontanabgang als unwahrscheinlich beschrieben. Mit neueren medikamentösen Expulsionstherapien werden in der Literatur Spontanabgangsraten um 83,6% genannt (Bach et al., 1983; Jayant et al., 2014; Morse and Resnick, 1991).

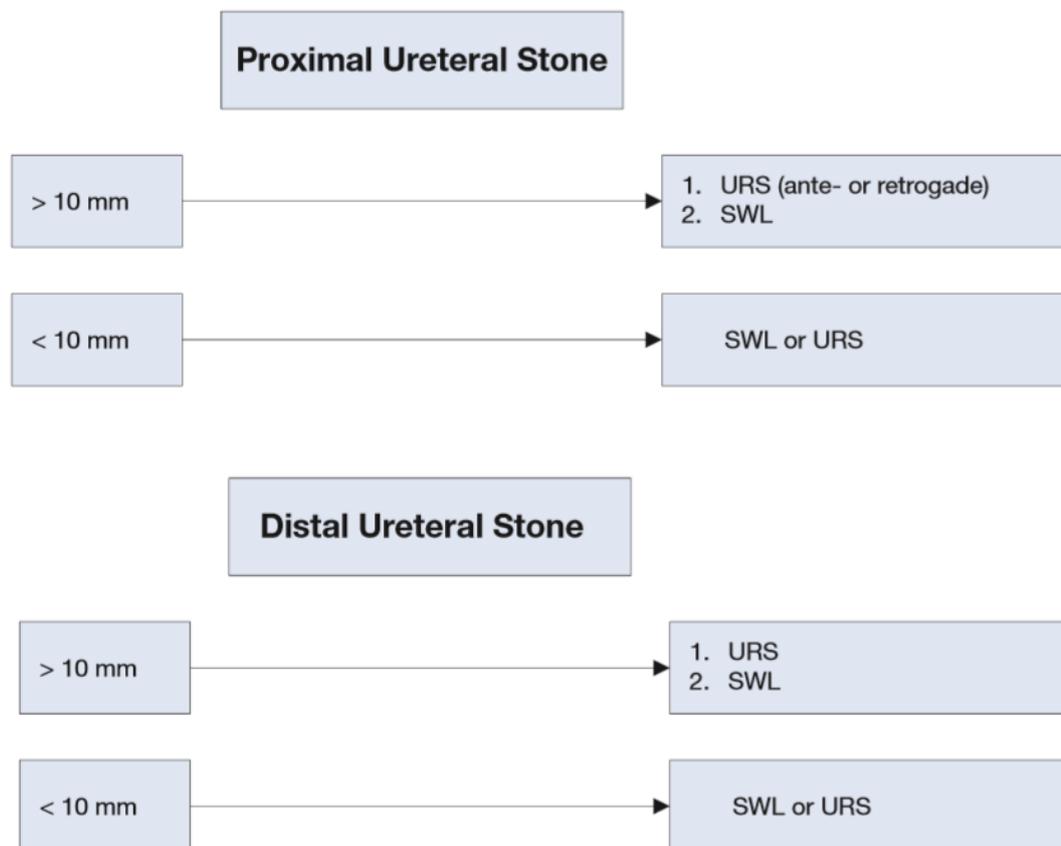
Klinisch unterliegt dies jedoch starken interindividuellen Schwankungen, so dass es z. B. vorkommt, dass größere Steine ≥ 5 mm ohne ausgeprägte Beschwerden abgehen, während kleinere Steine ≤ 3 mm nur unter erheblichen Beschwerden und evtl. erforderlicher Intervention zum Abgang zu bringen sind. Somit ist das Procedere nicht allein von der Steingröße abhängig zu machen, sondern ist vor allem auch nach dem individuellen Beschwerdebild und Wunsch des Patienten zu richten. So kann die Berufsausübung für Steinpatienten verboten oder stark eingeschränkt sein (Pilot, Lokführer, Berufskraftfahrer etc.). Der konservative Therapieansatz beinhaltet weiterhin auch die Empfehlung zu einer hohen Trinkmenge und ausreichender Bewegung.

Kontraindiziert ist die konservative Therapie jedoch bei Vorliegen einer ausgeprägten Harnstauung und/oder einer stummen Niere sowie bei jedem Verdacht einer infizierten Harnstauungsniere. Zeichnet sich trotz adäquater Gegenmaßnahmen eine septische Symptomatik ab ist eine sofortige (notfallmäßige) Entlastung der gestauten Harnwege mittels transurethraler Harnleiter-Stentung oder perkutaner Nephrostomie (PCN) angezeigt, um die Entstehung irreversibler Nierenschäden oder einer Urosepsis zu vermeiden. Führt die konservative Therapie nicht zum Erfolg oder ist diese kontraindiziert, so wird wie im

nachfolgenden Abschnitt beschrieben nach den Empfehlungen der jeweils aktuellen Leitlinie zur Urolithiasis verfahren.

Interventionelle Harnleitersteintherapie

Als Konsequenz des Therapiealgorithmus der aktuellen Leitlinie 2018 soll die Entscheidung zwischen ESWL und URS als Therapie ureteraler Konkreme wie in Abbildung 2 dargestellt erfolgen.



SWL = shock wave lithotripsy; URS = Ureterorenoscopy.

Abbildung 2: Therapiealgorithmus für Ureterkonkremente aus der EAU-Leitlinie 2018.

(Türk et al., 2018)

Geht ein ansonsten unkomplizierter Harnleiterstein nicht innerhalb von 40 Tagen spontan ab, sind weitere Behandlungsmöglichkeiten zu evaluieren.

Liegt das Konkrement im proximalen oder distalen Drittel des Harnleiters und ist <10mm groß, ist die ESWL nach dem Prinzip der geringsten Invasivität die Therapie der ersten Wahl. Dies gilt ebenfalls für Konkreme des Nierenbeckens oder der Kelchsysteme <20mm. Bezüglich der Steinfreiheitsrate gibt es hier insgesamt keinen Unterschied zwischen URS und ESWL, dennoch hat die ESWL für Steine <10 mm eine höhere Steinfreiheitsrate als die URS. Für Steine >10mm zeigt sich die Ureterorenoskopie überlegen. Die Präferenz der optimalen Methode orientiert sich an o.g. Algorithmen.

Verglichen mit der ESWL hat die URS bei Betrachtung der ersten vier postoperativen Wochen eine signifikant höhere Steinfreiheitsrate. Jedoch ist dieser Unterschied bei Betrachtung der ersten drei postoperativen Monate nicht signifikant. Die Wiederbehandlungsrate nach URS ist niedriger, bei jedoch vergleichsweise höherer Komplikationsrate und längerem stationärem Aufenthalt. Insbesondere bei sehr adipösen Patienten ist die URS erfolgsversprechender als die ESWL (Türk et al., 2018).

Bleibt der Erfolg nach erster ESWL-Sitzung aus, kann eine zweite angeschlossen werden, wobei man auf Grund der hier recht niedrigen Erfolgsquoten besser auf eine Behandlung mittels URS umsteigt (Pace et al., 2001).

Befindet sich der Stein im distalen Harnleiter ist die ESWL ebenfalls eine Option mit ähnlich guter Erfolgsquote wie bei proximaler Lokalisation, sofern das Konkrement sich nicht in Knochendeckung befindet.

Wegen der hohen Primärerfolgsrate von mehr als 90% und dem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis hat sich bei distaler Lokalisation sowie auf Grundlage des o.g. Sachverhaltes die Ureterorenoskopie als Verfahren der ersten Wahl durchgesetzt.

Nachteilig bei der „In-Situ-ESWL“ ist die Abhängigkeit von den bereits o.g. multiplen exogenen Faktoren wie Habitus und Konkrementparametern. Sollte sich das Konkrement nicht mittels ESWL desintegrieren lassen oder sollte eine Steinstraße verbleiben, werden dennoch invasive Maßnahmen notwendig. Ein Vorteil ist neben der geringeren Invasivität, dass eine Allgemeinnarkose nicht zwingend notwendig ist und unter bestimmten Voraussetzungen in Analgosedierung oder Spinalanästhesie gearbeitet werden kann (Türk et al., 2018).

3.6 Indikationen und Kontraindikationen der Ureterorenoskopie bei Harnleiterkonkrementen

Im Falle einer unklaren Raumforderung der ableitenden Harnwege oder des Nierenhohlsystems wird, sofern es die Klinik des Patienten erlaubt, primär eine ausführliche, möglichst nicht-invasive Diagnostik durchgeführt, dazu gehören, in aufsteigender Invasivität: Urin-Test (pH und ggf. Zytologie), Sonographie, Ausscheidungsurographie, Computertomographie, dann ggf. retrograde Uretropyelographie mit ggf. seitengetrenter Spülzytologie. Auch neuere Verfahren wie das nicht-contrastmittelverstärkte CT (vgl. dual-source -CT, NCCT) können genutzt werden, um die Charakteristika eines Konkrements (z.B. Dichte, Zusammensetzung, innere Struktur) zu ermitteln (Nestler et al., 2018; Türk et al., 2018). Insbesondere durch das dual-source-dual-Energy-CT können vor allem Harnsäurekonkremente trotz ihrer Röntgendurchlässigkeit mit sehr hoher Genauigkeit gut diagnostiziert werden. Dies eröffnet die Möglichkeit eines konservativen Therapieversuchs mittels Chemolyse und kann einen invasiven Eingriff ersparen. Die Strahlenbelastung der modernen Röntgengeräte der dritten Generation ist gegenüber den

Vorgängermodellen deutlich reduziert (Nestler et al., 2018). Ist mit diesen Methoden keine sichere Diagnosestellung möglich oder kann ein Konkrement als ursächlich diagnostiziert werden, welches nicht konservativ zu therapieren ist, so wird die Indikation zur URS gestellt (Türk et al., 2018). Zudem kann bei einer URS bei Bedarf die zytologische Untersuchung einer Urinprobe via Instrumentenkanal eingeleitet werden. Ebenso ist es bei V.a. einen Harnleitertumor möglich mittels einer Biopsie-Zange Gewebeproben aus verdächtigen Arealen zu gewinnen.

Auch pathomorphologische Strukturen wie Harnleiter- und Nierenbeckenabgangs-Stenosen können mittels der URS gut diagnostiziert und u.U. behandelt werden (Campbell et al., 1997).

Die mit Abstand häufigste Indikation der URS ist jedoch die Extraktion und ggf. Lithotripsie von Harnleiterkonkrementen (Campbell et al., 2002).

Indikationen

Die Indikationsstellung zur URS bei Harnleitersteinen wird durch diverse Faktoren beeinflusst. Darunter fallen u.a. anatomische Gegebenheiten, Harnstauung, Art und Effektivität einer eventuellen Vorbehandlung, die Beschwerdesymptomatik, Steingröße- und Lokalisation und ggf. eine Impaktion von Steinmaterial nach Vorbehandlungen.

Im Harnleiter befindliche Konkremeente verursachen meistens schmerzhafte akute Nierenkoliken. Selbst kleine Konkremeente können heftige Schmerzen verursachen, so dass deren Entfernung gerechtfertigt ist (Brandt et al., 1993). Bei der Wahl der Therapie müssen diese Aspekte berücksichtigt werden.

Gemäß den Leitlinien zur Urolithiasis der EAU von 2018 richtet sich die Indikation zur aktiven Harnleitersteinextraktion primär nach den folgenden Punkten:

- Steine mit niedriger Spontanabgangswahrscheinlichkeit
- Persistierende Schmerzen trotz suffizienter Analgesie
- Persistierende Obstruktion
- Niereninsuffizienz (renale Dysfunktion, beidseitige Obstruktion, Einzelniere)

Die Entscheidung für ESWL oder URS soll wie bereits beschrieben nach Vorgabe des aktuellen Leitlinien - Algorithmus erfolgen (vgl. Kapitel 3.5) (Türk et al., 2018).

Für diese Empfehlungen stützt sich die Leitlinie auf die Arbeiten von: (Preminger et al., 2007; Skolarikos et al., 2010a; Skolarikos et al., 2010b). Als eine der ersten Fragen für das therapeutische Vorgehen bei interventionspflichtigem Harnleiterstein stellt sich die Entscheidung zwischen den beiden gängigen Verfahren URS und ESWL.

Zusammenfassend ist eine abwartende Haltung mit medikamentösem Therapieversuch bei Patienten mit Harnleitersteinen dann möglich, wenn diese entsprechend über die Risiken und Warnsymptome aufgeklärt wurden. Eine medikamentös-konservativer Therapieversuch scheint die besten Ergebnisse bei Konkrementen <5mm im distalen Ureter zu erbringen. Verglichen mit der ESWL ermöglicht die URS bei Betrachtung der ersten postoperativen Wochen eine signifikant höhere Steinfreiheitsrate. Jedoch ist

dieser Unterschied bei Betrachtung der ersten drei postoperativen Monate nicht signifikant. Die URS bietet eine höhere Chance auf Steinfreiheit mit nur einem Eingriff bei jedoch im Vergleich zur ESWL höherer Komplikationsrate und längerem stationärem Aufenthalt. Bei sehr adipösen Patienten ist die URS als Therapie der ersten Wahl empfohlen (Türk et al., 2018).

Kontraindikationen

Die Kontraindikationen der Ureterorenoskopie werden in der Literatur wie folgt angegeben:

Allgemeine Kontraindikationen:

- Allgemeine Narkoserisiken
- Ausgeprägte Koxarthrose und Beckendeformitäten mit nicht möglicher Steinschnittlagerung
- Unbehandelte Harnwegsinfektionen
- Urosepsis

Gemäß der Empfehlung der EAU 2018 gelten neben generellen Problemen, wie beispielsweise dem Narkoserisiko oder unbehandelten Harnwegsinfekten, keine spezifischen Kontraindikationen für eine URS, sofern keine individuellen Problematiken wie z.B. Harnleiterstrikturen bestehen (Türk et al., 2018).

Patienten mit Harnleiterinfektionen werden primär antibiotisch behandelt bevor die URS durchgeführt wird. Sollte eine Nierenbeckenektasie vorliegen wird ggf. ein DJ-Katheter eingelegt, um den Harnabfluss zu sichern.

Bei Patienten mit oraler Antikoagulation (OAK, NOAK) oder Thrombozytenaggregations-hemmung wird gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie verfahren. Diese bietet eine detaillierte Tabelle zum entsprechenden Vorgehen je nach Medikation und Risiko (Türk et al., 2018).

3.7 Pro und Contra der Ureterorenoskopie

Die URS ist ein vielseitig einsetzbares Verfahren, welches zur Therapie diverser Erkrankungen der ableitenden Harnwege eingesetzt wird. Die URS bringt viele Vorteile, aber auch einige Nachteile mit sich. Um den Stellenwert der URS für die Therapie der Urolithiasis von anderen Therapien klar abzugrenzen, sollen hier Pro und Contra der URS als Therapie bei Harnleiterkonkrementen gegenübergestellt werden.

Pro

- Schnelle Intervention möglich
- Schnelle Steinfreiheit
- Steinextraktion unter Sicht, Beurteilung der lokalen Situation im Harnleiter möglich (z.B. Steinimpaktierung, Entzündung, Ödem)
- Sofortige Reaktion auf Komplikationen möglich (z.B. Stenteinlage)
- Gute Steinfreiheitsraten im Vergleich zu Alternativen (ESWL)
- Auch in Spinalanästhesie oder unter bestimmten Voraussetzungen in Analgosedierung möglich
- Auch in der Schwangerschaft ein sicheres Verfahren
- Auxiliärmaßnahme nach ESWL
- Empfohlene Therapie bei Patienten mit nicht pausierbarer antithrombotischer Therapie
- Empfohlene Therapie bei adipösen Patienten
- Diagnosestellung und Therapie in einem Eingriff möglich
- In Abhängigkeit von der Klinik des Patienten gibt es nur wenig harte Kontraindikationen

Contra

- Invasives Verfahren
- Strahlenbelastung
- Höhere Komplikationsrate im Vergleich zur ESWL (Perforation/Verletzungen/ Blutungen)
- Postoperative, sekundäre Komplikationen wie z.B. Ostiumschwellung (mit evtl. konsekutiver Stauungsniere), Infektionen

(Andreoni et al., 2001; Lifshitz and Lingeman, 2002; Türk et al., 2018)

3.8 Komplikationen und deren Beherrschung

Sowohl Früh- als auch Spät-Komplikationen der URS sind zwar allgemein selten, müssen aber dennoch bei der Indikationsstellung bedacht werden.

Zu den die Komplikationsrate beeinflussenden Faktoren zählen neben den individuellen Gegebenheiten des Patienten (Anatomie, Steinlage, Steinanzahl, etc.) auch der Typ des Ureterorenoskops und die Erfahrung des Operateurs.

Typische Komplikationen der Ureterorenoskopie

Blutungen: Eine Blutung ist als Austritt von Blut aus dem vaskulären System in das Hohlraumsystem klinisch als Makrohaematurie zu erkennen. Diese birgt die Gefahr einer Verlegung des Harnableitenden Systems durch Koagelbildung.

Mukosaverletzung: Eine Mukosaverletzung ist ein Einriss oder eine Abschürfung der intraluminalen Schleimhaut der ableitenden Harnwege. Dies kann u.U. eine Blutung nach sich ziehen.

Harnleiterperforation: Als Perforation wird eine alle Wandschichten des Harnleiters durchdringende, punktförmig penetrierende Verletzung der Harnleiterwand bezeichnet. Hier kann dann Urin austreten, es bildet sich ein Urinom mit Gefahr der sekundären Entzündung, Sepsis.

Harnleiterabriss: Bei einem Harnleiterabriss kommt es zu einer Ruptur des gesamten Ureter-Querschnitts durch alle Wandschichten, so dass dessen Kontinuität unterbrochen ist.

Infektion: Im Rahmen einer Infektion des Harntraktes kann Fieber, eine Pyelonephritis und sogar eine Sepsis auftreten. Insbesondere wenn bereits präinterventionell eine Infektion der ableitenden Harnwege vorliegt, kann es im Rahmen der Intervention zur Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn mit Bakteriämie und im schlechtesten Falle einer hieraus resultierenden Uro-Sepsis kommen.

Harnleiterstriktur: Eine Harnleiterstriktur ist eine narbige Verengung des Harnleiterlumens. Diese kann auch noch lange nach der OP auftreten bzw. klinisch relevant werden.

Vesikoureteraler Reflux: Ein vesikoureteraler Reflux ist der Rückfluss von Urin aus der Harnblase in den Ureter oder in schwerer ausgeprägten Fällen bis ins Nierenbecken. Im Falle eines vorliegenden Harnwegsinfektes besteht hier ein erhöhtes Risiko für eine ascendierende Infektion. Diese Komplikation resultiert nur bei Verletzung des Verschlussmechanismus des distalen Harnleiters durch den Blasen-detrusor und ist eher selten.

Obliteration des DJ-Katheters: Hierbei kommt es zu einer Verstopfung des prä- oder intra-operativ eingelegten DJ-Katheters und somit zu einem Harnstau.

(Geavlete et al., 2006; Somani et al., 2017).

Prinzipielle Maßnahmen zur Beherrschung von Komplikationen

Blutungen: Je nach Intensität reichen die Maßnahmen von konservativer Therapie unter engmaschiger Kontrolle, bis zur Einlage eines Harnblasen-Spülkatheters und kontinuierlicher Harnblasenspülung zur Vermeidung einer obstruierenden Koagelbildung.

In sehr schweren Fällen kann eine Bluttransfusion oder die Substitution von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten notwendig sein. Sollte hier keine Blutstillung erreicht werden können, kann angiologisch die Darstellung und der Verschluss des blutenden Gefäßes versucht werden oder, als Ultima Ratio eine offen-chirurgische Harnleiterfreilegung und Blutstillung, v.a. bei Verletzung / Perforation von arteriellen Gefäßen.

Mukosaverletzung: Ggf. DJ-Katheter-Einlage.

Harnleiterperforation: Einleitung einer prophylaktischen antibiotischen Therapie, Einlage eines DJ-Katheters, wenn die Kontinuität besteht.

Harnleiterabriss: Einlage einer perkutanen Nephrostomie zur Harnableitung und ggf. offene chirurgische Sanierung.

Infektion: Sofortige Blutabnahme (Labor + Blutkultur) und Urin-Asservierung zur Erregerkulturierung und Einleiten einer initial kalkulierten antibiotischen Therapie mit späterer antibiogrammgerechter Anpassung und ggf. intensivmedizinischer Therapie.

Harnleiterstrikturen: Endoskopische Therapie (Bougierung, Inzision).

Vesicouretraler Reflux: Offene operative Therapie.

Obliterierte Ableitung: Wechsel des obliterierten Doppel-J-Katheters (DJ)

3.9 Definition Steinfreiheit in der Literatur

Für die Beurteilung der Erfolgsrate der untersuchten Intervention ist die Steinfreiheitsrate sehr wichtig. In der Literatur genannte Definitionen für Steinfreiheit differieren jedoch stark in Abhängigkeit vom jeweils durchgeführten Therapieverfahren und der durchführenden Institution. Eine allgemeingültige und genormte Definition der Steinfreiheit ist trotz eingehendem Studium diverser Literaturstellen und der Leitlinien nicht zu finden. In den untersuchten Arbeiten wurden unterschiedliche Definitionen von Steinfreiheit verwendet (Assimos et al., 2016; Benken, 2010; Göll et al., 2008; Kadner et al., 2011). Daher wurde für die folgende Arbeit folgende Definition angewendet:

Definition der „Steinfreiheit“ für diese Dissertation:

Als "steinfrei" wird für diese Arbeit folgender Zustand definiert:

- Im Harnleiter lassen sich makroskopisch keine oder lediglich spontanabgangsfähige Restdesintegrate / Konkremente nachweisen, (nach entsprechender Beurteilung des Operateurs und Beschreibung im OP Bericht),
- der Operateur schreibt in seinem OP-Bericht "steinfrei",
- Es ist kein Konkrementnachweis in der postoperativen sonographischen und/oder radiologischen Kontrolle nachweisbar (diese Definition kommt zur Anwendung, soweit im OP-Bericht keine Aussage zur Steinfreiheit getroffen wurde).

Verbleibende Kelchkonkremente oder ins Nierenbecken zurück gestoßene (push-back) Konkremente werden als "nicht steinfrei" betrachtet.

Ein (z.B. auf Grund einer Stenose) nicht vollständig einsehbarer Harnleiter wird prinzipiell als "nicht steinfrei" gewertet. Obwohl diese Arbeit nur den Harnleiter untersucht, werden auch postinterventionell verbliebene Nierenkelchkonkremente als nicht steinfrei gewertet.

3.10 Das Prestenting und dessen Indikationen

Der Terminus "Prestenting" steht für das Einbringen eines Katheters in den Ureter im Vorfeld einer weiterführenden definitiven Behandlung wie beispielsweise der Ureterorenoskopie. Meist wird hier ein Doppel-J-Katheter verwendet, alternativ gibt es auch ein Mono-J-Katheter der vom Nierenbecken dann transurethral bis nach extrakorporal verläuft und eine gesonderte Urinbilanzierung der betroffenen Niere ermöglicht. Ein Doppel-J-Katheter ist ein flexibles Kunststoffröhrchen dessen Enden Ihrer Eigenelastizität folgend die charakteristische „Ringelschwanz- Form (Pig-Tail) ausbilden, sofern der dafür benötigte Raum zur Verfügung steht. Dies ist beispielsweise in der Harnblase oder im Nierenbecken der Fall. Die Pig-Tail Form soll zum einen eine Dislokation und zum anderen eine Perforation durch die Wand des Hohlorgans verhindern. Die Einlage des Mono- oder DJ-Harnleiterkatheters kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Hierfür wird im Rahmen einer Cystoskopie das Ostium des entsprechenden Ureters mit einem Ureterkatheter intubiert und ggf. zur Steinlokalisierung retrograd kontrastiert. Dann wird der Ureter mittels eines Terumo-Führungsdrahtes sondiert und dieser wird unter radiologischer Durchleuchtung mit Bildwandler bis in das Nierenbecken vorgeschoben. Dabei kann ein Konkrement auch ins Nierenbecken zurückgeschoben werden (push-back). Über diesen Führungsdraht wird mittels Einführhilfe in Seldinger-Technik der definitive DJ- oder Mono-J-Ureterkatheter unter radiologischer Durchleuchtung mit Bildwandler bis in das Nierenbecken vorgeschoben. Liegt der DJ in der gewünschten Zielposition, wird der Führungsdraht entfernt und der DJ freigesetzt. Dabei bilden dessen Enden ihrer Eigenelastizität folgend die charakteristische Pig-Tail Form aus. Das Prestenting dient immer in erster Linie der Therapie einer Harnpassagestörung und somit der Sicherstellung einer suffizienten Harnableitung bis zum definitiven Operations-Termin zur Steinsanierung. Kausal für eine derartige Harnpassagestörung können verschiedene Pathologien wie beispielsweise Tumoren oder eine Urolithiasis sein. Insbesondere bei Harnleitersteinen sollte eine Drainage mittels Prestenting erfolgen wenn ein konservativer Therapieveruch frustant verläuft (Türk et al., 2018). Für die ESWL wird das routinemäßige Prestenting in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen, da es weder die Steinfreiheitsrate, noch die Zahl der auxiliären Therapien reduziert. Allerdings kann durch ein Stenting die Ausbildung von Steinstraßen reduziert werden (Türk et al., 2018). Auch im Vorfeld einer URS wird kein routinemäßiges Prestenting empfohlen, obwohl eine Erleichterung des ureterorenoskopischen Konkrementmanagements, eine bessere Steinfreiheitsrate und eine Reduktion intraoperativer Komplikationen beschrieben wurde (Türk et al., 2018).

Als positiver Begleiteffekt führt der DJ-Katheter außerdem zu einer passiven Dilatation des Ureters (Bourdoumis et al., 2014; Vachon et al., 2017). In wieweit dieser Effekt die Steinfreiheitsrate der anschließenden URS beeinflusst, soll an Hand der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden.

Auch nach therapeutischen Eingriffen, wie der Ureterorenoskopie, kann das Einbringen eines Ureters-tents z.B. auf Grund einer manipulationsbedingten Mukosaschwellung notwendig sein.

Routinemäßiges Stenting nach URS ist nach Leitlinie 2018 nicht nötig, da in prospektiven, randomisierten Studien gezeigt wurde, dass dies mit einer erhöhten postoperativen Morbidität assoziiert sein könnte. Allerdings sollten DJ-Stents bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen wie z.B. ureteralen Traumen, residuellen Konkrementfragmenten, Blutungen, Perforationen etc. sowie in allen zweifelhaften Fällen eingebracht werden um die Harnableitung sicher zu Stellen und Notfälle zu vermeiden. Eine ideale Verweildauer des postoperativ eingebrachten Stents ist nicht bekannt. Meist werden ein bis zwei Wochen post URS favorisiert (Türk et al., 2018).

Indikation zum Prestenting

Die aktuellen Leitlinien 2018 der EAU zur Urolithiasis nennen die folgenden imperativen und fakultativen Indikationen des Prestentings in Bezug auf die Ureterorenoskopie:

Imperative Indikationen:

1. Wenn mit konservativen medikamentösen Maßnahmen keine suffiziente Analgesie erreicht werden kann, ist die Drainage mittels DJ-Stenting / PCN (Perkutane Nephrostomie) oder die sofortige Steinentfernung indiziert.
2. Bei Harnstau mit Zeichen einer Infektion/Sepsis besteht die dringende Indikation einer Entlastung mittels DJ-Stent oder PCN. Beide Verfahren sind diesbezüglich gleich effektiv. Vor der definitiven Behandlung (URS/Steinentfernung) sollten nach Möglichkeit unbedingt ein Infekt oder eine Sepsis ausbehandelt werden.
3. Wenn bei einer schwangeren Patientin kein Spontanabgang zu erreichen ist oder Komplikationen auftreten (z.B. hartnäckige Symptome, schwere Hydronephrose, vorzeitige Wehen) ist die Entlastung mittels DJ/PCN indiziert. In der Therapie einer moderaten bis schweren symptomatischen Hydronephrose ist das Stenting bis nach der Geburt effektiver als die konservative Therapie. Die URS ist jedoch eine ernstzunehmende Therapieoption, da während der Schwangerschaft eine höhere Tendenz für Stentverkrustung / Obstruktion besteht und somit hier weniger häufig Stentwechsel notwendig werden. Außerdem treten weniger irritative LUTS (engl. lower urinary tract symptoms) auf und die Patientenzufriedenheit ist besser.

Fakultative Indikationen:

1. Wenn die Intubation des Ostiums bzw. der Zugang zum Harnleiter nicht möglich ist kann das Einbringen eines DJ-Stents für 7-14 Tage mit anschließender, erneuter URS den Zugang erleichtern.
2. Gegenüber dem direkten Zugang mittels Ureterschleuse weist die Ureterintubation nach Prestenting das niedrigste Komplikationsrisiko auf.
3. Ein routinemäßiges Stenting vor URS ist nicht erforderlich. Das Prestenting erleichtert jedoch das ureterorenoskopische Management von Steinen, verbessert die Steinfreiheitsrate und reduziert intraoperative Komplikationen.

(Türk et al., 2018)

3.11 Perkutane Nephrostomie (PCN)

Eine Alternative zum Prestenting bei Harnabflussstörung ist die perkutane Nephrostomie. Diese Art der Harnableitung ist, wie der Name schon suggeriert, invasiver als das Einbringen eines DJ-Katheters, da hier der Ableitungskatheter von außen perkutan ins Nierenbecken eingebracht wird. Indiziert ist die PCN v.a., wenn eine Ableitung mittels DJ-Katheter nicht möglich ist. Auch dieser Eingriff kann in Lokalanästhesie unter sonographischer und radiologischer Kontrolle durchgeführt werden

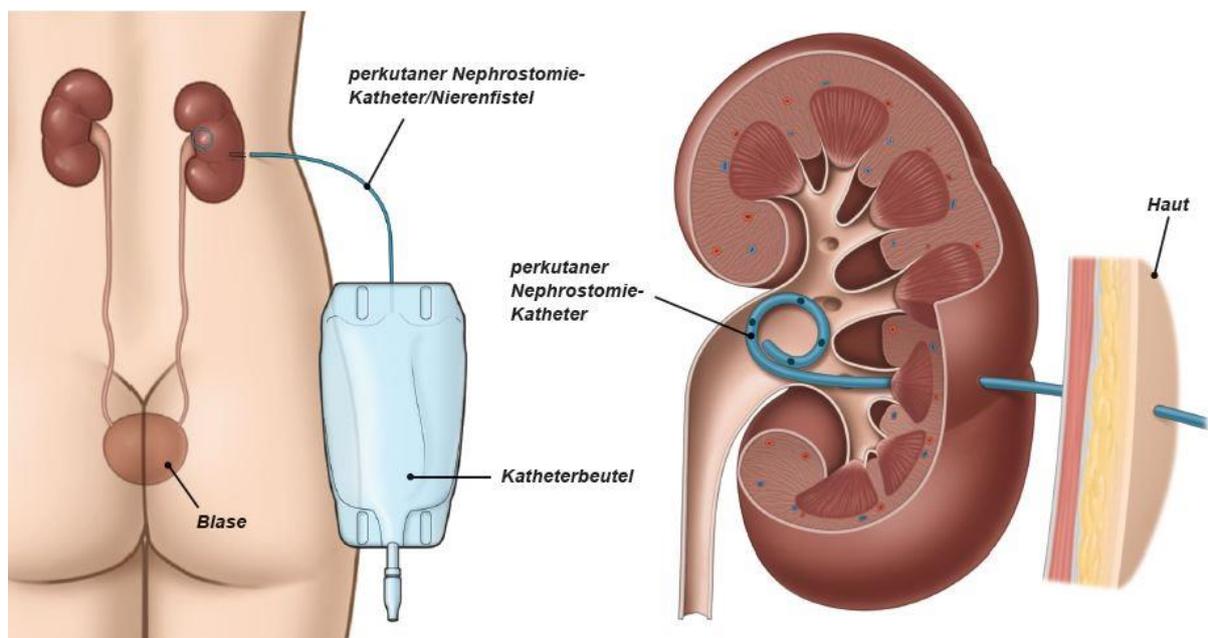


Abbildung 3: Schematische Darstellung Funktionsweise einer perkutanen Nephrostomie.

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung der European Association of Urology),
(European Association of Urology, 2017).

3.12 Fragestellung und Zielsetzung

In 8-10% der primären URS verläuft der Versuch den Ureter zu intubieren und zu passieren frustant, wie Bourdounis et al. beschreiben. Dies nahm Bourdounis zum Anlass, die in einer solchen Situation zur Verfügung stehenden Therapieoptionen eingehender zu betrachten. So untersuchte die Gruppe die Koaxialdilatation mit semirigidem Dilatoren, die Ballon-dilatation und das Prestenting mit seiner passiven Dilatation des Ureters.

Im Fazit der Arbeit raten die Autoren von semirigidem Coaxialdilatoren ab. Demgegenüber werden die Ballondilatation für schwierige Ureter, jedoch nur bei Anwendung durch einen erfahrenen Endourologen sowie die Benutzung von speziell für den Ureter entwickelten Ballondilatoren empfohlen, welche langsam und kontrolliert unter optischer Kontrolle aufgeblasen werden. Als dritte Therapieoption wird das Prestenting genannt. Hier verweisen die Autoren jedoch auf stentassoziierte Komorbiditäten, so dass ein mehrzeitiges Vorgehen nötig sein kann und ein längerer Zeitraum bis zu definitiven Therapie vergeht (Bourdounis et al., 2014).

Auch andere Arbeiten untersuchten die passive Ureterdilatation durch das Prestenting. Hierdurch steht dem Operateur mehr Bewegungs- und damit Handlungsspielraum zur Verfügung. Der ureterdilatierende Effekt konnte von Vachon et al. im Tierversuch an Hunden nachgewiesen werden (Vachon et al., 2017). Resultierend wird also durch die prestenting-induzierte Ureterdilatation das ursprüngliche Verhältnis von Konkrementgröße zu Ureterlumen positiv beeinflusst. Dies sollte die Steinentfernung erleichtern und resultierend zu höheren Steinfreiheits- und niedrigeren Komplikationsraten führen. Hieraus entstand die Idee zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des Prestentings mittels DJ-Katheter gegenüber der primären URS auf Steinfreiheits- und Komplikationsraten bei ureterorenoskopischen Harnleiterstein-Therapie zu untersuchen. Folgende Punkte sollen dazu näher analysiert werden:

- Welchen Einfluss hat das Prestenting auf die Komplikationsrate gegenüber der primären URS (ohne Prestenting)? Dazu werden Häufigkeit und Art der verschiedenen Komplikationen dargestellt und standardisiert (Clavien & Dindo) ausgewertet.
- Welchen Einfluss hat das Prestenting auf die Steinfreiheitsrate, im Vergleich zu einer primären URS ohne Prestenting.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde das Prestenting vor URS in den Leitlinien der EAU als fakultativ dargestellt (Türk et al., 2012). Eine klare Indikationsstellung für das Prestenting vor URS wurde auch bis heute nicht definiert (Türk et al., 2018). Eine nähere Untersuchung der Indikation zum Prestenting ist im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit somit leider nicht möglich, da die Indikation zum Prestenting auf Basis der fakultativen Leitlinien-Empfehlung von der Präferenz des Operateurs abhängig ist und interindividuell stark differierte.

4 Material und Methodik

4.1 Erarbeitung der Daten und statistische Tests

Datenerhebung

Für diese Arbeit wurden die Daten von n=538 Patienten untersucht. Diese wurden im Zeitraum von Januar 2004 bis Januar 2012 an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht. Erstes Auswahlkriterium des Patientenkollektivs der Primärstichprobe ist ein endoskopischer Eingriff mit diagnostischer oder therapeutischer Intention bei Verdacht auf- oder Nachweis von Konkrementen im Bereich der Ureteren. Konkreme im Bereich des Nierenbeckens und der Kelchgruppen der Niere wurden bei der primären Patientenauswahl nicht eingeschlossen.

Einschlusskriterien für die Bildung der Studienstichprobe sind Prestenting, primäre URS und Nachweis von Ureterkonkrementen.

Ausschlusskriterien für die Bildung der Studienstichprobe sind fehlender Konkrementnachweis, ausschließliches Vorliegen renaler Konkreme, intramurale oder extraluminale Konkreme, massive Steinstraßen nach ESWL, Nierenbeckenausgusssteine, zu unvollständige oder widersprüchliche Dokumentation und Patienten welche eine andere Vorbehandlung als das Prestenting erhalten haben.

Die Operationen der ersten fünf untersuchten Jahre, jene bis 2007 wurden noch nicht zentral im digitalen Krankenhausinformationssystem SAP erfasst. Deren Datenerhebung erfolgte analog aus archivierten Papierakten anhand der OP-Bücher und der OP-Berichte der Eingriffe. Die weitere Datenerhebung für OPs ab November 2007 konnte dann mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems SAP durchgeführt werden. Denn ab diesem Zeitpunkt wurden alle OPs und die weitere Dokumentation dort zentral erfasst und konnten somit in digitaler Form für die vorliegende Arbeit erschlossen werden. Maßgeblich für die zeitliche Zuordnung ist der Operationstermin.

Zur Erfassung der präoperativen Parameter (Art der Vorbehandlung), der Konkrementparameter (Größe, Anzahl, Lokalisation), der Operationsparameter (Operationszeit, Instrumentarium, Komplikationen, Steinfreiheit), sowie der postinterventionellen Parameter (Hospitalisationsdauer, postinterventionellen Ableitungsdauer) wurden die Operationsdokumentationen, die Entlassberichte und Röntgenbilder ausgewertet und vermessen. Die bis zum Jahr 2007 nur auf konventionellen Röntgenfilmen archivierten Röntgenbilder wurden einzeln gesichtet und erkennbare Konkreme analog vermessen. Anschließend wurde deren Lokalisation in einer Datenbank digital erfasst. Digitalisierte Röntgenbilder wurden mittels Software-tool vermessen. Die Konkreme wurden dabei, dem Beispiel der aktuellen Leitlinie für Urolithiasis der EAU 2018 (Türk et al., 2018) sowie aktueller Literatur zum Thema Harnleitersteine (Assimos et al., 2016; Lumma et al., 2013) folgend, in zwei Gruppen mit jeweils Steingrößen $\leq 10\text{mm}$ und $>10\text{mm}$ eingeteilt.

Sollten Lücken in der Dokumentation der benötigten Daten auftreten, wird je Teilfragestellung entschieden ob diese mit dem vorliegenden Datensatz zielführend beantwortet werden kann oder ob die

Teilfragestellung auf Grund eines zu lückenhaften Datensatzes aus der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen werden muss. In einem solchen Falle würde entsprechendes im Ergebnisteil dargelegt und begründet (vgl. Kapitel 5.2.3 und 5.5).

Die gesammelten Daten wurden anonymisiert und digital erfasst (Microsoft® Excel®, Microsoft Office Home and Student 2016, Version 1901 (Build 11231.20130 Klick-und-Los)), zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (IBM Corporation, USA, IBM SPSS Statistics Version 24) benutzt. Dieses wurde auch für die Erstellung der Abbildungen und Tabellen genutzt.

Die Quellenangaben sowie das Quellenverzeichnis wurden mit dem Literaturverwaltungsprogramm Endnote X6 (Thomson Reuters (scientific) Inc., Endnote Version X6) erstellt und verwaltet.

Beschreibung der statistischen Tests

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen qualitativen Variablen wurden Kreuztabellen erstellt und Chi-quadrat-Tests durchgeführt. Falls der Test ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte, wurde anschließend die Stärke des Zusammenhangs mit dem Phi-Koeffizienten oder Cramers V beurteilt. Beide sind Maßzahlen für die Stärke des Zusammenhanges zweier dichotomer (Phi) oder beliebiger (Cramers V) nominalskalierten Variablen. Dabei kann der Phi-Koeffizient Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Cramers-V kann nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher der Wert bei der 0 ist, desto schwächer ist der Zusammenhang der untersuchten Variablen.

Im Anschluss erfolgte eine univariate Varianz-Analyse zur Beurteilung des Einflusses der jeweiligen Variablen. Eine multivariate Analyse wurde auf Grund der niedrigen Zahl an Events als statistisch nicht valide bewertet und daher nicht durchgeführt.

Prozentuale Angaben wurden auf eine Nachkommastelle gerundet, $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant gewertet. Alle Analysen erfolgten mit SPSS Version 24 (IBM Corporation, USA, IBM SPSS Statistics Version 24).

4.2 Instrumentarium und Operationstechnik

4.2.1 Instrumentarium

Die im Weiteren vorgestellten medizinischen Instrumente und Operationstechniken beziehen sich auf die, während des untersuchten Zeitraumes von 2004-2012, eingesetzten Instrumente und Operationsmethoden. Die im Folgenden aufgeführten Abbildungen der medizinischen Instrumente wurden freundlicher Weise von der Richard Wolf GmbH zur Verfügung gestellt.

Ureterorenoskope

Am UKS werden je nach Anforderung sowohl starre, semirigide als auch flexible Ureterorenoskope eingesetzt. Als Standard wird ein 6,5 Ch. messendes semirigides Ureterorenoskop ähnlich dem in Abbildung 5 dargestellten Gerät verwendet.

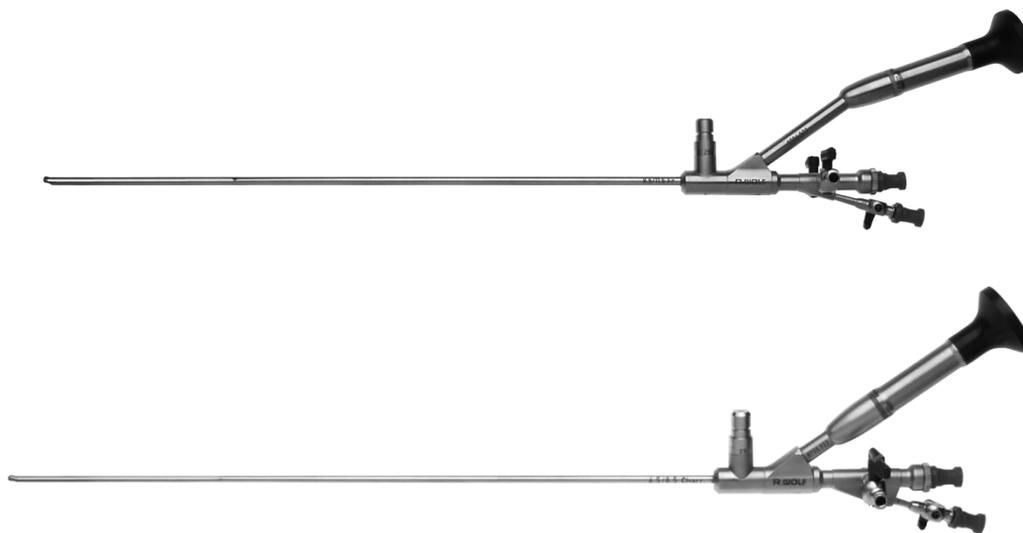


Abbildung 4: Semirigides Ureterorenoskop der Richard Wolf GmbH.
(Richard-Wolf-GmbH, 2016)

Die starren und semirigiden Ureterorenoskope haben gegenüber dem flexiblen Ureterorenoskop die Vorteile eines größeren Arbeitskanales und eines größeren Kamerablickfeldes. Ein sich aus der Rigidität dieser Ureterorenoskope ergebender Nachteil ist die Unmöglichkeit einer visuellen Untersuchung der unteren Kelchgruppe. Aus diesem Grunde wurden situationsbezogen auch flexible Ureterorenoskope wie das in Abbildung 6 gezeigte eingesetzt.



Abbildung 5: Flexibles Ureterorenoskop der Richard Wolf GmbH.
(Richard-Wolf-GmbH, 2016)

Ein klarer Vorteil dieses Instrumentes ist seine ausgeprägte Flexibilität und der kleinere Durchmesser, wodurch ein noch filigraneres Arbeiten ermöglicht wird. Als nachteilig zu bewerten ist der im Vergleich zu den rigiden- und semirigiden Ureterorenoskopen kleinere Arbeitskanal und das kleinere Kamerasisichtfeld. Außerdem zeigen sich die flexiblen Ureterorenoskope als äußerst anfällig für diverse Schäden bei gleichzeitig hohen Reparaturkosten. Eine Flexion der Spitze bei nicht ganz vorgeschobener Lasersonde beispielsweise, führt schnell zu einer Beschädigung der den Arbeitskanal auskleidenden Membran. In der Folge kann das Gerät nicht mehr adäquat sterilisiert werden. Überprüft wird eine solche Schädigung nach jedem Einsatz durch eine Impedanzmessung.

Lithotripter

Lithotripter sind Instrumente zur in-situ Desintegration großer Konkremente in kleinere, besser zu handhabende Fragmente. Das Gerät wird über den Arbeitskanal des Ureterorenoskopes eingeführt. Es gibt viele verschiedene Funktionsmechanismen. Diese reichen von Hydraulik über Ultraschall bis hin zu Lasern. Im Folgenden finden Sie einen kurzen Überblick über die an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKS eingesetzten Instrumente.

Ultraschall Lithotriptoren

Dieses Desintegrationsinstrument arbeitet mit Ultraschallwellen, um kinetische Energie auf das zu desintegrierende Konkrement zu übertragen. Es wurde das Calcuson-System von Storz verwendet.

Hydraulische Lithotriptoren

Dieses Desintegrationsinstrument arbeitet ähnlich wie ein Presslufthammer hydraulisch und mit hohen Frequenzen. Die zu desintegrierenden Konkremente werden praktisch zermeißelt.

Je nach Ausführung sind auch einzelne Schockabgaben möglich. Am UKS werden hydraulische Lithotriptoren der Richard Wolf-GmbH eingesetzt, wie in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.



Abbildung 6: Hydraulische Lithotriptorsonden "Swiss LithoClast" und Basisstation der Richard Wolf GmbH.
 (Richard-Wolf-GmbH, 2016).



Abbildung 7: Semirigides Ureterorenoskop mit aufgesetztem Swiss LithoClast der Richard Wolf GmbH.
 (Richard-Wolf-GmbH, 2016)

Laser Lithotripter

Ein Laserlithotripter dient zur mechanisch schonenden in vivo- Desintegration von Nieren- und Harnleiterkonkrementen. Am UKS wird mit einem **Holmium YAG Laser- System** der Bauart "**MegaPulse 30+**" der Richard Wolf GmbH. gearbeitet. Dieses steht als kompakte Desktop-Version "**MegaPulse Desktop 30+**" oder als mobile Towerversion "**MegaPulse Tower 30+**", wie in Abbildung 9 dargestellt, zur Verfügung.



Abbildung 8: Laserlithotripter-System der Bauart MegaPulse 30+ Holmium YAG Laser der Richard Wolf GmbH.

Oben in der kompakten Desktopversion "**MegaPulse Desktop 30**" und unten in der mobilen Tower-Ausführung "**MegaPulse Tower 30**" (Richard-Wolf-GmbH, 2016).

Extraktionswerkzeuge: Zangen

Diese dienen der Zerkleinerung und Entfernung von Konkrementen aus dem Harntrakt und werden über den Arbeitskanal des Ureterorenoskopes eingesetzt. Kleinere Konkremente können mittels Steinfasszangen in toto extrahiert werden. Größere Steine können entweder mittels eines Lithotripters oder mittels verschiedener Zangen zerkleinert und nachfolgend geborgen werden. Es gibt eine breite Vielfalt verschiedener Variationen von Zangen. Abbildung 10 zeigt einige Beispiele der Richard Wolf GmbH.

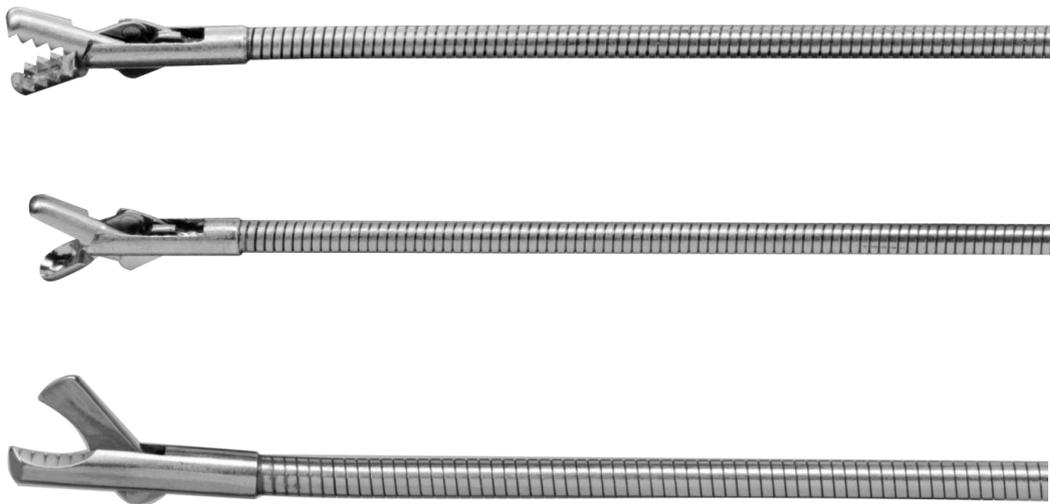


Abbildung 9: Diverse Formen von Faßzangen der Richard Wolf GmbH.
(Richard-Wolf-GmbH, 2016).

Extraktionswerkzeuge: Häkchen

Das Häkchen wird in der Regel dazu benutzt Harnleitersteine, die sich in den Ureterostien verkeilt haben aus diesen hervor zu luxieren. Darüber hinaus ist das Einsatzgebiet recht begrenzt.

Extraktionswerkzeuge: Dormiakörbchen

Das Dormiakörbchen ist ein Extraktionsinstrument, welches mittels mehrerer Drähte ein Fangkörbchen bildet. Im geöffneten Zustand kann ein Konkrement durch die weiten Maschen in das Innere des Körbchens gelangen, wo es dann durch zuziehen des Drahtschlingen-Käfigs fixiert und in toto geborgen werden kann. Der 1958 von Enrico Dormia konstruierte Fangkorb (in Form einer zylindrischen Spirale), fand vor allem in Amerika aber auch in Europa eine große Zahl von Anwendern und wird bis heute eingesetzt (Konert and Dietrich, 2003).

Abbildung 11 zeigt einige Formbeispiele des in diversen Variationen erhältlichen Instruments hier von der Richard Wolf GmbH.

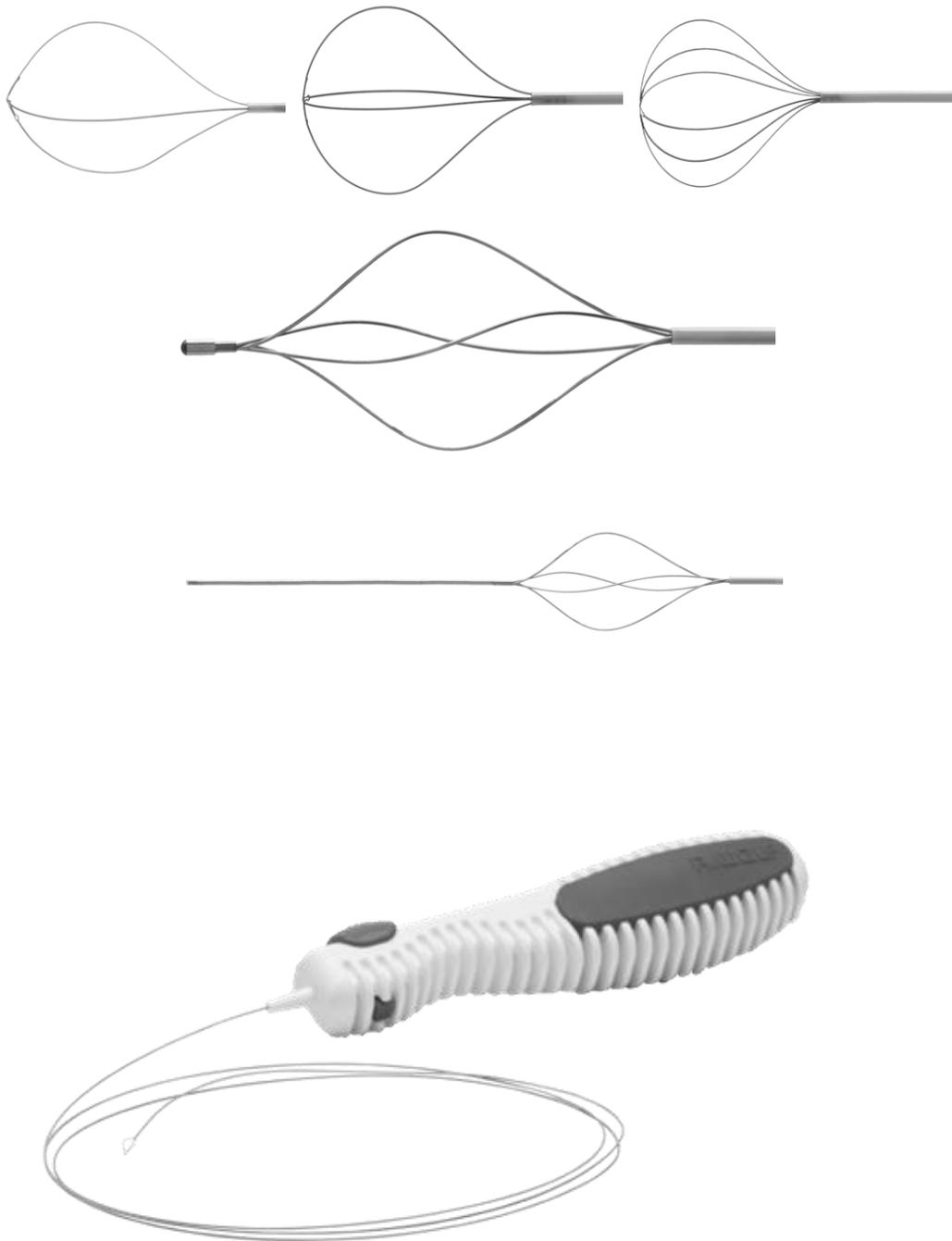


Abbildung 10: Verschiedene Dormiakörbchen und der Bedienungsmechanismus der Richard Wolf GmbH.

(Richard-Wolf-GmbH, 2016)

4.2.2 Mono- und Doppel- J-Katheter

Ein DJ-Katheter ist ein dünner Schlauch, welcher sich durch elastische Rückstellkräfte selbstständig an beiden Enden zu einer Art Ring aufrollt, wenn er den nötigen Raum dazu hat. Dies dient der Fixierung des Katheters im Nierenbecken bzw. der Harnblase und soll eine Dislokation verhindern. Ein Mono-J-Katheter bildet den Ring nur an einem Ende aus.

Nach länger dauernden ureterorenoskopischen Eingriffen jeglicher Art wird der DJ obligat eingesetzt um einer Harnabflussstörung durch eine eventuelle manipulationsbedingte Mukosaschwellung vorzubeugen. Untenstehende Abbildung 12 zeigt einen typischen DJ mit Führungsdraht und Einführhilfe. Der Mono- und Doppel-J-Katheter werden auch i.R. des Prestenting oder der PCN eingebracht. Prestenting und PCN wurden bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben (vgl. Kapitel 3.10 und 3.11).

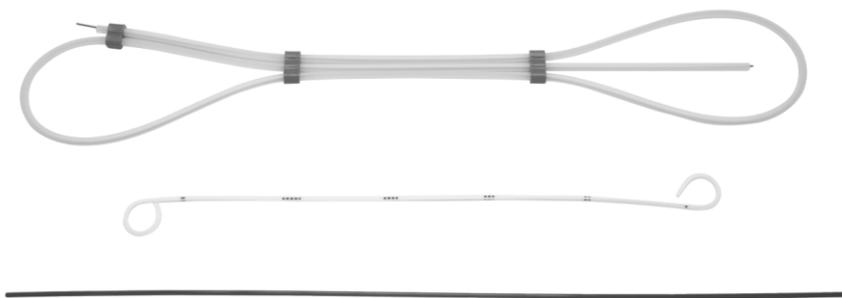


Abbildung 11: Doppel-J-Katheter und Führungsdraht der Richard Wolf GmbH.
(Richard-Wolf-GmbH, 2016)

4.2.3 Operationstechnik

Die nachstehende Abbildung 13 gibt eine erste schematische Vorstellung der ureterorenoskopischen Harnleitersteintherapie mit einem flexiblen Ureterorenoskop.

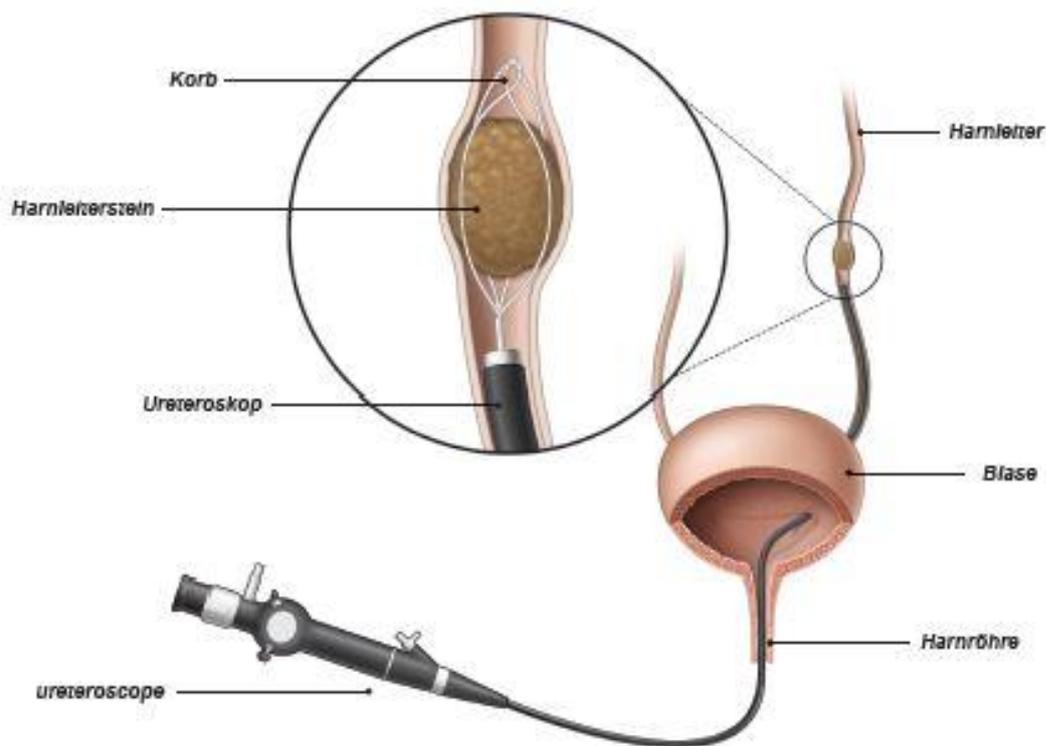


Abbildung 12: Schematische Darstellung einer Ureterorenoskopie mit einem flexiblen Ureterorenoskop zur Konkrement - Bergung mittels Dormiakörbchen.

(European Association of Urology, 2017)

Das operative Vorgehen im Einzelnen

Der narkotisierte Patient befindet sich in Steinschnittlage an einem, den allgemeinen Sterilitätsvorkehrungen entsprechenden, urologischen Arbeitsplatz mit Röntgen-Möglichkeit. Als Spülflüssigkeit wird isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) verwendet. Zur visuellen Unterstützung von extrakorporal kommt eine Durchleuchtungseinheit in Form eines Uroskop - röntgenarbeitsplatzes zu Einsatz.

Schritt 1: Urethrozystoskopie

Die Cystoskopie geht obligat jeder URS voraus. Sie dient der Beurteilung von Harnröhre und Harnblase, Lokalisation und Morphologie der Harnleiterostien, sowie dem Ausschluss vesikaler Tumoren.

Es wird ein Gleitmittel in die Urethra eingebracht. Beim Mann wird diese durch leichten Zug am Penis begradigt. Anschließend wird das Cystoskop über die Urethra unter konstantem Spülstrom eingebracht. Die Blase wird systematisch auf der Suche nach Pathologien ausgespiegelt.

Schritt 2: Ureterkatheter (UK)

Anschließend wird optional ein Ureterkatheter in das Ostium des zu untersuchenden Harnleiters eingeführt. Über den Zentralkanal kann Urin asserviert werden. Dann wird im Falle einer primären URS durch Einspritzen von Kontrastmittel unter Durchleuchtung am uroskopischen Röntgenarbeitsplatz ein retrogrades Urogram erstellt. Hier lassen sich nicht röntgendichte Konkremente als Umfließungsfigur im Negativkontrast erkennen.

Schritt 3: Einbringen eines flexiblen Sicherheitsdrahtes

Nun wird ein flexibler Terumo-Draht über den Ureterkatheter in den Harnleiter vorgebracht und bis ins Nierenbeckenkelchsystem vorgeschoben. Sollte der URS eine Vorbehandlung mittels Prestenting vorausgegangen sein, so wird der DJ etwa zur Hälfte hervorluxiert, so dass ein Terumo-Draht in dessen distales Ostium eingeführt und anschließend durch den DJ vorgeschoben werden kann. Anschließend wird der DJ entfernt, wobei der Führungsdraht im Ureter verbleibt. Dieser dient für die im Weiteren folgenden Arbeitsschritte der sicheren Geräteführung. Im Falle einer primären URS gewährleistet die Beschaffenheit des Drahtes selbst in schwierigen Fällen meist eine Steinpassage da dieser sehr dünn und gleitfähig ist. Das Verletzungsrisiko wird durch die flexible Drahtspitze minimiert.

Schritt 4: Instrumentenwechsel

Anschließend wird der Ureterkatheter entfernt, während der Terumo-Draht in situ als Sicherheits- bzw. Führungsdraht belassen wird. Eine Lagekontrolle erfolgt mittels radiologischer Durchleuchtung. Jetzt wird vom Cystoskop auf das Ureterorenoskop gewechselt. Dieses wird parallel zum Sicherheitsdraht oder über den liegenden Draht (bei flexibler Ausführung) eingeführt.

Schritt 5: Intubation des Ureterostiums

Nun folgt die Intubation des Ureterostiums. In seltenen Fällen kann hier eine Bougierung notwendig sein. Dieser Schritt birgt die Gefahr einer traumatischen Schädigung des distalen Harnleiters. Falls eine Ostiumintubation unter Sicht nicht möglich ist, wird durch den Arbeitskanal ein weiterer Führungsdraht in das Ostium vorgeschoben. Dieser ermöglicht in der Regel die Passage. Nach erfolgreicher Intubation kann der zweite Führungsdraht wieder entfernt werden.

Schritt 6: Ureterpassage

Nachdem das Ureterorenoskop in den Ureter eingebracht ist, wird es unter visueller und radiologischer Kontrolle, dem anatomischen Verlauf des Harnleiters folgend, entlang des Führungsdrahtes vorgeschoben. Das Lumen sollte hierbei immer im Blickfeld bleiben und das Vorschieben atraumatisch möglich sein. Währenddessen fließt ein konstanter Spülstrom, welcher bei Bedarf, wie z.B. bei schlechter Sicht, mittels einer manuellen Pumpe verstärkt werden kann. Der Spülstrom sollte allerdings so schwach wie möglich gehalten werden, um ein Abtreiben des Harnleitersteines nach cranial ins Nierenbecken zu

vermeiden. Bei unauffälligem Harnleiter ist eine Passage bis ins Nierenbecken-Kelchsystem möglich. Abschließend wird der Ureter über eine KM-Darstellung auf eine eventuelle Harnleiterverletzung überprüft. Diese würde sich als radiologisch sichtbare Extravasation des Kontrastmittels zeigen.

Schritt 6.1: Konkrement-Therapie

Sollte sich im Laufe der Ureterpassage ein Konkrement finden, soll dieses vollständig entfernt werden. Jegliche Manipulationen am Stein erfolgen prinzipiell unter endoskopischer Sicht.

Das Konkrement kann bei entsprechender Größe mittels einer Faszange oder eines Dormiakörbchens in toto geborgen werden. Hierzu wird das Konkrement ergriffen und durch vorsichtiges Zurückziehen des Ureterorenoskops unter kontinuierlicher visueller und falls nötig intermittierender radiologischer Kontrolle, extrahiert. Ist auch dies wegen der Größe des Konkrements nicht möglich, erfolgt eine Desintegration unter konstantem und bei Bedarf manuell verstärktem Spülstrom. Es wird versucht alle Fragmente mittels Faszange oder Körbchen zu bergen. Es werden einige Konkremente bzw. Desintegrationsfragmente zur Laboranalyse asserviert. Es wird immer die makroskopische Steinfreiheit des Patienten angestrebt.

Schritt 7: Komplette Ureterorenoskopie

Nach Erreichen des Nierenbeckens werden sukzessive die verschiedenen Kelchgruppen auf Pathologika hin untersucht. Nur eine bis ins Nierenkelchsystem durchgeführte Ureterorenoskopie kann als vollständig gewertet werden. Insbesondere bei Verwendung eines starren Ureterorenoskopes kann eine Kontrastmitteldarstellung des Kelchsystems sinnvoll sein, da mit diesem die untere Kelchgruppe nicht eingesehen werden kann.

Schritt 8: Inspektion des Ureters

Die beste Übersicht zur Inspektion des Ureters ist unter Rückzug des Endoskopes vom Nierenbecken bis in die Harnblase gewährleistet. Hier wird erneut nach Konkrementen bzw. Restkonkrementen Ausschau gehalten, welche ggf. entfernt werden. Mukosaalterationen und Verletzungen werden dokumentiert. Bei nicht iatrogenen Genese der Mukosaalterationen oder Tumorverdacht werden Biopsien für eine weiterführende histopathologische Untersuchung entnommen. Hierzu werden mittels einer über den Arbeitskanal eingeführten Biopsiezange kleine Urothelproben asserviert.

Schritt 9: Belassen des Sicherheitsdrahtes

Beim Zurückziehen des Ureterorenoskopes wird der im Nierenbeckenkelchsystem liegende Sicherheitsdraht in seiner Position belassen, um nachfolgend einen Doppel-J-Stent einzulegen.

Schritt 10: Harnleiter Schienung und Sicherung der Harnableitung

Der DJ-Stent wird auf den Führungsdraht gefädelt und mittels der Einführhilfe über diesen unter Durchleuchtung bis ins Nierenbecken vorgeschoben. Nun wird der Führungsdraht vorsichtig zurückgezogen, ohne dass der DJ seine Position ändert. Hierdurch wird der DJ freigesetzt und dessen Ende kann im Nierenbecken, seiner spontanen Rückstellkraft folgend, den typischen Pig-Tail ausbilden. So soll ein späteres Verrutschen verhindert werden. Gleiches geschieht nach vollständiger Entfernung der Einführhilfe in der Harnblase. Das postinterventionelle Einbringen eines Doppel-J-Stents dient der Sicherung einer suffizienten Harnableitung bei eventuellen manipulationsbedingten Schleimhautödemen und konsekutivem postrenalem Nierenversagen durch Harnabflussstörung. Die post-interventionelle Verweilzeit richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten. In der Regel sind 2-14 Tage ausreichend. In besonderen Fällen, z.B. bei relativ atraumatischem OP-Verlauf oder sehr geringem Obstruktionsrisiko kann auf einen DJ verzichtet werden. Alternativ besteht die Möglichkeit den Ureterkatheter am Harnblasenverweilkatheter zu fixieren. So kann der DJ-Katheter ohne einen weiteren Eingriff im Rahmen der Entfernung des transurethralen Blasenkatheters entfernt werden.

Schritt 11: Röntgendokumentation

Nach Entfernung aller Instrumente erfolgt abschließend eine Halbseiten- Röntgenaufnahme des entsprechenden Operationsgebietes zur Dokumentation der Doppel-J-Lage und zur Kontrolle der Steinfreiheit bzw. zur Lokalisation eventueller röntgendichter Restkonkremente.

Schritt 12: Harnblasenverweilkatheter

Ein transurethraler Harnblasenverweilkatheter ist postoperativ nicht obligat, empfiehlt sich jedoch nach zeitintensiver Manipulation, sowie bei ausgeprägter Prostatahyperplasie, insbesondere mit Restharnbildung und zur Vermeidung eines vesikorenalen Refluxes mit konsekutivem Flankenschmerz. Eine Katheterverweildauer von 1 - 2 Tagen ist im Allgemeinen ausreichend.

4.3 Definitionen

Steinfreiheit:

Die Definition der Steinfreiheit wird ausführlich in der Einleitung dargelegt (vgl. Kapitel 3.9).

Primäre vs. Sekundäre URS

Eine Ureterorenoskopie ohne prä-interventionelle Vorbehandlung wird für die vorliegende Arbeit, wie auch in der Literatur üblich (Noldus, 2002), als „primäre URS“ bezeichnet. Findet im Vorfeld der URS eine Vorbehandlung statt so gilt die URS als "sekundär".

Operationszeit

Die Operationszeit gibt die Dauer der URS an. Diese wird als „Schnitt-Naht-Zeit“ definiert. Dabei ist die „Schnitt-Zeit“ das Eingehen mit dem Zystoskop zur ersten Spiegelung, und die „Naht-Zeit“ entspricht der Einlage des Blasen-Katheters.

Es erfolgte eine Kategorisierung in ≤ 45 min. und >45 min. Diese basiert auf in der Literatur genannten OP-Zeiten (Assimos et al., 2016; Cavildak et al., 2016). Mehrere Autoren beschreiben eine längere Operationszeit bei Eingriffen mit Prestenting gegenüber primärer URS (44.1min. Prestenting vs. 40.6min Primäre URS)(Assimos et al., 2016; Lumma et al., 2013; Netsch et al., 2012).

Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Operationszeit und Komplikationen untersuchen, konnten nachweisen, dass längere Operationszeiten mit einem höheren Komplikationsrisiko einhergehen. Insbesondere für chirurgische Eingriffe im Allgemeinen wird ein Zusammenhang zwischen der Operationszeit und dem Auftreten perioperativer Infektionen beschrieben. (Cheng et al., 2017; Riedinger et al., 2018). Dieser Zusammenhang wird in der vorliegenden Arbeit für die ureterorenoskopische Harnleitersteintherapie untersucht (vgl. Kapitel 5.5.2 und 6.4).

Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer beschreibt die Zeit des stationären Aufenthaltes. Diese wird von der stationären Aufnahme zur untersuchten URS bis zur Entlassung gewertet. Die Hospitalisationsdauer wird dem Entlassbericht entnommen.

Konkrementgröße

Als Konkrementgröße wird der größte Durchmesser eines Konkrements in Millimetern gewertet. Optimalerweise wurde das Konkrement nach Entfernung in toto vermessen. Ist dies z.B. nach Desintegration nicht möglich, erfolgt die Vermessung der Röntgendokumentation zur Größenbestimmung. Weiterhin erfolgt eine Kategorisierung in Konkremente ≤ 1 cm und >1 cm entsprechend dem in der Leitlinie der EAU 2018 genannten Therapiealgorithmus (Türk et al., 2018).

4.3.1 Komplikationsklassifikation

Gemäß der Empfehlungen der EAU 2018 erfolgte die Klassifikation des Schweregrades der Komplikationen anhand der Graduierung von Clavien & Dindo (im weiteren als C&D abgekürzt) (Türk et al., 2018). Für die vorliegende Arbeit wurden nur klinisch signifikante Komplikationen ab C&D II° ausgewertet, da im betrachteten Zeitraum kein einheitlicher postoperativer Standard für die Patienten z.B. an Bedarfsmedikation bei postoperativen Schmerzen etc. definiert war und somit eine geringe Abweichung vom Standard (entsprechend C&D Grad I) nicht definierbar war.

Während der Entstehung der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass sich gewisse typische ureterorenoskopische Komplikationen nicht mit absoluter Sicherheit in einen der C&D-Grade einteilen ließen. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich weiterhin, dass ein solcher Definitionsspielraum die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten stark limitiert. Besonders fiel dies bei dem Versuch auf, die Ergebnisse solcher Arbeiten miteinander zu vergleichen, welche keinerlei Komplikationsklassifikationssystem verwendeten (vgl. Kapitel 6.1 und 6.2). Durch die Verwendung der C&D-Graduierung wird diese Vergleichbarkeit bereits deutlich verbessert. Daran anknüpfend erarbeiteten wir die in Tabelle 2 dargestellte Ergänzung zur C&D-Klassifikation für die vorliegende Arbeit.

Tabelle 2: Modifikation der Clavien & Dindo - Klassifikation für die vorliegende Arbeit.

(Die Modifikationen für die vorliegende Arbeit sind in kursiv und unterstrichen gesetzt).

Grad	Definition
Grad I:	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie.
Grad II	Komplikationen mit Indikation einer medikamentösen Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen <i><u>Hierzu werden auch periinterventionell aufgetretene fieberhafte Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden gezählt da diese am UKS in der Regel gesondert antibiotisch therapiert werden. Als Fieber wird ein Körperkerntemperaturanstieg über 38,5°C gewertet, wie es der gängigen Definition entspricht (Herold, 2016).</u></i>
Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf <i><u>Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden zu Grad IIIa auch Komplikationen gezählt, welche zu einem Abbruch des Eingriffs zwingen. Darunter fallen beispielsweise:</u></i> <ul style="list-style-type: none"> - <i><u>Blutungen, als Blutung werden spülpflichtige- oder Hb-relevante Makrohämaturien gewertet.</u></i> - <i><u>relevante Mukosverletzung, als relevant werden Mukosaverletzungen gewertet welche zum Abbruch des Eingriffes zwingen.</u></i> - <i><u>Harnleiterperforationen, da in der Regel mittels DJ-Einlage und ggf. antibiotischer Therapie therapiert. Als Perforation wird eine alle Wandschichten des Harnleiters durchdringende punktförmig penetrierende Verletzung der Harnleiterwand bezeichnet.</u></i>
- IIIa	Ohne Vollnarkose
- IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult jedoch exklusive TIA, Subarachnoidalblutung), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
- IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
- IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Modifiziert nach Clavien und Dindo (Clavien et al., 1992; Dindo et al., 2004)

Die DJ-Obliteration wird in dieser Arbeit nicht als Komplikation untersucht. Um diese verlässlich bewerten zu können, wäre ein längerer postoperativer Nachbeobachtungszeitraum von ca. 30 Tagen notwendig, wie die BUSTER-Studie suggeriert (Wolff et al., 2018). Der poststationäre Verlauf war an Hand der zur Verfügung stehenden Daten nicht darstellbar und wurde daher im Kontext der primären Fragestellung zur Steinfreiheit nicht untersucht.

5 Ergebnisse

5.1 Epidemiologie und Stichprobenbildung

5.1.1 Patientenkollektiv der Primärstichprobe

Alter und Geschlecht

Die primäre Stichprobe umfasst 538 Patienten. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 351 (65,20%) Männern zu 187 (34,80%) Frauen also etwa bei 2:1 wie in Abbildung 14 veranschaulicht.

Der Alters-Median der behandelten Patienten liegt bei 55 Jahren. Die Alters-range liegt zwischen 7 und 90 Jahren, wobei eine Altersklasse von 41 bis 65 den Großteil (54,5% der Primärstichprobe) ausmacht. Es wurden fünf Kinder im Alter zwischen 7 und 17 Jahren therapiert.



Abbildung 13: Geschlechterverteilung der 538 Patienten der Primärstichprobe.

Verteilung der Ureterorenoskopien der Primärstichprobe (n=538) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012

Die Zahl der Ureterorenoskopien, welche mit V.a. Harnleitersteine am UKS im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2012 durchgeführt wurden, werden in Abbildung 15 dargestellt. In diesem Zeitintervall ist das Jahr 2009 mit 39 URS dasjenige mit den wenigsten Eingriffen. Mit 101 URS ist das Jahr 2010 dasjenige mit den meisten Eingriffen. Das Jahr 2004 ist nur der Vollständigkeit halber aufgeführt und ist nicht repräsentativ da hier nur wenige Ureterorenoskopien standardisiert dokumentiert worden sind.

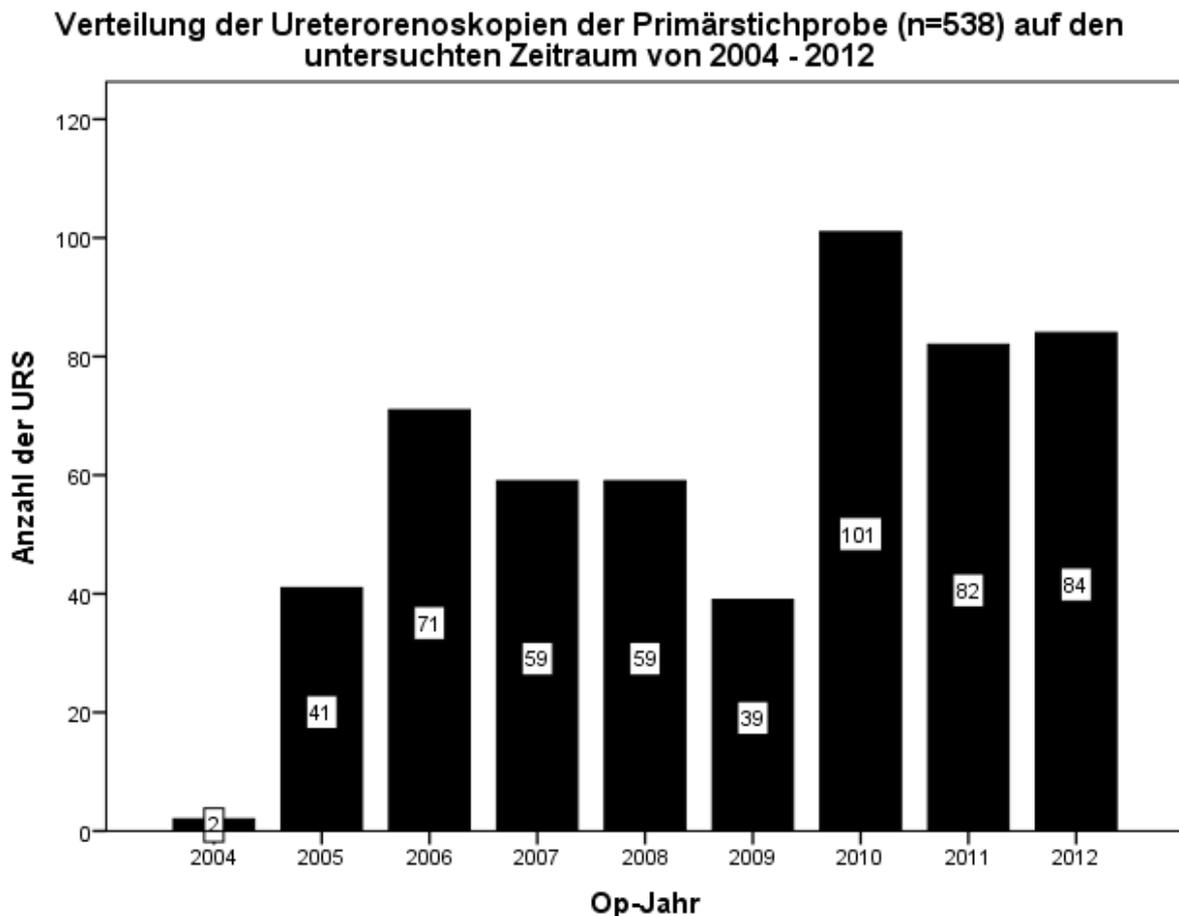


Abbildung 14: Verteilung der Ureterorenoskopien der Primärstichprobe auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.

Das Jahr 2004 ist nicht repräsentativ da hier nur wenige Ureterorenoskopien standardisiert dokumentiert worden sind. Es ist nur der Vollständigkeit halber mit abgebildet.

5.1.2 Stichprobenbildung

Von den n=538 Patienten der Primärstichprobe mussten entsprechend den im Material und Methodenteil beschriebenen Einschluss- und Ausschluss-Kriterien (vgl. Kapitel 4.1) 261 Patienten ausgeschlossen werden. Diese teilen sich wie folgt auf:

- 111 Patienten ohne Nachweis von Konkrementen in den ableitenden Harnwegen
- 52 Patienten mit ausschließlich renalen Konkrementen (Nierenbecken + Kelchsystem)
- 56 Patienten, welche eine andere Form der Vorbehandlung als das Prestenting (z.B. PCN, ESWL/EPL, Litholyse) oder verschiedene Vorbehandlungen in Kombinationen erhalten hatten
- 7 Patienten, mit Exklusion aufgrund von intramural- oder extraluminal gelegenen Konkrementen, massiven Steinstraßen nach ESWL oder mit Nierenbeckenausgusssteinen
- 35 Patienten mussten wegen unvollständiger oder widersprüchlicher Dokumentation ausgeschlossen werden.

Somit verbleiben n=277 Patienten welche ausschließlich mittels Prestenting vorbehandelt- oder primär ureterorenoskopiert wurden bei Harnleiterstein. Diese werden im weiteren als Studienstichprobe bezeichnet. Die Herleitung der Studienstichprobe wird im nachfolgenden Flowchart (Abbildung 16) abgebildet. Die Studienstichprobe unterteilt sich in 108 (39%) Patienten mit Prestenting und 169 (61%) primär ureterorenoskopierte Patienten.

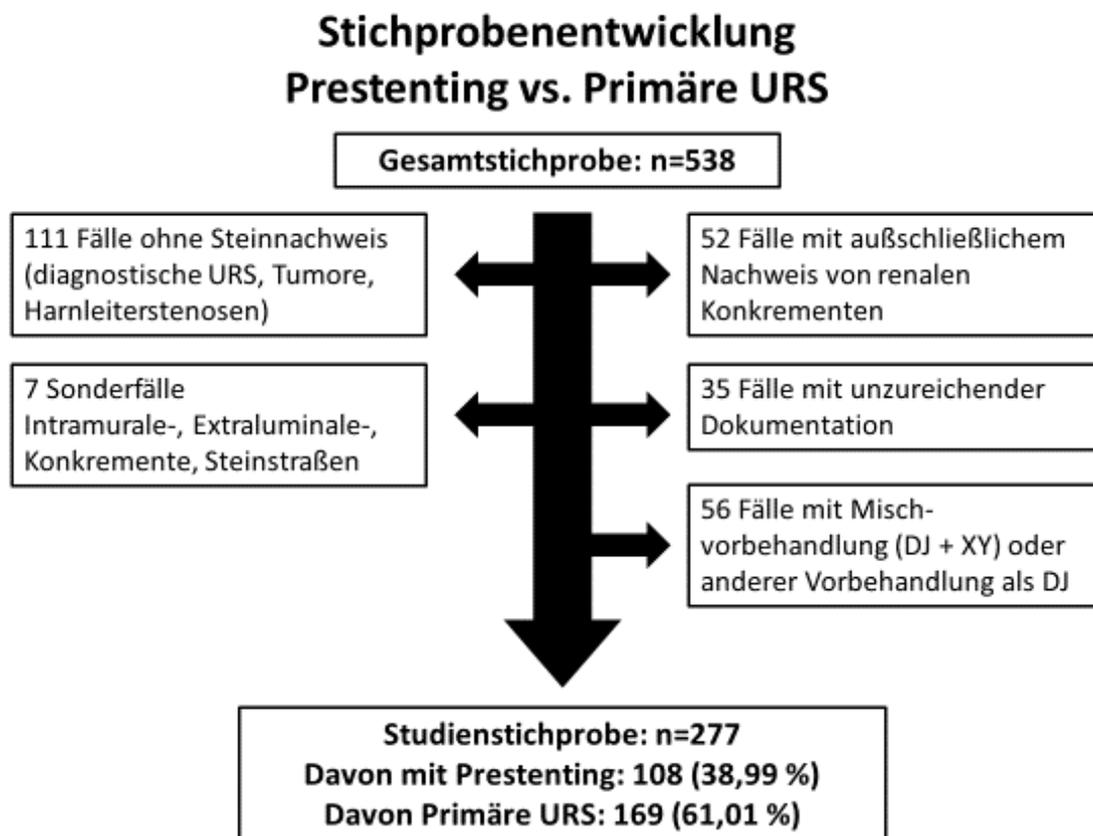


Abbildung 15: Entwicklung der Studienstichprobe.

In den Kästen rechts und links des zentralen abwärts gerichteten Pfeils werden die ausgeschlossenen Populationsanteile dargestellt. In dem Kasten unterhalb des zentralen abwärts gerichteten Pfeils finden sich die in der Studienstichprobe verbliebenen Fälle sowie deren Aufteilung in die Kategorien "mit Prestenting " und " primäre URS".

5.1.3 Patientenkollektiv der Studienstichprobe

Tabelle 3: Epidemiologie der Studienstichprobe n=277 im Überblick.

Geschlechterverteilung			
		Anzahl	Prozent
Gültig	männlich	183	66,1
	weiblich	94	33,9
	Gesamt	277	100,0

Altersverteilung	
Alter in Jahren	
Mittelwert	52,24
Median	52,00
Minimum	12
Maximum	86

Seitenverteilung der Ureterorenoskopien				
		Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	rechts	133	48,0	49,1
	links	137	49,5	50,6
	beidseits	1	,4	,4
	Gesamt	271	97,8	100,0
Fehlend	System	6	2,2	
Gesamt		277	100,0	

OP-Zahlen der Studienstichprobe

Bezogen auf die Studienstichprobe findet sich die mit 55 URS die maximale Anzahl der Ureterorenoskopien zur Harnleitersteinsanierung im Jahr 2010, die minimale mit 18 URS im Jahr 2009 wie aus Abbildung 17 ersichtlich. Es ergibt sich innerhalb der Studienstichprobe ein Durchschnitt von 35 URS pro Jahr.

Das Jahr 2004 ist nur der Vollständigkeit halber aufgeführt und ist nicht repräsentativ, da hier nur wenige Ureterorenoskopien zum Ende des Jahres standardisiert dokumentiert worden sind. In den soeben genannten jährlichen Fallzahlen sind URS mit anderen Indikationen wie z.B. Harnleiterstenosen, Tumoren oder Nierenkelchkonkrementen nicht berücksichtigt. Die Gesamtzahl der am UKS durchgeführten URS liegt daher höher (s.o.).

Verteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe (n=277) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 - 2012

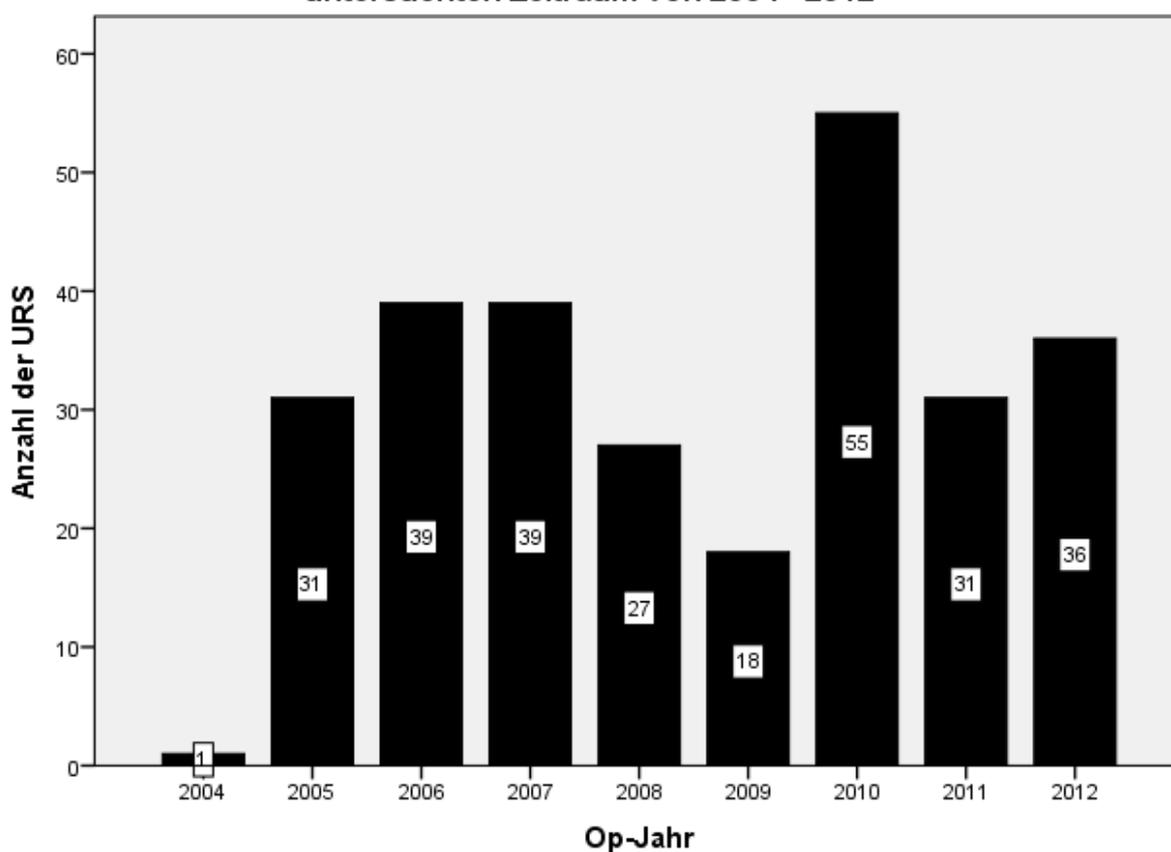


Abbildung 16: Verteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.

Das Jahr 2004 ist nicht repräsentativ da hier nur wenige Ureterorenoskopien standardisiert dokumentiert worden sind. Es ist nur der Vollständigkeit halber mit dargestellt.

Seite der Ureterorenoskopie der Studienstichprobe

Für die Auswertung der Seitenverteilung der Ureterorenoskopien wurde die Seitenangabe im OP-Bericht oder im Entlass Bericht ausgewertet.

Unter dem Aspekt der Seitenverteilung der Ureterorenoskopien zeigt sich die Studienstichprobe weitgehend ausgeglichen. 133 Patienten (48% der Studienstichprobe) wurden rechtsseitig und 137 (49,5% der Stichprobe) linksseitig ureterorenoskopiert. Ein Patient (0,4% der Studienstichprobe) wurde beidseitig ureterorenoskopiert. Bei 6 Patienten (2,2 % der Studienstichprobe) wurde die Seitenangabe nicht oder widersprüchlich dokumentiert. Diese Fälle wurden aus der statistischen Berechnung der Seitenverteilung ausgeschlossen. Da die operierte Seite jedoch für die Kernfragestellungen der vorliegenden Arbeit nicht von Bedeutung ist entschlossen wir uns diese 6 Patienten nicht grundsätzlich aus der Studienstichprobe auszuschließen. In Abbildung 18 wird die Seitenverteilung in Form eines Tortendiagrammes dargestellt.



Abbildung 17: Seitenverteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe.

Die Kästchen innerhalb des Tortendiagramms zeigen den prozentualen Anteil der jeweils operierten Seite der Patienten der Stichprobe. Die 6 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht abgebildet.

5.2 Steinfreiheitsrate

5.2.1 Steinfreiheitsrate der Studienstichprobe

Von den n=277 Patienten der Studienstichprobe wurde bei 200 Patienten (72,2% der Studienstichprobe) postinterventionell Steinfreiheit erzielt, während 77 Patienten (27,8% Studienstichprobe) nicht steinfrei waren. Dies wird in Abbildung 19 sowie Tabelle 4 veranschaulicht.

Tabelle 4: Postoperative Steinfreiheit der Patienten der Studienstichprobe.

Steinfreiheit	Anzahl	Prozent
Gültig steinfrei	200	72,2
nicht steinfrei	77	27,8
Gesamt	277	100,0

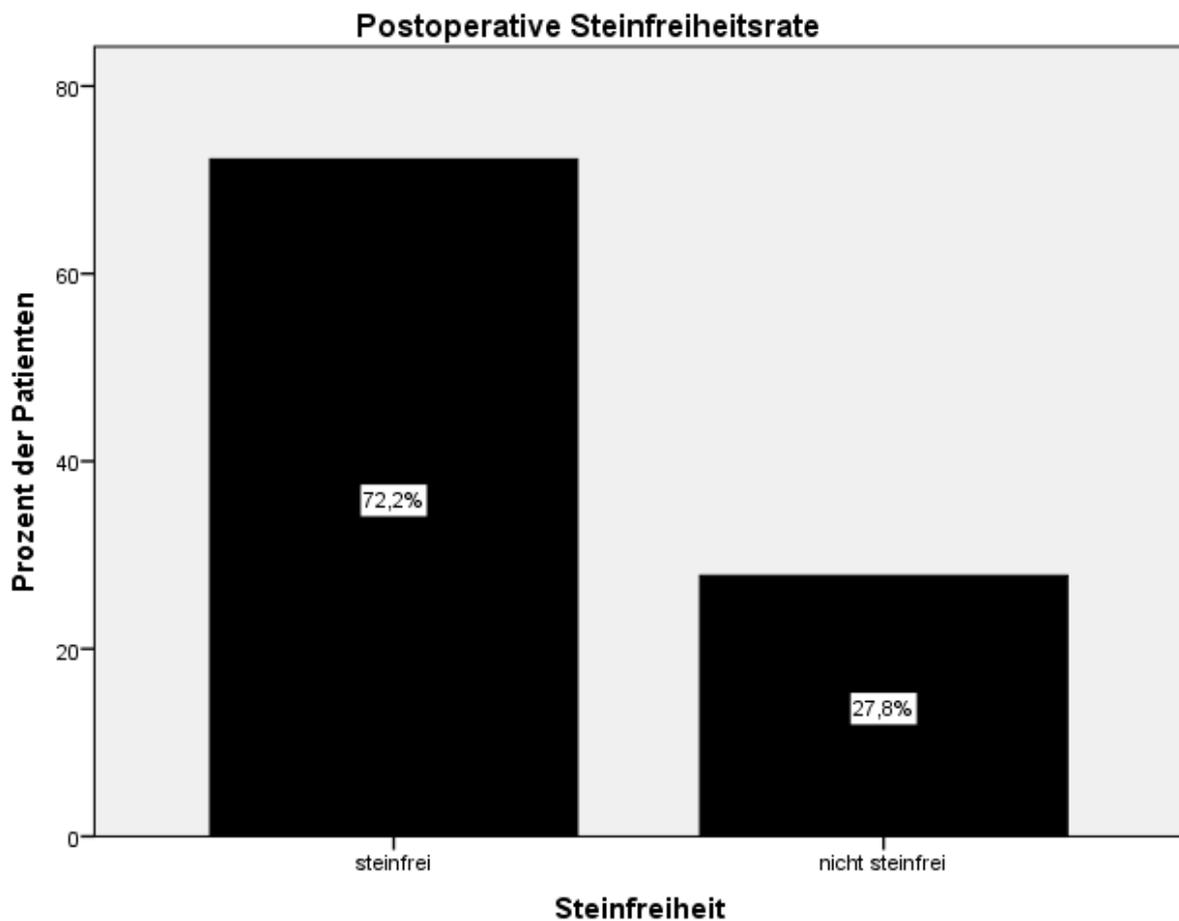


Abbildung 18: Postoperative Steinfreiheit der Patienten der Studienstichprobe.

5.2.2 Auswirkung des Prestentings auf die Steinfreiheitsrate gegenüber der primären Ureterorenoskopie

Die Steinfreiheitsrate bei Patienten, die mittels Prestenting vorbehandelt wurden liegt bei 79,6% (86 Patienten) gegenüber 67,5% (114 Patienten) bei Patienten ohne diese vorbereitende Maßnahme. Wie aus Abbildung 20 ersichtlich ist hat das Prestenting bei einem Konfidenzintervall von 95% einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Steinfreiheitsrate, $p=0,027$.

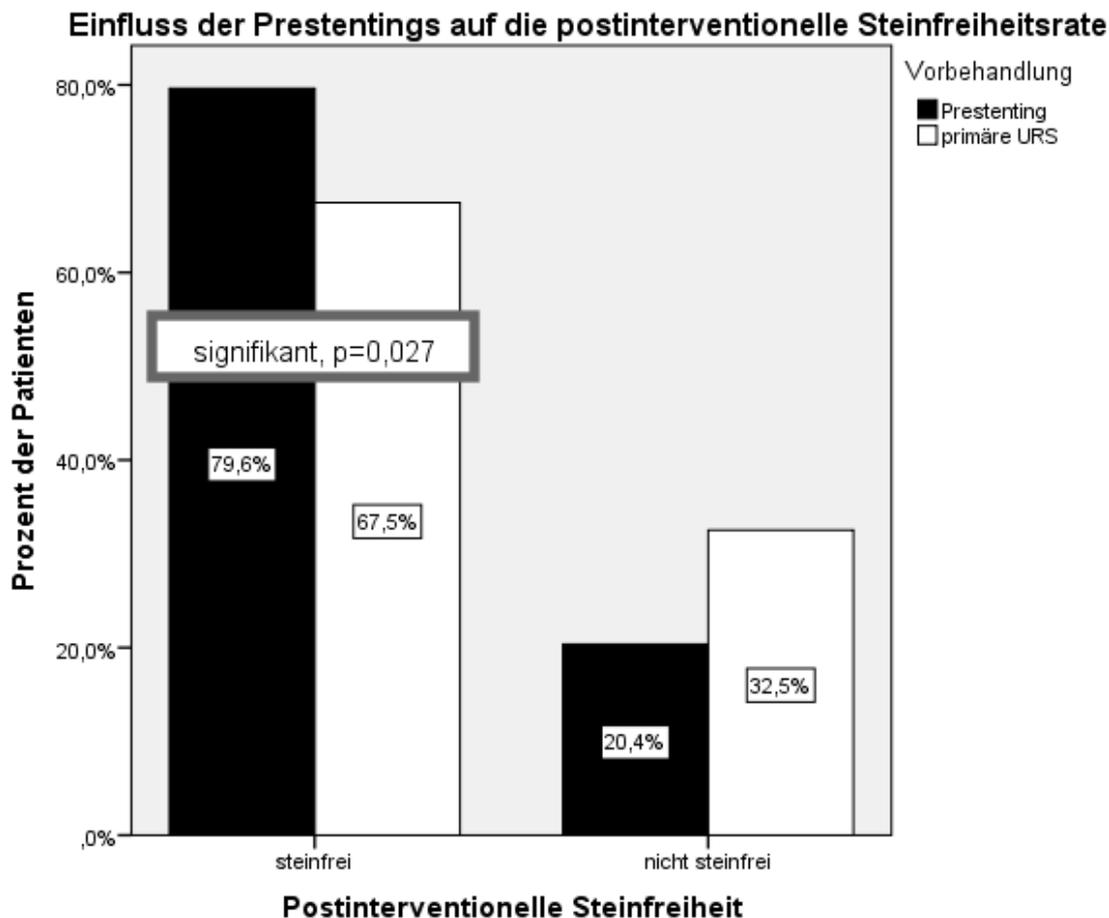


Abbildung 19: Einfluss des Prestentings auf die postinterventionelle Steinfreiheit der Studienstichprobe.

Das Prestenting hat bei einem Konfidenzintervall von 95% einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Steinfreiheitsrate ($p=0,027$).

5.2.3 Unterschied der Steinfreiheitsrate je nach Konkrementgröße

Untersucht wird der Einfluss der Konkrementgröße auf die Steinfreiheitsrate der Studienstichprobe ($n=277$). Ein vollständiges Daten Set liegt bei 95 Patienten (34,3% der Studienstichprobe) vor. Bei 182 Patienten (65,7% der Studienstichprobe) liegen nicht alle zur Beantwortung der Teilfragestellung benötigten Daten vor. Dies hat zwei Gründe. Erstens stellte sich während der Datenerhebung heraus, dass die Konkrementgrößen seitens des Operateurs oft nicht in Millimetern, sondern in metaphorischen Größenangaben, wie z.B. Erbsengroß oder Stecknadelkopfgroß dokumentiert worden sind. Derartige

Größenangaben konnten nicht verwertet werden, und entsprechende Fälle wurden resultierend nicht in die Berechnung einbezogen. Zweitens fiel bei der händischen Sichtung der konventionellen Röntgenfilmen auf, dass in einigen Fällen statt einem Bild vier- oder sechs- Bilder auf einer Folie archiviert worden waren. Auf Grund des so veränderten Maßstabes der Einzelbilder konnten die so archivierten Röntgenfilme händischen nicht vermessen werden, so dass in diesen Fällen die Angaben zur Konkrementgröße fehlen. Weil jedoch die letztendlich vorliegenden Größenangaben einwandfrei ermittelt werden konnten und in der aktuellen Leitlinie der EAU 2018 explizit auf die Konkrementgröße eingegangen wird (vgl. Kapitel 4.3), entschieden wir uns hier die Berechnungen trotzdem mit der reduzierten Fallzahl durchzuführen. Von den 95 untersuchten Patienten fanden sich bei 78 Patienten (82,1% der Stichprobe) Konkremente mit einer Größe $\leq 10\text{mm}$. Dies hatten eine Steinfreiheitsrate von 70,5%. Bei 17 Patienten (17,9% der Stichprobe) fanden sich Konkremente $>10\text{mm}$. Diese hatten eine Steinfreiheitsrate von 64,7%. Der Unterschied der Steinfreiheitsrate in Abhängigkeit von der Konkrementgröße wird in Abbildung 21 dargestellt. Bei einem Konfidenzintervall von 95% besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der Steinfreiheitsrate in Abhängigkeit von der Konkrementgröße, $p=0,638$.

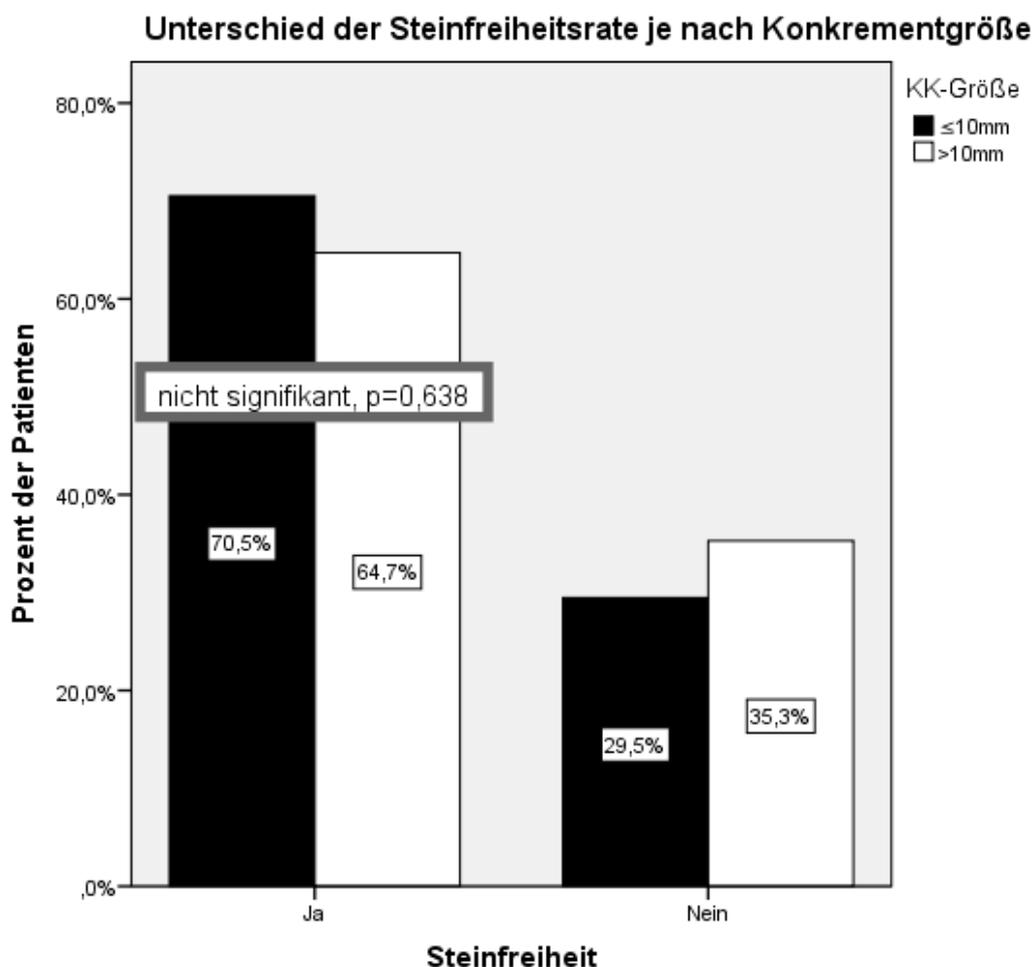


Abbildung 20: Unterschied der Steinfreiheitsrate je nach Konkrementgröße der Stichprobe. Die Grafik bildet die 95 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 182 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht enthalten. Die Konkrementgröße bewirkt keinen signifikanten Unterschied.

5.3 Komplikationsrate

5.3.1 Komplikationsrate der Studienstichprobe

Im Rahmen dieser Arbeit werden ausschließlich klinisch relevante Komplikationen ab C&D°II Komplikationen untersucht, welche während des direkten periinterventionellen stationären Aufenthaltes auftraten. Mögliche Langzeitkomplikationen wie z.B. Ureterstrikturen oder eine Obliteration des Ableitungs-DJ nach Entlassung werden nicht untersucht.

Von den n=277 Patienten der Studienstichprobe kam es bei 24 Patienten (8,7%) zum Auftreten von Komplikationen. Bei 253 Patienten (91,3%) wurden keine klinisch relevanten Komplikationen dokumentiert, diese Fälle werden entsprechend als komplikationslos gewertet. Tabelle 5 bildet die Komplikationsrate der Studienstichprobe ab.

Tabelle 5: Komplikationsrate der Studienstichprobe.

	Anzahl	Prozent
Gültig Ja	24	8,7
Nein	253	91,3
Gesamt	277	100,0

5.3.2 Art und Häufigkeit der Komplikationen

Insgesamt wurde 24 Komplikationen im Datensatz der 277 Patienten der Studienstichprobe erfasst. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 8,7%. Wie in Kapitel 4.3.1 ausführlich dargelegt, wurde für die Graduierung der Komplikationen eine Ergänzung zur C&D-Klassifikation erarbeitet, um typische Komplikationen der URS reproduzierbarer zu erfassen und die spätere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Die Komplikationen wurden entsprechend dieser modifizierten Klassifikation nach Clavien und Dindo als Grad II und IIIa klassifiziert.

Höhergradige Komplikationen traten nicht auf.

Als dokumentierte Komplikationen traten auf:

- a) C&D Grad II: (7)
 - Fieberhafte Harnwegsinfektionen/Pyelonephritiden (6)
 - Massive postinterventionelle Koliken mit Nachweis von Luft im Nierenbecken sowie postoperativer Nausea und Emesis, medikamentös, konservativ geführt (1)
- b) C&D Grad IIIa: (17)
 - Harnleiter-Perforationen (Paravasation und Urinom) (9)
 - Blutungen/Makrohaematurie (5)
 - Relevante Mukosa -Verletzungen mit Blutung/Makrohaematurie (3)

C&D Grad II Komplikation machen 29,2% der Komplikationen aus.

Von diesen trat bei 6 Patienten entsprechend 2,2% der Eingriffe ein „fieberhafter Harnwegsinfekt“ auf. Außerdem fällt ein Fall (0,4% der Eingriffe) in diese Kategorie, bei welchem es postoperativ zu Koliken, Nausea und Emesis kam und Luft im Nierenkelchsystem nachgewiesen wurde. Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Nausea/Emesis und der Luft im Nierenbecken kann jedoch aus der Aktenlage nicht sicher hergestellt werden. Nausea und Emesis könnten auch auf ein PONV (Postoperativ Nausea and Vomiting) zurückzuführen sein.

C&D IIIa-Komplikationen machen 70,8% der Komplikationen aus. Hiervon traten mit 9 Fällen am häufigsten die Harnleiterperforationen mit 3,2 % der Eingriffe auf. Bei 5 Patienten, entsprechend 1,8% der Eingriffe, kam es zu einer Blutung, die sekundär versorgt werden musste (Wechsel DJ und Spül-BK-Einlage oder Einlage Mono-J und BK). Bei 3 Patienten, entsprechend 1,1% der Eingriffe, kam es zu einer relevanten Mukosaverletzung. Abbildung 22 stellt die Art und Häufigkeit der Komplikationen grafisch dar. Häufigste Komplikation mit einem Anteil von 37,5% an der Gesamtkomplikationsrate der Studienstichprobe ist die Harnleiterperforation.

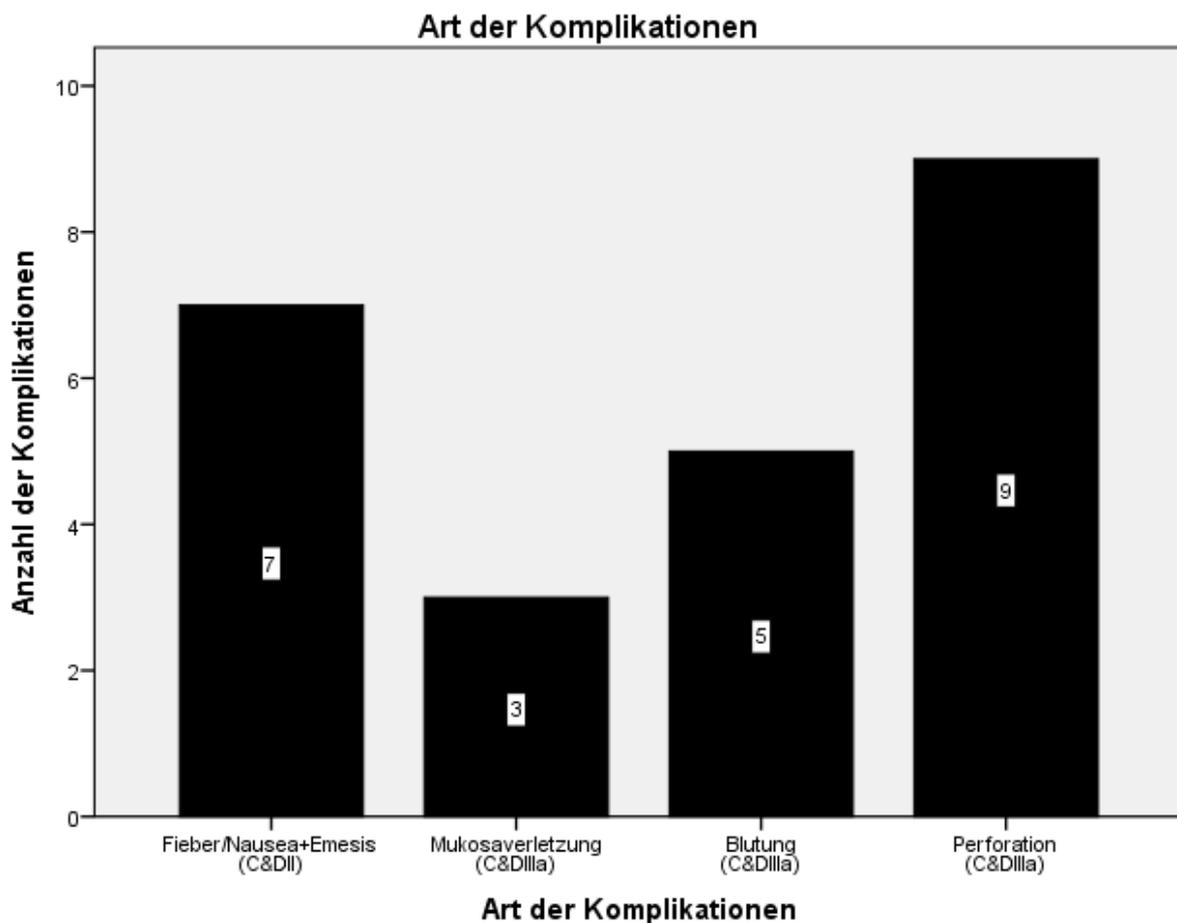


Abbildung 21: Art und Häufigkeit der Komplikationen der Studienstichprobe.

5.3.3 Unterschied der Komplikationsrate nach einer Vorbehandlung mit Doppel-J-Katheter gegenüber einer primären URS

Untersucht wurde der Unterschied der Komplikationsrate einer URS nach Prestenting gegenüber einer primären URS an den n=277 Patienten der Studienstichprobe. Von diesen erlitten insgesamt 24 Patienten (8,7%) eine Komplikation im Rahmen ihrer URS. Abbildung 23 zeigt wie sich die Komplikationen auf die Gruppe der Patienten mit Prestenting und der primär ureterorenoskopierten Patienten verteilen. Von den 108 Patienten, welche ein Prestenting erhalten haben, erlitten 10 (9,3%) eine Komplikation, während 98 (90,7%) komplikationslos blieben. Von den 169 primär ureterorenoskopierten Patienten erlitten 14 (8,3%) eine Komplikation, während 155 (91,7%) komplikationslos blieben. Bei einem Konfidenzintervall von 95% ergibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der Komplikationsrate zwischen Prestenting und primären URS ($p=0,779$).

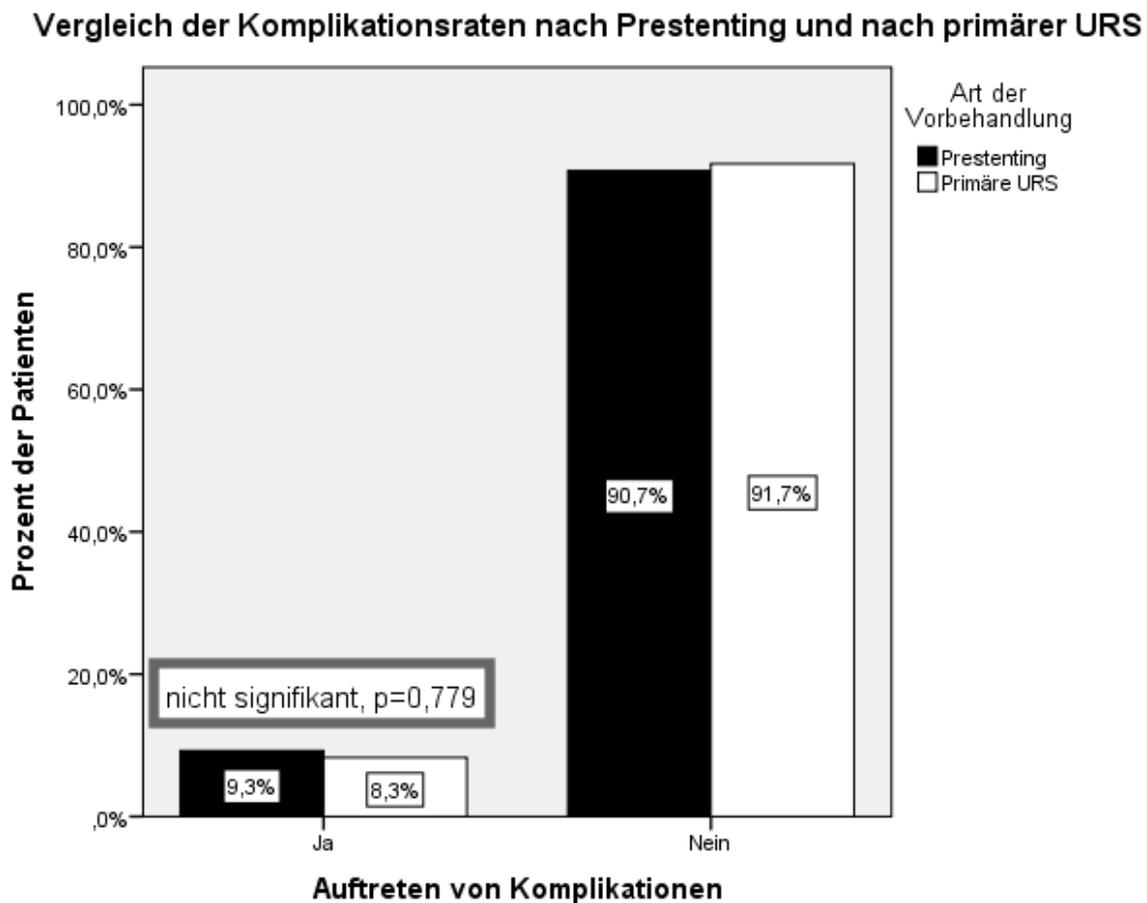


Abbildung 22: Vergleich der Komplikationsrate nach Prestenting und nach primärer URS der Patienten der Studienstichprobe.

Es kann kein statistisch signifikanter Unterschied der Komplikationsrate nachgewiesen werden, $p=0,779$.

5.3.4 Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße der Studienstichprobe

Untersucht wird der Unterschied der Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Konkrementgröße der Studienstichprobe. In Kapitel 5.2.3 werden die Limitationen des vorliegenden Datensatzes in Bezug auf die Konkrementgröße ausführlich erläutert. Ein vollständiges Datenset liegt bei 95 Patienten (34,3% der Studienstichprobe) vor. Bei 182 Patienten (65,7% der Studienstichprobe) liegen nicht alle zur Beantwortung der Teilfragestellung benötigten Daten vor. Die Gründe hierfür wurden bereits ausführlich beschreiben (vgl. Kapitel 5.2.3).

Von den 95 untersuchten Patienten traten bei 10 (10,5% der Stichprobe) Patienten Komplikationen auf. Von diesen lagen bei 7 (70% der Stichprobe) Patienten Konkremente $\leq 10\text{mm}$ vor, bei 3 (30% der Stichprobe) Patienten fanden sich Konkremente $>10\text{mm}$. Die Komplikationsrate der Patienten mit Konkrementen $\leq 10\text{mm}$ liegt bei 9%, gegenüber einer Komplikationsrate von 17,6% der Patienten mit Konkrementen $>10\text{mm}$. Der Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße wird in Abbildung 24 veranschaulicht. Bei einem Konfidenzintervall von 95% besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Konkrementgröße, $p=0,291$. Zu beachten ist die niedrige Fallzahl.

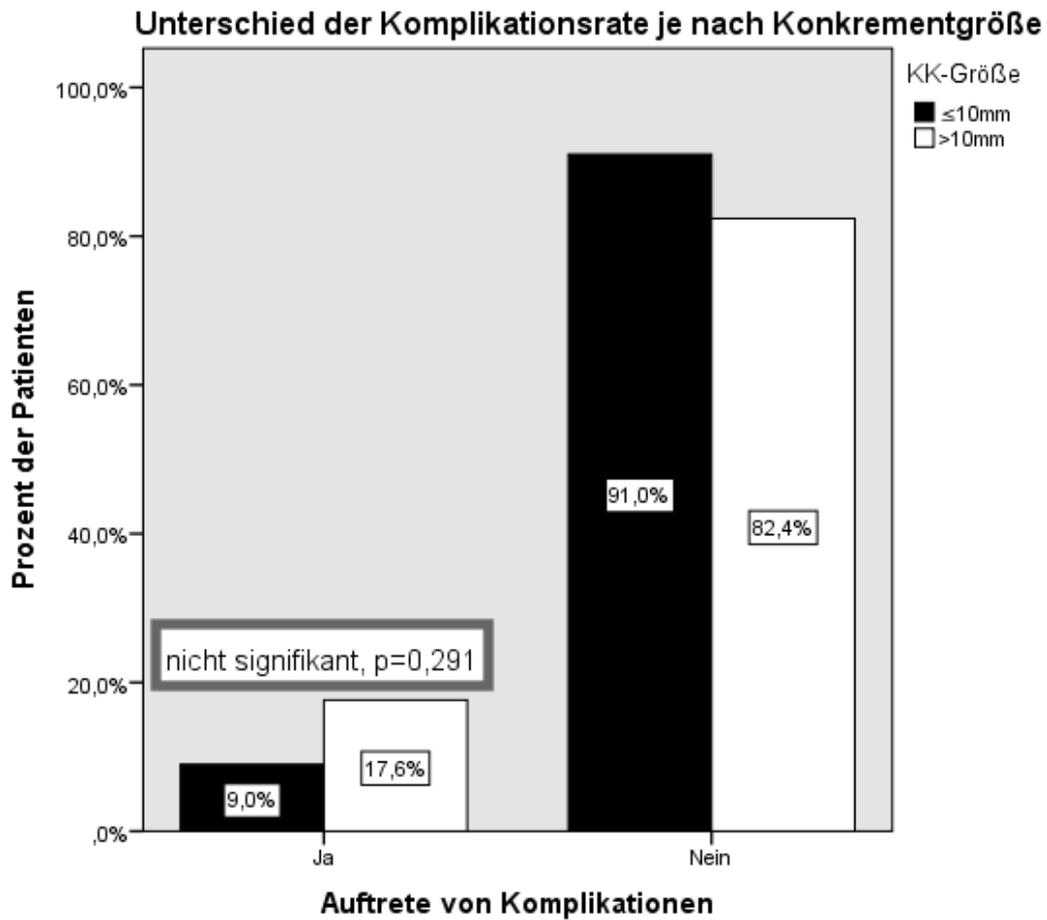


Abbildung 23: Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße.

Die Grafik bildet die 95 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 182 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht enthalten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Konkrementgröße und Komplikationsrate, $p=0,291$.

5.4 Hospitalisationsdauer

Hospitalisationsdauer der Studienstichprobe

Für die Erfassung der Dauer des stationären Aufenthaltes wurden die Angaben aus dem Entlassbericht herangezogen. Ein vollständiges Datenset liegt bei 266 Patienten (96,0% der Studienstichprobe) vor. Bei 11 Patienten (4,0% der Studienstichprobe) liegen nicht alle zur Beantwortung der Teilfragestellung benötigten Daten vor. Die Hospitalisationsdauer variiert zwischen zwei Tagen und 17 Tagen wie in Abbildung 25 dargestellt. Der Median liegt bei 4,0 Tagen.

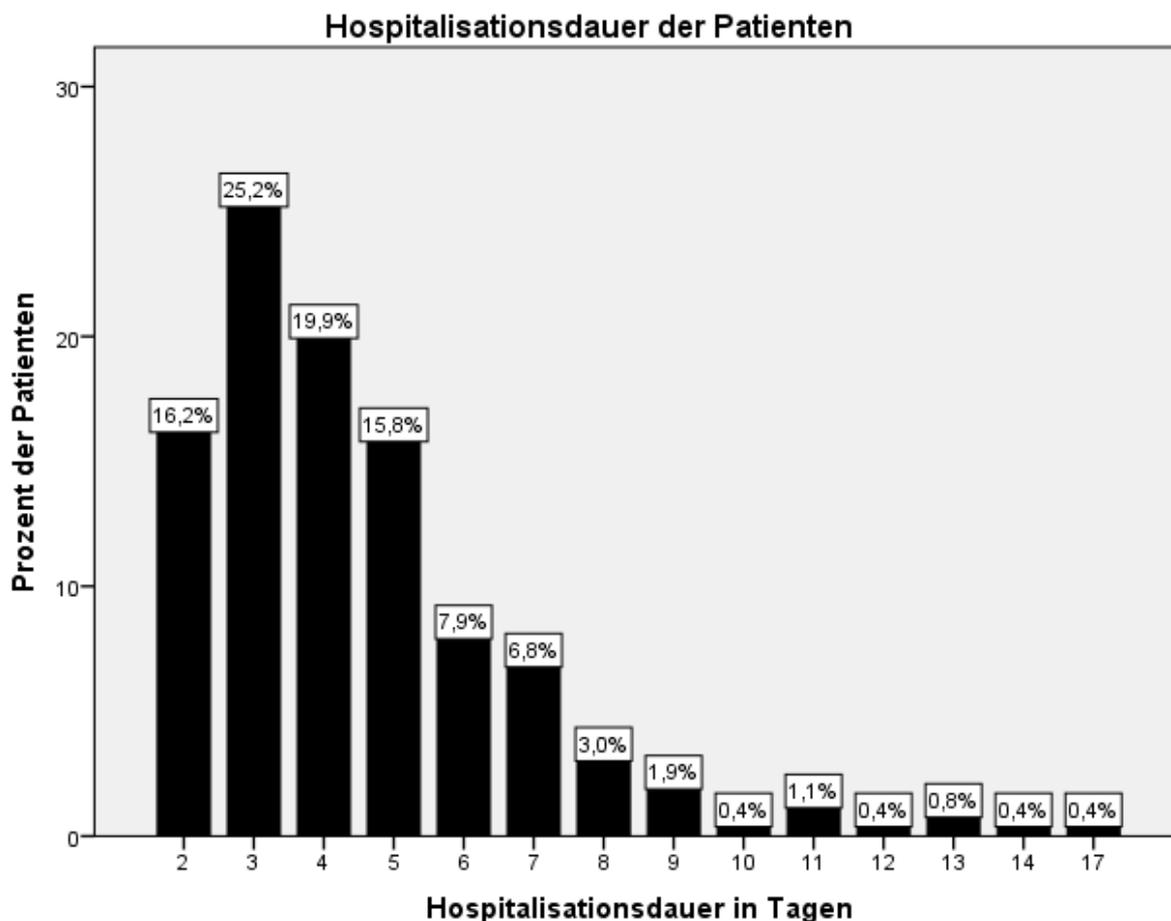


Abbildung 24: Hospitalisationsdauer der Patienten der Stichprobe.

Die postoperative Hospitalisationsdauer variiert zwischen 2 und 17 Tagen. Die Grafik bildet die 266 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 11 Patienten mit unvollständigem bzw. widersprüchlichem Datenset sind nicht enthalten. Der Großteil der Patienten von 77,1% der Stichprobe befanden sich maximal 5 Tage in stationärer Behandlung.

5.4.1 Unterschied der Hospitalisationsdauer nach primären URS gegenüber URS mit Prestenting

Untersucht wird ob ein Unterschied in der Hospitalisationsdauer zwischen primären URS und URS mit Prestenting besteht. Hierzu wurden die Daten von 266 Patienten (96% der Studienstichprobe) ausgewertet. Bei 11 Patienten (4,0% der Studienstichprobe) liegen nicht alle zur Beantwortung der

Teilfragestellung benötigten Daten vor. Bei diesen Fällen hatte eine Beurlaubung während des Aufenthaltes stattgefunden, so dass die eigentliche Hospitalisationsdauer nicht dezidiert berechnet werden konnte. Diese Fälle wurden aus den folgenden Berechnungen ausgeschlossen. Da nur wenige Datensätze nicht verwendbar waren, entschlossen wir uns die Berechnungen trotz des reduzierten Datensatzes durchzuführen.

Der Median liegt sowohl in der Gruppe der primären URS als auch in der Prestenting-gruppe bei 4,0d. In Abbildung 26 ist der Unterschied der Hospitalisationsdauer in Abhängigkeit von der Vorbehandlungsart in Form eines Balkendiagrammes dargestellt. Bei einem Konfidenzintervall von 95% gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der Hospitalisationsdauer nach einer primären URS gegenüber einer URS mit Prestenting, $p=0,943$.

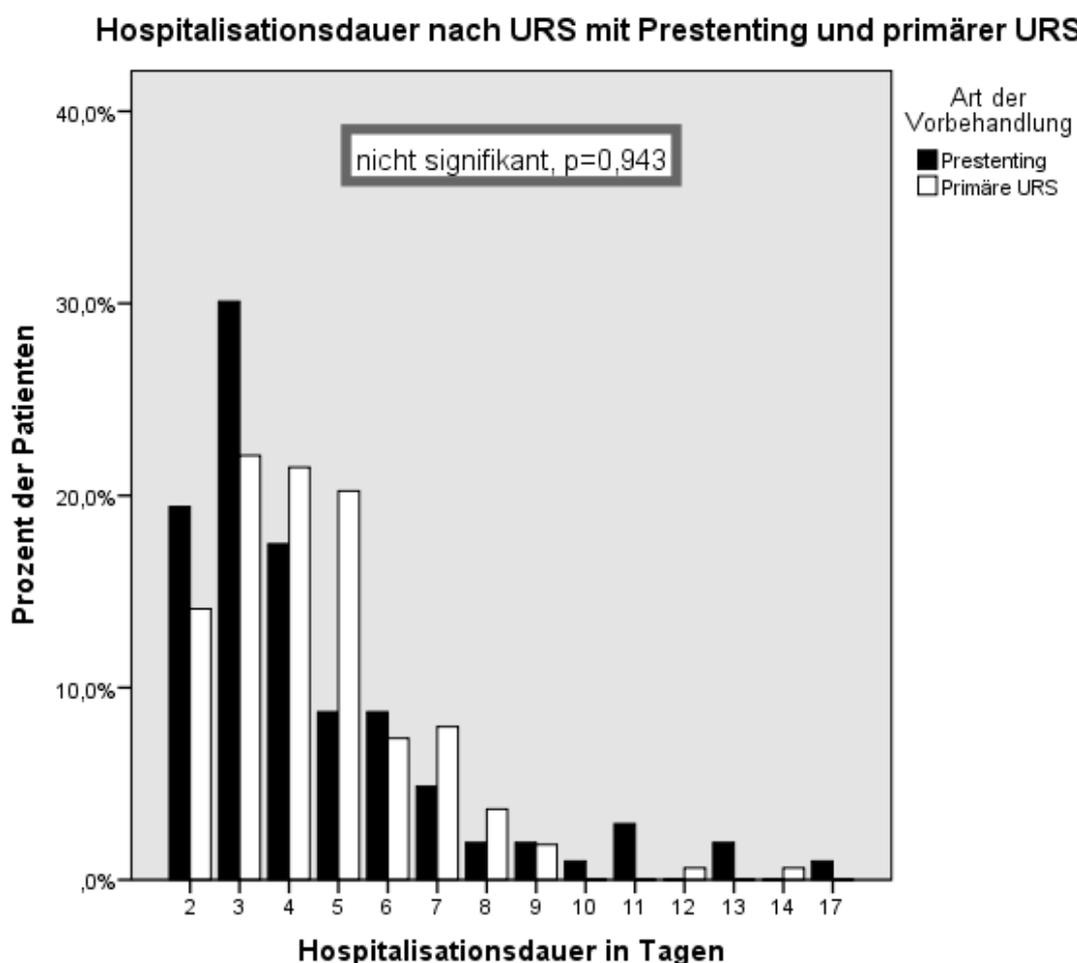


Abbildung 25: Vergleich der Hospitalisationsdauer nach URS mit Prestenting gegenüber einer primären URS.

Die Grafik bildet die 266 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 11 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht enthalten. Bei einem Konfidenzintervall von 95% kann kein statistisch signifikanter Unterschied der Hospitalisationsdauer zwischen Patienten mit Prestenting und primär ureterorenoskopierten Patienten nachgewiesen werden, $p=0,943$.

5.5 Operationszeiten der Studienstichprobe

Für die Bewertung der Operationszeiten (OP-Zeit) wurden die Zeitangaben aus der Operationsdokumentation entnommen. Bei genauer Betrachtung fiel auf, dass sich nur bei 162 Patienten (58,5% der Studienstichprobe) eine genaue OP-Zeitangabe feststellen ließ.

Bei 115 Patienten (41,5% der Studienstichprobe) haben wir bei Studium der Akten eine widersprüchliche oder unvollständige Dokumentation der OP-Zeit festgestellt.

Dies ist darauf zurück zu führen, dass diese Informationen vom Operateur während der OP zunächst händisch und später nachträglich im SAP erfasst werden mussten. Aus Hygienegründen gab es jedoch im URS Eingriffsraum keinen Computer. Somit wäre ein Verlassen des Eingriffsraumes zwecks zeitnaher Eintragung notwendig gewesen. Dies war aus Sterilitäts- und Zeitgründen kaum praktikabel, so dass die Eintragungen meist nach Ende der OP erfolgten. Initial wurden die OP-Zeiten vom Anästhesisten in das SAP eingetragen. In einigen Fällen wurden jedoch nur die Narkosezeiten eingetragen. Beim Anlegen der OP-Dokumentations-Maske im SAP akquirierte das SAP jedoch nur die im PC hinterlegten Zeiten. Fand es dort nur die Narkosezeiten so wurde die gesamte Narkosedauer als OP-Zeit ausgegeben und automatisch in den OP-Bericht übernommen. Da es retrospektiv nicht möglich ist, zu überprüfen welches Dokument die fehlerhafte Information enthält, wurden Fälle mit unvollständiger oder widersprüchlicher Dokumentation ausgeschlossen.

Wir entschieden uns die Teilfragestellung trotzdem mit reduziertem Datensatz zu untersuchen, da in der Literatur für chirurgische Eingriffe im Allgemeinen ein Zusammenhang zwischen der Operationszeit und dem Auftreten perioperativer Infektionen beschrieben wird. Mehrere Autoren beschreiben außerdem eine längere Operationszeit wie im Material und Methodenteil dargelegt (vgl. Kapitel 4.3).

Bei einer Range von 155 Minuten liegt der Median der OP-Zeit bei 40,0 Minuten. Ein Überblick ist in Abbildung 27 dargestellt.

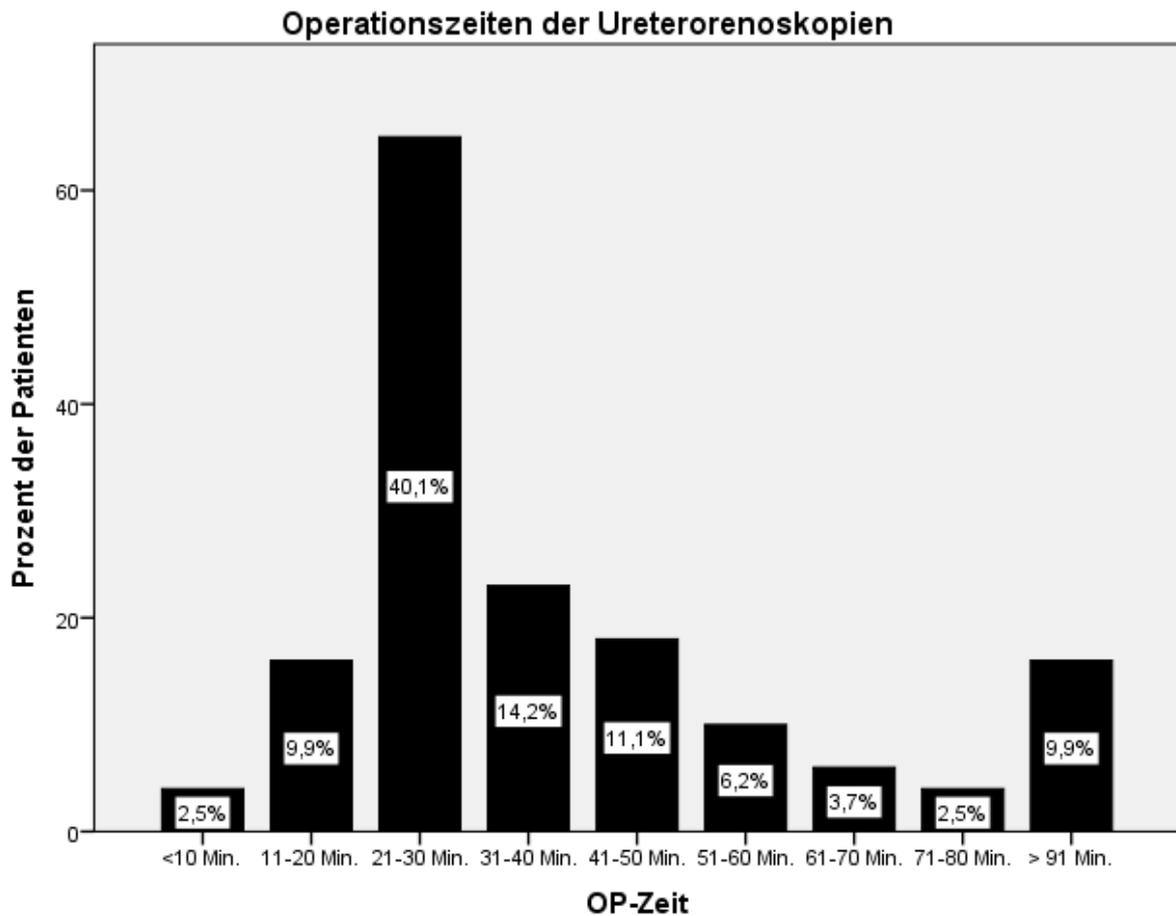


Abbildung 26: Operationszeiten der Ureterorenoskopien der Stichprobe.

Die 115 Patienten mit widersprüchlicher oder unvollständiger Dokumentation sind in der Abbildung nicht mit abgebildet.

5.5.1 Unterschied der Operationszeit bei primären URS gegenüber URS mit Prestenting

Untersucht wird der Unterschied in Punkto Operationszeit zwischen einer URS mit Prestenting gegenüber einer primären URS an den n=277 Patienten der Studienstichprobe. Von diesen liegt ein vollständiges Datenset bei 162 Patienten (58,5% der Studienstichprobe) vor während bei 115 Patienten (41,5% der Studienstichprobe) eine Beantwortung der Teilfragestellung aufgrund der bereits ausführlich beschriebenen Gründe (vgl. Kapitel 5.5) nicht möglich ist.

Der Mean der Operationszeiten liegt bei URS mit Prestenting bei 47,35min. und bei primären URS bei 47,65min.. Abbildung 28 stellt den Sachverhalt graphisch dar. In Tabelle 6 ist ein Überblick der Operationszeit der Stichprobe dargestellt. Wie in der Literatur vorgeschlagen (vgl. Kapitel 4.3), wurde für die weitere Analyse zwischen Operationen ≤ 45 Min. oder > 45 Min. verglichen. In Bezug auf diese OP-Dauer gibt es bei einem Konfidenzintervall von 95% keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der primären URS und einer URS Prestenting, $p=0,928$.

Tabelle 6: OP-Zeiten der Studienstichprobe.

Gesamt OP-Zeit (Minuten)			Mit Prestenting OP-Zeit (Minuten)			Primäre URS OP-Zeit (Minuten)		
N	Gültig	162	N	Gültig	52	N	Gültig	110
	Fehlend	115		Fehlend	56		Fehlend	59
Mittelwert		47,55	Mittelwert		47,35	Mittelwert		47,65
Median		40,00	Median		37,50	Median		42,50
Spannweite		155	Spannweite		110	Spannweite		155
Minimum		5	Minimum		8	Minimum		5
Maximum		160	Maximum		118	Maximum		160

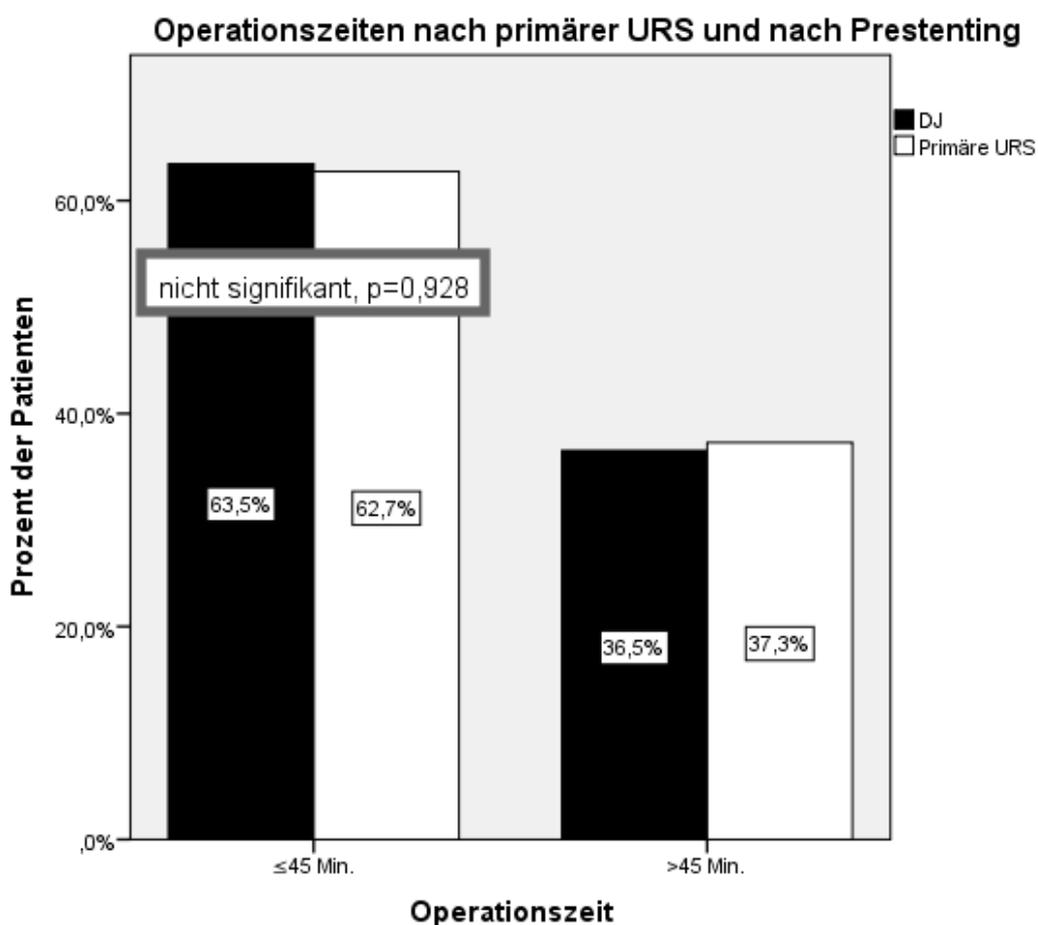


Abbildung 27: Operationszeiten der Patienten der Stichprobe nach primärer URS und nach Prestenting.

Die Grafik bildet die 162 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 115 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht enthalten. Bei einem Konfidenzintervall von 95% gibt es in Bezug auf die OP-Dauer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der primären URS und einer URS mit Prestenting, $p=0,928$.

5.5.2 Unterschied der Komplikationsrate je nach Operationszeit

Wie in Kapitel 4.3 dargelegt wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen der Länge der Operationszeit und dem Auftreten von Komplikationen für chirurgische Eingriffe beschrieben. Daran anknüpfend untersucht diese Teilfragestellung, ob auch bei der ureterorenoskopischen Harnleitersteintherapie ein Unterschied der Komplikationsrate in Zusammenhang mit der Operationszeit besteht. Ein vollständiges Datenset liegt bei 162 Patienten (58,5% der Studienstichprobe) vor. Bei 115 Patienten (41,5% der Studienstichprobe) ist eine Beantwortung der Teilfragestellung aufgrund der bereits ausführlich beschrieben Gründe (vgl. Kapitel 5.5) nicht möglich.

Von den 102 Patienten mit einer OP-Dauer ≤ 45 min. traten bei 9 Patienten Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 8,8%. Von den 60 Patienten mit einer OP-Dauer >45 min. traten bei 6 Patienten Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 10,0%. Der Unterschied der Komplikationsrate je nach Operationszeit wird in Abbildung 29 veranschaulicht. Bei einem Konfidenzintervall von 95% besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationszeit und dem Auftreten von Komplikationen, $p=0,803$.

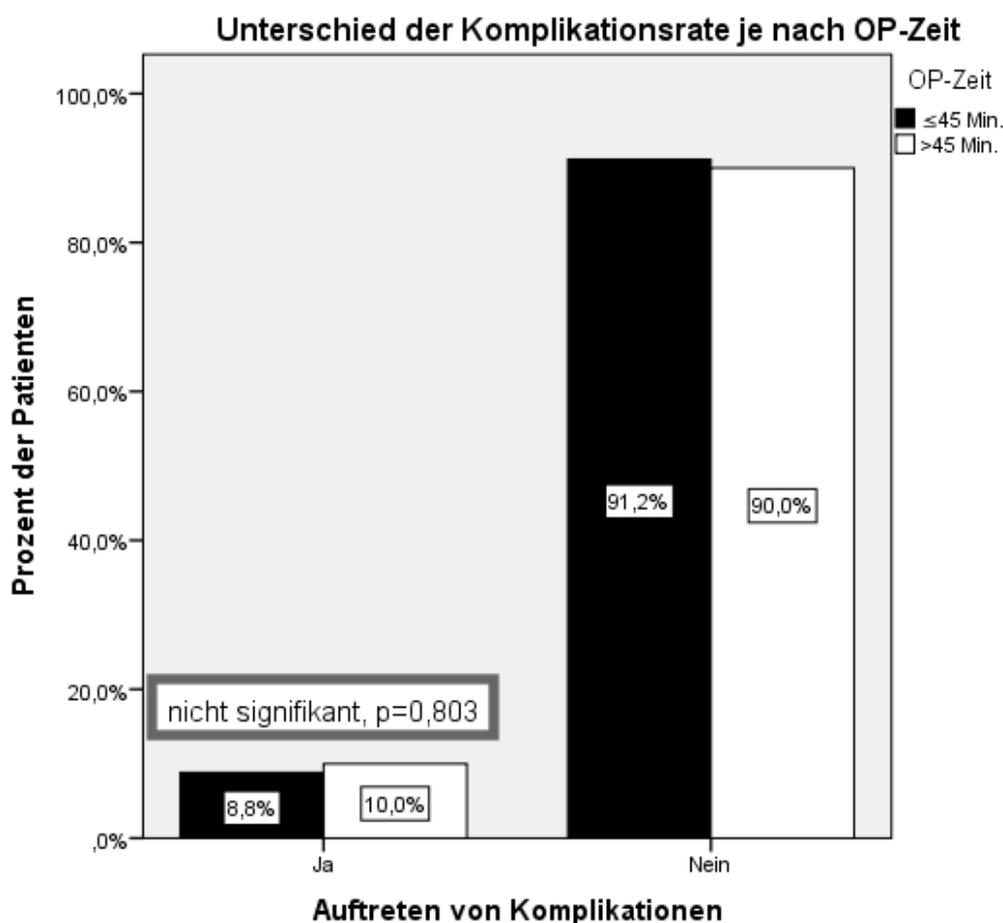


Abbildung 28: Unterschied der Komplikationsrate je nach OP-Zeit.

Die Grafik bildet die 162 Fälle mit vollständigem Datenset ab, die 115 Patienten mit unvollständigem Datenset sind nicht enthalten. Bei einem Konfidenzintervall von 95% liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor, $p=0,803$.

6 Diskussion

In Deutschland stieg zwischen 1979 und 2001 sowohl die Inzidenz der Urolithiasis von 0,54% auf 1,47% als auch deren Prävalenz von 4,0 % auf 4,7% (Fisang et al., 2015; Hesse et al., 2003).

An der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKS wird die Ureterorenoskopie als Standardoperation zur Entfernung von Harnleiterkonkrementen seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt. Seit dem Jahr 2004 wird die Operation standardisiert dokumentiert.

Diese Dissertation soll retrospektiv veranschaulichen, ob und wie ein Prestenting Einfluss hat auf zwei der wichtigsten Qualitätsmerkmale der endourologischen Steintherapie am UKS:

Die Komplikationsrate und die Steinfreiheitsrate.

Bei kritischer Betrachtung dieser Arbeit muss auf die Schwierigkeiten bei der Datenerhebung eingegangen werden. Im Rahmen der Arbeit stellte sich eine stark lückenhafte und nicht ausreichend standardisierte Dokumentation des OP-Verlaufes als zentrales Problem während der Datenerhebung dar.

In den OP-Berichten fehlen teilweise essentielle Angaben wie OP-Zeit, verwendete Instrumente oder Konkrement-Parameter, wie Stein-Lage und Größe oder diese sind widersprüchlich dokumentiert. Auch metaphorische Beschreibungen z.B. der Konkrementgröße („z.B. Streichholzkopfgroß“) oder unpräzise Beschreibungen der Konkrement-Lage (z.B. vorspiegeln bis zum Stein“) erschwerten die Datenerhebung massiv. Einige Informationen konnten aus dem Entlassbericht gewonnen werden. Diese sind jedoch meist aus „zweiter Hand“. Somit besteht potenziell das Risiko einer kommunikationsbedingten Diskrepanz eines Parameters zwischen zwei Dokumenten (z.B. OP- und Entlassbericht). Mit enormem Zeitaufwand durch erweiterte Recherchen bemühten wir uns diese Lücken im Datensatz möglichst so weit zu schließen, dass ausreichend valide Daten für ein statistisches Signifikanzniveau zur Verfügung stehen. So musste der initial untersuchte Zeitraum von 2004 – 2010 für die Datenerhebung bis ins Jahr 2012 erweitert werden. Um die Lücken im Konkrementgrößen-Datensatz möglichst zu schließen, musste für die Fälle bis 2007 die archivierte, radiologische Dokumentation in Form von Röntgenfilmen zur händischen Größenbestimmung mit dem Lineal herangezogen werden. Für die Fälle von 2007-2013 wurden diese in digitaler Form im SAP-Programm vermessen. Hier stellte sich jedoch das nächste Problem dar. So fiel bei der Sichtung der konventionellen Röntgenfilmen auf, dass statt einem Bild je Röntgenfilm teilweise 4-6 Bilder pro Film archiviert worden waren. Auf Grund der resultierend sehr geringen Größe der Einzelbilder und dem unterschiedlichen Maßstab der so dokumentierten Bilder konnten diese nicht bezüglich der o.g. Parameter ausgewertet werden, so dass die Informationsausbeute trotz hohem Zeitaufwand dennoch recht gering blieb. In einigen Fällen konnten keine Röntgenfilme gefunden werden (vgl. Kapitel 5.2.3)

Dabei ist auch die Tatsache zu beachten, dass durch die Untersuchung der Röntgenbilder zur Konkrement-Lage und Größenbestimmung nur röntgendichte Konkremente erfasst wurden. Somit gibt es hier ein Selektionsbias für nicht-röntgendichte Harnsäuresteine. Daher wurde auf die weitere Auswertung

von Fragestellungen welche direkt auf bestimmten Konkrementeigenschaften wie Lage oder Anzahl basieren verzichtet.

Die primären Fragestellungen nach Komplikationsrate und Steinfreiheitsrate in Abhängigkeit von der Vorbehandlung sollten hiervon jedoch nicht beeinflusst werden.

Während des Entstehungs-Zeitraumes dieser Arbeit wurden von der EAU mehrfach aktualisierte Leitlinien zur Urolithiasis veröffentlicht. Die Behandlung von Ureterkonkrementen am UKS erfolgte stets Leitlinienkonform, so dass der Therapie-Algorithmus für die Therapie von Ureterkonkrementen für die vorliegende Arbeit jeweils der aktuellen Leitlinie entsprechend angepasst wurde.

Bei der Bewertung der Ergebnisse von Operations- und Hospitalisationsdauer ist zu beachten, dass auf Grund der Lücken im Datensatz (vgl. Kapitel 5.4 und 5.5) die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar sind.

In Bezug auf die Komplikationen ergab sich ein Problem aus der Dauer des erfassten Behandlungszeitraumes der Patienten. Dieser beschränkt sich auf den unmittelbaren peri-interventionellen Zeitraum von der URS bis zur stationären Entlassung des Patienten. Die Informationen zum stationären Verlauf entstammen ausnahmslos den Entlassberichten. Somit ist die Qualität dieser Informationen abhängig von der Vollständigkeit des Entlassberichtes. Resultierend ergibt sich hier eine nicht zu beeinflussende Variable bei der Erfassung von Ereignissen wie z.B. den Komplikationen während der postinterventionellen stationären Überwachung.

Außerdem können Langzeitkomplikationen wie eine Obliteration des Ableitungs-DJ oder Ureterstrikturen nicht verlässlich untersucht werden, weshalb diese auch nicht in die Kalkulation der Komplikationsrate hier einfließen können. Dies muss beim Vergleich der Komplikationsraten mit denen anderer Arbeiten aus der Literatur beachtet werden, welche die Langzeitkomplikationen mit eingerechnet haben wie z. B. Ahallal et al. oder Roberts et al. die sich unter anderem mit Harnleiterstrikturen und Ableitungsobstruktion auseinandersetzten (Ahallal et al., 2010; Roberts et al., 1998).

6.1 Komplikationsrate

Die Komplikationsraten werden in der Literatur mit Werten zwischen 2- und 20% angegeben (Low et al., 1993). Neuere Arbeiten wie die aktuelle prospektive BUSTER-Studie von Wolff et al. nennen eine Komplikationsrate von 7,7%. Diese Angabe basiert auf der Auswertung der Daten von 307 Patienten die an 14 deutschen Kliniken im Zeitraum von Januar bis Mai 2015 operiert wurden (Wolff et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit traten bei den 277 Patienten der Studienstichprobe insgesamt 24 Komplikationen auf. Die Komplikationsrate liegt mit 8,7 % (vgl. Tabelle 5, Kapitel 5.3.1) somit etwa im Durchschnitt der in der Literatur beschriebenen Komplikationsraten für diesen Eingriff. Zu beachten ist jedoch, dass besonders schwere Komplikationen wie beispielsweise ein Ureterabriss oder die Verletzung anderer Organe überhaupt nicht auftraten.

Ferner liegt der Fokus der vorliegenden Arbeit mehr auf dem Einfluss des Prentendings, als auf der Komplikationsrate im Allgemeinen. Für eine genauere Untersuchung der Unterkategorien (z.B. Fieber, Blutung, Perforation, etc.) wäre eine weitere Aufteilung der nur 24 Komplikationen der Studienstichprobe notwendig. Für weitere statistisch repräsentative Aussagen ist die Fallzahl dann jedoch zu klein. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich u.a. daher auf klinisch relevante Komplikationen ab C&D II°. Ferner gab es am UKS im erfassten Zeitraum keinen postoperativen Standard. Die Kategorie C&D I° wurde somit nicht vergeben.

Sieben (29,2%) Komplikationen können C&D II° zugeordnet werden. Davon sechs „fieberhafte Harnwegsinfekte“ und ein Fall mit postinterventioneller Nausea und Emesis bei Nachweis von Luft im Nierenbecken. Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Nausea/Emesis und der Luft im Nierenbecken kann jedoch aus der Aktenlage nicht sicher rekonstruiert werden. Nausea und Emesis könnten beispielsweise auch auf ein PONV (Postoperativ Nausea and Vomiting) zurückzuführen sein.

Der Großteil der Komplikationen von 17 (70,8%) Fällen entfällt auf die Kategorie C&D IIIa°.

Davon ist die mit 9 Fällen (37,5% der Komplikationen) entsprechend 3,2% aller URS der Studienstichprobe häufigste Komplikation die Ureterperforation (vgl. Abbildung 22, Kapitel 5.3.1). In anderen Arbeiten wie der großen Studie von Geavlete et al. tritt diese Komplikation nur bei 0,65% aller URS auf. Allerdings werten Geavlete et al. die Komplikationen ureterorenoskopischer Eingriffe im allgemeinen aus, so auch URS, welche auf Grund von Ureterstenosen, Tumor-Exzisionen, ureteropelvinen Stenosen, etc. oder auch nur diagnostisch durchgeführt wurden (Geavlete et al., 2006).

In 5 Fällen entsprechend 1,8% der Eingriffe traten relevante Blutungen auf und in 3 Fällen entsprechend 1,1% der Eingriffe kam es zu relevanten Mukosaverletzungen (vgl. Abbildung 22, Kapitel 5.3.1).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich konstatieren, dass am UKS im betrachteten Zeitraum nicht überdurchschnittlich viele Komplikationen aufgetreten sind. Die klinisch relevanten Komplikationen erreichten einen Schweregrad von maximal IIIa nach der modifizierten Calvian-Dindo Klassifikation. Höhergradige Komplikationen traten erfreulicherweise nicht auf.

Insgesamt fällt beim Studium der Literatur auf, dass die Angaben zur Gesamtkomplikationsrate weit gestreut sind. So findet man Komplikationsraten von 4,75% (Tanriverdi et al., 2012) bis 32.1% (Benken, 2010) wie in Tabelle 7 dargestellt. Dies lässt sich auf mehrere Faktoren zurückführen. Zum einen gibt es für die URS keinen Standard, welche Komplikationen zwingend in die Gesamtkomplikationsrate einfließen müssen. So fließen in die Abgaben zur Gesamtkomplikationsrate verschiedener Arbeiten sehr unterschiedliche Komplikationsarten mit ein. Einige Studien beziehen auch Spät-Komplikationen wie eine Ureterstriktur mit in die Kalkulation der Gesamtkomplikationsrate ein (Geavlete et al., 2006). Hier muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass dabei fraglich ist ob die URS wirklich kausal für das Auftreten der Striktur war oder ob die Striktur ursächlich für die Konkrementbildung war oder zusätzlich andere Faktoren eine Rolle spielten. Hier kommt beispielsweise ein längere Zeit impaktiertes Konkrement ebenfalls als mögliche Ursache einer Striktur in Frage, wie die Arbeit von Roberts et al. belegt. Nach deren Ergebnissen sind Uretersteine, die mehr als zwei Monate impaktiert waren, mit einer 24% Inzidenz für Strikturen assoziiert. Daneben waren Ureterperforationen im Bereich des Steinbettes als Hauptrisikofaktor für eine Striktur identifiziert worden (Roberts et al., 1998).

Dem gegenüber zählen andere Arbeiten, wie beispielsweise Tanriverdi et al., peri-interventionelles Fieber im Rahmen eines Harnwegsinfektes oder einer Pyelonephritis nicht als Komplikation (Tanriverdi et al., 2012). Somit muss der Vergleich der oft sehr unterschiedlichen Angaben zur Gesamtkomplikationsrate verschiedener Arbeiten entsprechend zurückhaltend interpretiert werden.

Tabelle 7: Komplikationsraten in der Literatur.

Quelle	Fallzahl	Perforation	Ureterabriss	Mukosaabliederung	Blutung	Fieberhafter HWI/	Uro-Sepsis	Gesamtkomplikationsrate
Geavlete et al. (2006)	2735	0,65%	0,11%	1,5%	2,15%	---	1,13%	5,9%
Göll et al. (2008)	534	0,6%	1,7%	---	6,4%	---	---	13,8%
Benken (2010)	535	2,2%	1,9%	---	11%	17%	---	32,1%
Kadner et al. (2011)	217	---	---	1,8%	0,5%	---	2,8%	7,0%
Tanriverdi et al. (2011)	1660	0,78%	0,12%	1,81%	0,54%	---	---	4,7%
Wolff et al. (2018) BUSTER	307	---	---	---	---	---	---	7,7%

(Benken, 2010; Geavlete et al., 2006; Göll et al., 2008; Kadner et al., 2011; Tanriverdi et al., 2012; Wolff et al., 2018)

In der Tabelle 7 sind nicht alle in den jeweiligen Arbeiten aufgeführten Komplikationsarten abgebildet, woraus sich die Differenz zwischen Gesamtkomplikationsrate und Summe der Häufigkeit der Komplikationsarten je Studie ergibt.

Clavien et al. haben die Problematik einer einheitlichen Auswertung von Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen erkannt und für chirurgische Fächer bereits 1992 am Beispiel der Cholezystektomie ein vergleichbares Kategorisierungssystem für Komplikationen erarbeitet (Clavien et al., 1992). Dieses haben Clavien & Dindo 2004 zu einem allgemein anwendbaren System (vgl. Tabelle 2, Kapitel 4.3.1) für chirurgische Eingriffe weiterentwickelt (Dindo et al., 2004). Es setzt für die Zuordnung zur Grad I-Komplikation ein standardisiertes postoperatives Ablauf- oder Medikamentenregime voraus. Ein solches wurde im untersuchten Zeitraum am UKS nicht angewendet. Somit ist eine Zuordnung zur Kategorie I nicht möglich. Bewertet und ausgewertet wurden daher nur die klinisch relevanten Komplikationen der Klasse C&D II und größer.

Die Clavien & Dindo- Graduierung wurde geschaffen um eine der bessere Vergleichbarkeit der Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen zu ermöglichen, welche bis dahin auf Grund von uneinheitlicher Dokumentation erschwert war (Clavien et al., 1992). Somit ist sie nicht spezifisch für Ureterorenoskopien entwickelt worden, sondern als eine allgemeine, auf alle chirurgischen Eingriffe anwendbare Klassifikation. Während der Graduierung der Komplikationen fiel auf, dass sich einige typische ureterorenoskopische Komplikationen nicht sicher in eine der von nach C&D vorgegebenen Grade zugeordnet werden konnten. Auch sind einige Behandlungsmethoden typischer ureterorenoskopischer Komplikationen nicht explizit in den Definitionen der verschiedenen Grade abgebildet. Beispielsweise kann eine Mukosaverletzung zum Abbruch der URS zwingen und trotzdem ohne chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionsbedarf abheilen. Wegen der klinischen Relevanz wird diese in der vorliegenden Arbeit dennoch dem Grad C&D IIIa zugeordnet, sofern diese entsprechend im OP-Bericht dokumentiert wurden.

Um diesen Interpretationsspielraum möglichst reproduzierbar einzugrenzen wurde für die Komplikations-Graduierung der vorliegenden Arbeit auf Basis der allgemeinen C&D-Klassifikation eine Ergänzung erarbeitet und angewendet (vgl. Tabelle 2, Kapitel 4.3.1). Durch diese Graduierung der Komplikationen nach (modifizierter) C&D-Klassifikation wird zum einen vorgeschrieben, welche Abweichungen vom normalen perioperativen Verlauf als Komplikationen gewertet werden müssen. Zum anderen wird eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Arbeiten erreicht, sofern alle mit der C&D-Klassifikation arbeiten würden. Dennoch wenden viele Quellen diese Einteilung bisher nicht an.

Bei der Betrachtung von ureterorenoskopischen Komplikationen sollten die Ergebnisse der bereits erwähnten BUSTER-Studie Beachtung geschenkt werden. Diese untersucht die stationäre Komplikationsdichte nach einer Ureterorenoskopie im Vergleich zu dem durch die Patienten berichteten 30 Tages-Outcome. Die Studie zeigt einen Anstieg der Gesamtkomplikationsrate von 7,7% während des stationären Aufenthalts auf 25,4% innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Außerdem findet eine Zunahme des Schweregrades der Komplikationen nach C&D von größtenteils C&D I° im stationären Aufenthalt

zu C&D II° und C&D III° im poststationären Untersuchungszeitraum statt. Weiterhin wurde eine statistisch signifikante Zunahme von Anzahl und Schwere der Komplikationen insbesondere in den ersten 30 postoperativen Tagen nachgewiesen (Wolff et al., 2018). Zukünftige Arbeiten zum Thema ureterorenoskopische Komplikationen sollten sich also nicht nur auf den direkten peri-interventionellen Zeitraum, sondern auch auf den früh-poststationären Verlauf konzentrieren, um ein realistischeres Bild der Komplikationsdichte zu erreichen.

Ein Kernthema dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses des Prestentings auf die Komplikationsrate gegenüber der primären URS bei Harnleitersteinen.

Bei einem Konfidenzintervall von 95% konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Prestenting und Komplikationsrate nachgewiesen werden ($p=0,779$), (vgl. Abbildung 23, Kapitel 5.3.3). Bei dem Versuch die vorliegenden Ergebnisse mit der Literatur zu vergleichen, stößt man auf einige gute Arbeiten zum Thema Prestenting. Interessant sind die im Weiteren dargelegten divergenten Ergebnisse dieser Studien:

Das präoperative Prestenting wird sowohl in den Leitlinien für Urolithiasis der European Association of Urology 2014 (Türk et al., 2014) als auch in den Leitlinien für Urolithiasis der European Association of Urology 2018 (Türk et al., 2018) als nicht-obligat angesehen, obgleich es zu verbesserter Steinfreiheits- und reduzierter Komplikationsrate führen kann.

Interessant dabei ist, dass die EAU-Leitlinie zur Urolithiasis von 2014 die Arbeit von Rubenstein et al. als Bezugsquelle für die nicht obligate Empfehlung zum Prestenting angibt (Türk et al., 2014). Rubenstein et al. konnten bei 115 Eingriffen an 90 Patienten keinen signifikanten Unterschied der Komplikationsrate zwischen den Patienten mit Prestenting gegenüber jenen ohne Prestenting (5,6% vs. 7,6%) nachweisen ($p=0,700$) (Rubenstein et al., 2007). Die EAU-Leitlinie zur Urolithiasis von 2018 gibt die Arbeiten von Jessen et al. und Assimos et al. als Bezugsquellen zu dem Thema an (Türk et al., 2018).

Auch Assimos et al. konnten an 8189 Patienten für urethrale Konkremente keinen signifikanten Unterschied der Komplikationsrate zwischen Patienten mit und ohne Prestenting nachweisen. Jedoch zeigte seine Arbeit eine noch knapp signifikante Verbesserung der Komplikationsrate bei Patienten mit renalen Steinen (Assimos et al., 2016). Die Matched-Pair-Studie von Netsch et al. fand ebenfalls keinen Unterschied der Komplikationsdichte durch ein Prestenting (Netsch et al., 2012). Demgegenüber steht die Arbeit von Jessen et al.. Diese untersuchte retrospektiv die Daten von 565 Patienten einer multinationalen, prospektiven, multicenter- Datenbank von Patienten, deren renale oder urethrale Konkremente mittels URS therapiert wurden. Hier konnten in dem Patientenkollektiv mit Prestenting signifikant weniger Komplikationen nachgewiesen werden, als in demjenigen ohne Prestenting ($p=0,003$) (Jessen et al., 2016). Auch andere nicht in der Leitlinie zitierte Studien, wie die von Mueller et al. haben eine signifikante Reduktion der periinterventionellen Komplikationshäufigkeit nach Prestenting (442 Patienten ($p<0,001$)) nachgewiesen (Mueller et al., 2014).

Lumma et al. beschreiben ebenfalls eine niedrigere Komplikationsrate bei Patienten mit Prestenting (für geringgradige Komplikationen 4.7% vs. 9.4% für schwere Komplikationen 0.6% vs. 1.6%) (Lumma et

al., 2013). Die Zusammenschau der Studienlage ergibt also ein divergentes Bild. Zum einen gibt es den Standpunkt, dass kein Unterschied der Komplikationsdichte nach Prestenting vs. primärer URS besteht (Assimos et al., 2016; Netsch et al., 2012; Rubenstein et al., 2007, vorliegende Arbeit) (vgl. Abbildung 23, Kapitel, 5.3.3) zum anderen, dass das Prestenting einen positiven Einfluss auf die Komplikationsrate bedingt (Jessen et al., 2016; Lumma et al., 2013; Müller et al., 2004).

Als eine Ursache dieser Divergenz kommen direkt Stent-assoziierte Faktoren in Betracht.

Das Prestenting geht mit der Notwendigkeit des Einbringens eines DJ-Katheters im Vorfeld der eigentlichen Ureterorenoskopie einher. Hierzu ist ein zusätzlicher Eingriff von Nöten.

Jeder Eingriff birgt ein gewisses Komplikationspotential, zumal viele Kliniken einen DJ in Vollnarkose einlegen. Zusätzlich zum Narkose-/Lokalanästhesie assoziierten Risiko besteht auch beim Prestenting die Gefahr von Verletzungen, Blutungen, Perforationen und Infektionen. Auch wenn das Prestenting, verglichen mit einer URS, ein relativ unkomplizierter und deutlich einfacherer Eingriff ist, wird durch die Zerteilung des Eingriffs in Prestenting und URS ein Teil der möglichen Komplikationen aus dem Blickfeld der explizit untersuchten Ureterorenoskopie ins Vorfeld derselben ausgelagert. Komplikationen, welche während des präoperativen Zeitraumes bzw. während eines vorbereitenden Eingriffs wie dem Prestenting auftreten, werden nach gängiger Praxis nicht in die Kalkulation der eigentlichen Komplikationsrate integriert.

Die Indikation zum Prestenting scheint im Allgemeinen eher bei „schwierigeren“ anatomischen oder patientenspezifischen Gegebenheiten gestellt zu werden. So weisen Assimos et al. bei Patienten, welche einem Prestenting unterzogen wurden, eine höhere Komorbidität nach, als bei primär ureterorenoskopierten Patienten (Assimos et al., 2016). Auch Bourdoumis et al. nutzen das Prestenting beim „schwierigen“ Harnleiter als Alternative zur Ballondilatation. Dies kann die Komplikationsrate bei Patienten mit Prestenting steigern.

Als ein Beispiel sei die ureterorenoskopische Entfernung impaktierter Konkreme genannt. In diesen Fällen erfolgt zur Sicherstellung der suffizienten Harnableitung präoperativ gerne ein Prestenting, insbesondere wenn ein konkrementassoziiertes Harnwegsinfekt vorliegt. Roberts et al. konnten zeigen, dass insbesondere bei länger impaktierten Ureterkonkrementen ein erhöhtes Perforations- und Strikturrisiko besteht (Roberts et al., 1998). In diesem Beispiel erhalten also Patienten mit von vorn herein höherer Komplikationswahrscheinlichkeit ein Prestenting. Es hat also durch die Indikation zum Prestenting gleichzeitig die Selektion eines komplikationsanfälligeren Patientenkontingents stattgefunden. Gerade bei Langzeitkomplikationen wie der Harnleiterstriktur ist es retrospektiv meist schwierig zu differenzieren, ob das impaktierte Konkrement, der DJ oder die URS kausal waren.

Auch der DJ-Katheter selbst ist mit einem Komplikationspotenzial behaftet, wie die Untersuchung von Ahallal et al. zeigt. Dieser beschreibt u.a. Verkrustung mit konsekutiver Obstruktion des DJ-Katheters, Migration oder Bruch als Folgen der DJ-Therapie (Ahallal et al., 2010).

So könnte dadurch die Komplikationsrate in Arbeiten, welche die stentassoziierten Komplikationen einkalkulieren, negativ beeinflusst werden. In diesen Arbeiten hat das Prestenting dann keinen positiven

Effekt auf die Komplikationsrate, während bei Arbeiten welche stentassoziierte Komplikationen ausschließen das Gegenteil der Fall ist. Dies scheint jedoch nicht der alleinige Grund zu sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine stentassoziierten Komplikationen einbezogen und es konnte kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate nach Prestenting gegenüber der Primären URS nachgewiesen werden. Da viele Quellen bereits die postoperative DJ-Obstruktion nicht als Komplikation werten oder untersuchen (Assimos et al., 2016; Geavlete et al., 2006) und keine der verfügbaren Quellen präoperative prestentingassoziierte Komplikationen untersucht hat, entschieden wir uns aus Gründen der Vergleichbarkeit ebenfalls auf eine derartige Erfassung zu verzichten.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur ist auch hier die bereits erwähnte Definitionsproblematik. Keine der Arbeiten verwendet eine einheitliche Graduierung der Komplikationen wie beispielsweise die Klassifikation nach C&D. Dadurch wird wie oben bereits geschildert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Arbeiten stark limitiert. Ein signifikanter Schwachpunkt in der Literatur ist hier erneut die Schwierigkeit verschiedene Arbeiten zu dem Thema zu vergleichen. Die Definition der in die Berechnungen eingeflossenen Komplikationen werden oft nur recht offen formuliert, so dass viel Spielraum für Interpretation bleibt. So definieren Assimos et al. Komplikationen als z.B. „bleeding, fever, UTI, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, sepsis, acute myocardial infarction, and other complications“ (Assimos et al., 2016). Einige Arbeiten geben auch gar keine genauere Definition der einzelnen Komplikationen an (Jessen et al., 2016; Lumma et al., 2013). Auch aus den Arbeiten mit recht genauer Eingrenzung der Komplikationen wie der von Benken (Benken, 2010) ist nicht ersichtlich ob Prestenting-assoziierte Komplikationen die noch vor der definitiven Therapie auftreten in die Berechnung der Komplikationsrate mit einfließen. Um ein realistisches Bild des Prestentings zu erhalten müssten jedoch auch diese Komplikationen in die Kalkulation der Komplikationsrate integriert werden.

Schlussendlich bleibt auch ein gewisser wirtschaftlicher Aspekt zu diskutieren. So hat die Matched-Pair-Analyse von Chu et al. aus den USA zeigen können, dass ein Prestenting bei Patienten mit Konkrementen >10mm zu einer signifikanten Kostenersparnis führt. Die durchschnittlichen Kosten der Kohorte mit Prestenting gegenüber jener ohne Prestenting werden mit 17.706\$ vs. 27.806 (p=0,010) genannt. Bei Konkrementen <10mm konnte kein Kostenvorteil nachgewiesen werden. Hier ergab sich für im Vorfeld gestentete Patienten gegenüber nicht gestenteten eine Kostendifferenz von 10.872\$ vs. 12.344\$, (p=0,700) (Chu et al., 2011). Die Ergebnisse beziehen sich auf das US-Amerikanische Gesundheitssystem wo die Operationskosten primär über die teuer vergütete Operationszeit entstehen. Eine direkte Übertragung auf das deutsche Gesundheitssystem ist jedoch kaum möglich. Einer der Gründe ist z.B. die für Deutschland einzigartige Mindestverweildauer. Diese macht kosteneffiziente ambulante URS unmöglich.

Zusammenfassend besteht der dringende Bedarf einer weiteren Standardisierung zum einen der Einschlusskriterien als auch der Kategorisierung der Komplikationen. Die Patientenkollektive zukünftiger Arbeiten zum Thema Prestenting sollten konsequent zwischen renalen und ureteralen Konkrementen

unterscheiden und diese getrennt voneinander untersuchen. So ließen sich diejenigen Situationen, in welchen das Prestenting von Vorteil sein könnte, klarer herausarbeiten. Auch besteht keine einheitliche Indikationsstellung für das Prestenting. Während bei einer Harnabflussstörung das Prestenting obligat erfolgen sollte, wäre im Rahmen einer prospektiven Studie zu dieser Fragestellung auch eine fakultative Indikation für ein Prestenting, wie z.B. die standardisiert, radiologisch (Dual-Source- Dual-Energy-CT) gemessene Konkrementgröße und / oder Konkrementlage denkbar. Insbesondere die Gruppe der fakultativen Prestentingindikationen dürfte klären, in welchen Fällen das Prestenting einen Vorteil für den Patienten bringt und in welchen dies nicht der Fall ist. Dabei sollte in der Gruppe der fakultativen Indikationen auch untersucht werden, ob die Einliegedauer zwischen Einlage und definitiver Therapie einen Einfluss auf die präoperativ aufgetretenen stentassoziierten Komplikationen hat. Hinweise darauf, dass die Einliegedauer dahingehend relevant sein könnte finden sich bereits in den Leitlinien zur Urolithiasis 2018. Diese bieten bei Schwangeren als Alternative zur sofortigen URS (mit Strahlenbelastung für den Fötus) die Überbrückung bis zur Entbindung mittels Prestenting. Dabei werden vermehrte Stent-verkrustungen beschrieben. Die Leitlinie bezieht sich dabei auf die Arbeit von Ngai et al., welche eine DJ-Verkrustung in 10% der gestenteten Schwangeren nachwies. Unklar ist jedoch, ob dies primär auf ein erhöhtes lithogenes Potenzial während der Schwangerschaft oder auf die langen Einliegedauer von 47.4 (3–224)d zurückzuführen ist (Ngai et al., 2013; Türk et al., 2018).

Außerdem ist es sinnvoll, ein auf urologische endoskopische Verfahren angepasstes Graduierungssystem nach Clavien & Dindo als allgemein verwendeten Standard für zukünftige Arbeiten zum Thema Komplikationen zu verwenden. Hier bietet sich z.B. auch die für die vorliegende Arbeit modifizierte C&D-Graduierung an (vgl. Tabelle 2, Kapitel 4.3.1). Diese kann sicherlich noch weiter verbessert werden, hat jedoch für die vorliegende Arbeit die Graduierung erleichtert. Die standardmäßige Verwendung eines Graduierungssystems könnte mehrere kritische Punkte gleichzeitig lösen. Zum einen könnte nicht jeder seine eigene Definition von Komplikation kreieren und entscheiden welche Komplikationen eingeschlossen werden und welche nicht. Das System würde klar definieren, was als Komplikation zu werten ist und was nicht. Weiterhin gäbe ein solches Graduierungs-System klar vor, wie der Schweregrad der entsprechenden Komplikation zu bewerten ist. Es würde eine deutlich verbesserte Vergleichbarkeit der Ergebnisse resultieren. Um dem Empfinden der Patienten bzw. der Realität näherkommende Ergebnisse zum Thema Komplikationen zu erzielen, sollte außerdem den Ergebnissen der BUSTER-Studie folgend, der postinterventionelle Erfassungszeitraum solcher Arbeiten auf mindestens 30 Tage postoperativ ausgeweitet werden.

6.2 Steinfreiheitsrate

Ziel einer Vorbehandlung im Vorfeld einer URS ist es das Outcome des Eingriffs zu verbessern. So verhält es sich auch mit dem Prestenting. Darunter versteht man das zystoskopische Einbringen eines DJ-Katheters in den Ureter im Vorfeld der geplanten URS. Diese Vorbehandlungsart wird weltweit eingesetzt, jedoch mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit wie Assimos et al. in seiner globalen und internationalen Multicenter-Studie herausgearbeitet hat (Abbildung 30) (Assimos et al., 2016).

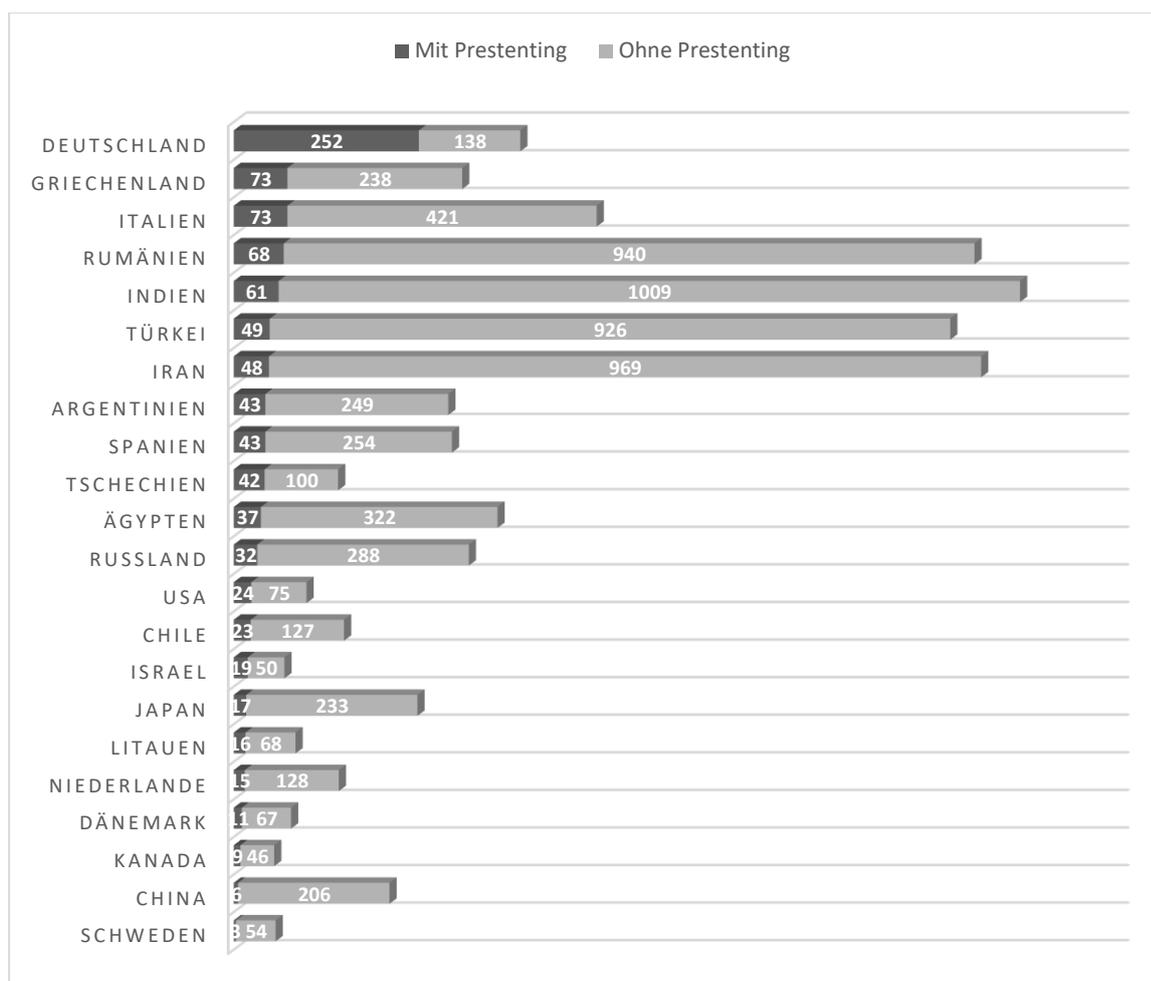


Abbildung 29: Die Häufigkeit des Prestentings aus der internationalen Arbeit von Assimos et al., „Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study“.

Die Abbildung 30 illustriert die unterschiedliche Häufigkeit des Prestenting in der ureterorenoskopischen Harnleitersteintherapie verschiedener Nationalitäten. Es fällt auf, dass das Prestenting in Deutschland, verglichen mit allen anderen in der Studie aufgeführten Nationen, mit weitem Abstand am häufigsten eingesetzt wird (Assimos et al., 2016).

Der deutlich seltenere Einsatz in anderen Ländern lässt vermuten, dass hier das Prestenting nur bei vorbestehenden Risikofaktoren eingesetzt wird. So weisen Assimos et al., wie bereits im Komplikationsteil erwähnt, in Ihrer Arbeit darauf hin, dass die Komorbidität von Patienten mit Prestenting global

betrachtet höher ist, als die der primär ureterorenoskopierten Patienten. Nichtsdestotrotz kann auch die Arbeit von Assimos et al. einen signifikanten positiven Effekt des Prestentings auf die Steinfreiheitsrate nachweisen (Assimos et al., 2016).

Um die Qualität und Effizienz der ureterorenoskopischen Harnleitersteintherapie zu quantifizieren, wird die Steinfreiheitsrate als einer der zentralen Qualitätsparameter herangezogen. Es handelt sich dabei um eine multifaktoriell beeinflusste Größe.

Beispielsweise ist hier die Erfahrung des Operateurs, die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten, die Art der eingesetzten Instrumente sowie Art, Zahl und Lokalisation der Konkremente von Bedeutung. Außerdem kann die Art einer eventuellen Vorbehandlung eine Rolle spielen.

In der Literatur werden, wie Tabelle 8 zeigt, Steinfreiheitsraten für die URS als Therapie ureteraler Konkremente unabhängig von der Art der Vorbehandlung zwischen 81% und 90,9% angegeben. Für Patienten mit Prestenting werden 67%- 99% Steinfreiheitsrate genannt und für Patienten ohne Prestenting 47% - 90% Steinfreiheitsrate (Assimos et al., 2016; Benken, 2010; Delepaul et al., 1997; Göll et al., 2008; Jeromin and Sosnowski, 1998; Jessen et al., 2016; Kadner et al., 2011; Langen et al., 2004; Mueller et al., 2014; Netsch et al., 2012; Rubenstein et al., 2007).

Tabelle 8: Steinfreiheitsraten in der Literatur allgemein sowie nach Prestenting und primärer URS.

Steinfreiheitsraten in der Literatur allgemein					
Quelle	Zahl der Patienten	Distaler Ureter	Mittlerer Ureter	Proximaler Ureter	angegebene Gesamtsteinfreiheitsrate
Delpaul (1997)	379	---	---	---	86,5 %
Jeroïn (1998)	1982	---	---	---	86,6 %
Langen et al. (2004)	140	96,6 %	90,0 %	63,3 %	---
Göll et al. (2008)	534	---	---	---	81 %
Benken (2010)	469	93,0 %	77,0 %	57,0 %	82 %
Kadner et al. (2011)	154	97,0 %	60,0 %	55,0 %	---
Netsch et al. (2012)	286	---	---	---	90,9%
Studienstichprobe vorliegende Arbeit	277	---	---	---	72,2%

Fortsetzung auf Seite 73

Steinfreiheitsraten in der Literatur nach Prestenting vs. primäre URS					
Quelle	Zahl der Patienten	STRF mit Prestenting		STRF ohne Prestenting	P-Wert
Rubenstein et al. (2007)	90	67%		47%	< 0.05
Mueller et al. (2014)	442	83%		69,7%	0.001
Jessen et al. (2016)	565	total	86%	74%	0.0003
		im Ureter	94%	90%	0.4
Netsch et al. (2012)	286	total	95,1%	86,7%	0.013
		im Ureter	99%	90%	0.0048
		total			
		im Ureter KK>5mm	98,2%	83,3%	0.0105
		im Ureter KK<5mm	Kein Unterschied		Keine Daten
Assimos et al. (2016)	8189	73%		77%	0,00
Studienstichprobe vorliegende Arbeit	277	79,6%		67,5%	0,027

Die Tabelle zeigt die Steinfreiheitsraten in der Literatur zum einen im Allgemeinen und zum anderen in Gegenüberstellung von Prestenting vs primärer URS. (Assimos et al., 2016; Benken, 2010; Delepaul et al., 1997; Göll et al., 2008; Jeromin and Sosnowski, 1998; Jessen et al., 2016; Kadner et al., 2011; Langen et al., 2004; Mueller et al., 2014; Netsch et al., 2012; Rubenstein et al., 2007)

Dem gegenüber liegt die Gesamt-Steinfreiheitsrate der Studienstichprobe der vorliegenden Arbeit bei 72,2% (vgl. Abbildung 19, Kapitel, 5.2.1).

Damit scheint sie im direkten Vergleich mit den Literaturangaben unterdurchschnittlich niedrig. Eine mögliche Ursache ist, dass in der vorliegenden Arbeit, obwohl sie sich ausschließlich auf Harnleiterkonkremente bezieht, auch verbliebene renale Konkremente als „nicht Steinfrei“ gewertet wurden, auch wenn der therapierte Harnleiter an sich steinfrei war.

Demgegenüber liegen die Steinfreiheitsraten der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit Prestenting (Steinfreiheitsrate 79,6%) gegenüber Patienten ohne Prestenting (Steinfreiheitsrate 67,5%) im Durchschnitt der Literaturangaben. Diese geben für Patienten mit Prestenting 67%- 99% Steinfreiheitsrate an und für Patienten ohne Prestenting 47% - 90% (siehe Tabelle 8 oben) (Assimos et al., 2016; Benken, 2010; Delepaul et al., 1997; Göll et al., 2008; Jeromin and Sosnowski, 1998; Jessen et al., 2016; Kadner et al., 2011; Langen et al., 2004; Mueller et al., 2014; Netsch et al., 2012; Rubenstein et al., 2007).

Im Gegensatz zum Einfluss des Prestentings auf die Komplikationsrate, zu welchem die Literatur kontroverse Ergebnisse bietet, wird der Einfluss des Prestentings auf die Steinfreiheitsrate als signifikant positiv beschrieben (vgl. Tabelle 8, Kapitel 6.2).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich diesbezüglich mit der verfügbaren Literatur. Es konnte ein signifikanter, positiver Effekt des Prestentings auf die Steinfreiheitsrate nachgewiesen

werden ($p=0,027$). Diese liegt in der vorliegenden Arbeit für die Population mit Prestenting um 12,1% höher als in der primär ureterorenoskopierte Population.

Eine mögliche Erklärung für diesen positiven Einfluss der Prestentings auf die Steinfreiheitsrate ist die durch das Prestenting induzierte Ureterdilatation. Diese konnte von Vachon et al. im Tierversuch an Hunden nachgewiesen werden (Vachon et al., 2017) und resultiert in mehr Bewegungs- und damit Handlungsspielraum für den Operateur. Das Verhältnis von Konkrementgröße zu Ureterlumen wird also positiv beeinflusst, was über eine erleichterte Steinentfernung zu höheren Steinfreiheitsraten führt (Bourdoumis et al., 2014).

Die in der Literatur genannten Steinfreiheitsraten differieren teilweise erheblich. Dies könnte daran liegen, dass es auch hier keine einheitliche, für alle Arbeiten obligat anzuwendende Definition der in die Kalkulation der Steinfreiheitsrate einzubeziehenden Faktoren gibt. Jede untersuchte Arbeit stellt Ihre eigene Definition für Steinfreiheit auf. So definieren beispielsweise Kadner et al. die Steinfreiheit als das Fehlen konkrementverdächtiger Strukturen in der postoperative durchgeführten Sonographie und Nierenleeraufnahme (Kadner et al., 2011).

Dem gegenüber werden in der Arbeit von Benken et al. solche Patienten als steinfrei angesehen, welche ureterorenoskopisch komplett saniert waren oder mit spontanabgangsfähigen Restkonkrementen entlassen wurden und sich im Verlauf von drei Monaten nach DJ-Entfernung nicht wieder vorstellten (Benken, 2010). Andere Arbeiten nennen überhaupt keine Definition für die Steinfreiheitsrate, sondern geben nur die Ergebnisse an (Göll et al., 2008) und in der vorliegenden Arbeit wurden auch Patienten, welche nach erfolgreicher Harnleitersanierung noch renale Konkreme aufwiesen, als „nicht steinfrei“ gewertet. Da unterschiedliche Definitionen der Steinfreiheitsrate maßgeblichen Einfluss auf Selbige haben, beschränkt dieser Umstand die objektive Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Studien erheblich. Wie oben beschrieben, besteht dieselbe Problematik beim Vergleich der Komplikationsraten verschiedener Arbeiten. Hier hat das System von Clavien & Dindo zu einer deutlichen Verbesserung der Vergleichbarkeit geführt. Diesem Vorbild folgend würde bereits eine einheitliche und allgemein verwendete Definition von „Steinfreiheit“ die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten deutlich verbessern. Alternativ kann ein Graduierungssystem für das Outcome von URS im Allgemeinen nach dem Vorbild von C&D erarbeitet werden. Ein beispielhafter Vorschlag der jedoch klinisch noch auf seine Tauglichkeit zu prüfen ist wäre der folgende (siehe Tabelle 9):

Vorschlag zur Graduierung des Outcomes der ureterorenoskopischen Harnleiterstein-therapie:

Definitionen:

- Komplikation: Einteilung nach modifizierter Clavien & Dindo Klassifikation
- Definition Steinfreiheit: Kein makroskopisch, radiologisch oder sonographisch nachweisbares Konkrement bzw. nur spontanabgangsfähige Restkonkremente. Hier wird bewusst darauf verzichtet, bei der Definition der Steinfreiheit nur dem als Therapieziel ausgewählten Abschnitt der ableitenden Harnwege Beachtung zu schenken, da dies erneut eine Möglichkeit zur „Manipulation“ der Steinfreiheitsrate bieten

würde. Außerdem bedeutet steinfrei eben steinfrei und nicht partiell steinfrei (in demjenigen Abschnitt der ableitenden Harnwege welcher präoperativ als Therapieziel ausgewählt wurde). Alternativ könnte der Begriff der „partiellen Steinfreiheit“ geprägt werden, welcher sich dann nur auf den präoperativ als Therapieziel definierten Abschnitt der ableitenden Harnwege (z.B. den Harnleiter) bezieht.

Tabelle 9: Vorschlag zur Graduierung des Outcomes der URS als Therapie von Harnleiterkonkrementen.

Outcome Grad I°	URS mit Steinfreiheit des gesamten Harntraktes und keine periinterventionelle Komplikation nach C&D (*30 Tage post OP)
Outcome Grad II°	URS mit Steinfreiheit der Zielregion jedoch in situ verbliebenen nicht reinterventions-bedürftigen Konkrementen und/oder periinterventionelle Komplikationen nach C&D bis max. Grad I°
Outcome Grad III°	URS mit Steinfreiheit des gesamten Harntraktes und periinterventionelle Komplikation nach C&D ≤ Grad II
Outcome Grad IV° Outcome Grad IV°a	URS mit Steinfreiheit der Zielregion jedoch in situ verbliebenen nicht reinterventions-bedürftigen Konkrementen und/oder periinterventionelle Komplikationen nach C&D ≤ Grad IIIa
Outcome Grad IV°b	URS mit Steinfreiheit der Zielregion jedoch in situ verbliebenen <u>reinterventions-bedürftigen</u> Konkrementen und/oder periinterventionelle Komplikationen nach C&D ≤ Grad IIIa
Outcome Grad V°	Keine Steinfreiheit der Zielregion oder periinterventionelle Komplikation nach C&D ≥ Grad IIIb, oder komplikationsbedingter Abbruch der Operation.

* Im Rahmen prospektiver Studien sollte ein postoperatives, standardisiertes Nachsorgeschema zur erweiterten Erfassung des Outcomes nach Vorbild der Buster-Studie erfolgen.

Außerdem können Parameter, wie Art der Vorbehandlung, Komplikationsrate, Steinfreiheit, Anzahl der Eingriffe bis zum Erreichen der Steinfreiheit und Hospitalisierungsdauer integriert werden, sofern dies praktisch umsetzbar ist. Weiterhin sollte in wissenschaftlichen Arbeiten dem Vorbild und den Ergebnissen der BUSTER-Studie für die Komplikationsrate folgend auch für die Steinfreiheitsrate eine 30-Tägige Nachbeobachtung erfolgen, um die Rehospitalisierungsraten sowie die Beschwerde - Wahrnehmung des Patienten in das Outcome einzubeziehen. Darüber hinaus sollte eine klare Definition der Indikation zum Prestenting geschaffen werden. Diesbezüglich drückt sich die aktuelle EAU-Leitlinie 2018 nach wie vor schwammig aus, indem sie zusammenfassend sagt, das Prestenting würde zwar das Steinmanagement vereinfachen, die Steinfreiheitsrate verbessern und intra-operative Komplikationen reduzieren, sei jedoch nicht routinemäßig nötig. Eine klare Indikation, wann ein Prestenting erfolgen sollte und wann nicht wird nicht gegeben (Türk et al., 2018).

Auf Grundlage der Ergebnisse von Assimos et al. wäre es auch interessant zu erfahren, ob es in Sachen Komorbidität und Outcome einen Unterschied zwischen Deutschland (mit hohem Einsatz des Prestentings) und anderen Ländern (mit seltenem Einsatz des Prestentings) gibt. Es gibt also weiterhin viele lohnende Themen für weiterführende Arbeiten zum Thema Steinfreiheitsraten der URS und Prestenting.

6.3 Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer bezeichnet den Zeitraum der perioperativen stationären Behandlung. Bei 11 Patienten (4,0% der Studienstichprobe) liegen nicht alle zur Beantwortung der Teilfragestellung benötigten Daten vor. Bei diesen Fällen hatte eine Beurlaubung während des Aufenthaltes stattgefunden, so dass die eigentliche Hospitalisationsdauer nicht dezidiert berechnet werden konnte. Diese Fälle wurden aus den folgenden Berechnungen ausgeschlossen. Da nur wenige Datensätze nicht verwendbar waren entschlossen wir uns die Berechnungen trotz des reduzierten Datensatzes durchzuführen.

In der vorliegenden Arbeit liegt der Median der Hospitalisationsdauer bei 4 Tagen. Bei einem Minimum von 2 und einem Maximum von 17 Tagen liegt eine Range von 15 Tagen vor.

Assimos et al. geben in Ihrer großen, multinationalen Arbeit eine Hospitalisationsdauer von 3,6 Tagen für Patienten mit Prestenting an. Für Patienten mit primärer URS wird ein Mean von 3,2 Tagen und für Patienten mit Prestenting von 3,6 Tagen angegeben (Assimos et al., 2016). Somit liegt die Hospitalisationsdauer der vorliegenden Arbeit mit einem Mean von 4,4 Tagen bei primärer URS, und 4,5 Tage beim Prestenting etwa einen Tag darüber. In der Arbeit von Assimos et al. konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer für Patienten mit Prestenting gegenüber primär ureterorenoskopierten Patienten nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied der Hospitalisationsdauer der beiden Gruppen festgestellt werden. Die Vergleichbarkeit ist jedoch auf Grund der nur in Deutschland existierenden Mindestverweildauer für ureterorenoskopische Eingriffe stark limitiert. Diese liegt je nach Diagnosekonstellation zwischen einem und zwei Tagen.

6.4 Operationszeiten

Als Operationszeit wird die Schnitt-Naht-Zeit gewertet (vgl. Kapitel 4.3). Bei der Erhebung der Daten ergab sich die bereits in Kapitel 5.5 beschriebene Problematik. Deren Ursache und die gewählte Verfahrensweise sind bereits ausführlich erläutert worden (vgl. Kapitel 5.5).

In der vorliegenden Arbeit liegt der Median der Operationszeit bei 40 Minuten. Der Mean der Stichprobe liegt bei 47,55 min.

Cavildak et al. beschreiben in ihrer Arbeit die OP-Dauer mit einem Mean von $49.18 \pm 1,39$ Minuten (Cavildak et al., 2016). Die durchschnittliche Operationszeit der vorliegenden Arbeit ist kongruent.

Mehrere Autoren beschreiben eine längere Operationszeit bei Eingriffen mit Prestenting (Assimos et al., 2016; Lumma et al., 2013; Netsch et al., 2012). Diese wird von den Autoren darauf zurückgeführt, dass der DJ- zu Beginn der URS entfernt werden muss. So geben Assimos et al. in Ihrer Arbeit eine signifikant längere Operationszeit für Patienten mit Prestenting (Mean 44,1min.) gegenüber jenen mit primärer URS (Mean 40,6min.) an ($p=0.00$)(Assimos et al., 2016).

In der vorliegenden Arbeit ergab die univariate Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied der OP-Zeit zwischen der Gruppe der primären URS und der Prestenting-Gruppe, $p=0,928$ (vgl. Abbildung 28, Kapitel 5.5.1). Zu dem nicht signifikanten Ergebnis passen die nahezu gleichen Mean-OP-Zeiten (47,35min. bei Patienten mit Prestenting vs. 47,65min. bei primär ureterorenoskopierten Patienten).

Ebenfalls dazu passen würde, dass de facto die Dauer für die Entfernung des DJ in der Prestenting Gruppe eine Dilatation und ggf. schwerere Intubation des ungestenteten Harnleiters in der Gruppe der primären URS ausgleichen kann.

Letztendlich sind die Einflüsse auf die Operationszeit derart multifaktoriell, dass es schwer fällt eine Verkürzung derselben auf nur einen Faktor, wie das Prestenting, zurückzuführen. Würde beispielsweise während des erfassten Zeitraumes ein neues Instrument, wie z.B. ein neues Ureterorenoskop oder ein neuer Lithotripter eingeführt, würden auch die damit einhergehenden veränderten Routinen eine Verlängerung der Operationszeit bewirken. Auch die Anzahl der Untersuchungen, welche von noch auszubildenden Ärzten durchgeführt wurden, welche naturgemäß länger für den Eingriff brauchen als erfahrene Oberärzte, können eine Differenz der Operationszeiten zwischen zwei Krankenhäusern bedingen. Dies bezieht sich selbstverständlich nicht nur auf den Operateur, sondern gilt in gleicher Weise für den Anästhesisten.

Wie die Arbeit von Riedinger et al. oder Cheng et al. nachweisen konnten, besteht ein allgemeiner Zusammenhang zwischen langen Operationszeiten und einer höheren Komplikationsrate bei chirurgischen Eingriffen, insb. in Bezug auf Infektionskomplikationen. In der vorliegenden Arbeit konnte für die ureterorenoskopische Harnleitersteintherapie kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate zwischen Eingriffen größer und kleiner 45 Minuten nachgewiesen werden ($p=0,803$). Dieses Ergebnis ist jedoch nur eingeschränkt verwertbar. Auf Grund der Limitationen im Datensatz der OP-Zeit wurden die Berechnungen mit nur 15 Komplikationen und somit mit einer sehr niedrigen Fallzahl durchgeführt. Meiner Erwartung nach müsste bei der ureterorenoskopischen Harnleitersteintherapie ein ähnlicher Zusammenhang zwischen langen OP-Zeiten und einer höheren Komplikationsrate bestehen, wie dies von Cheng und Riedinger bereits für chirurgische Eingriffe im allgemeinen sowie für die TURP nachgewiesen wurde (Cheng et al., 2017; Riedinger et al., 2018). Z.B. könnte man erwarten, dass der bei langen Op's länger andauernde retrograde Spülstrom zu vermehrten Harnwegsinfekten führen kann, oder dass die Wirkung der Single-Shot-Antibiose (je nach Antibiotikum) bei sehr langen Operationen zum OP-Ende hin nachlässt. Die Konzentration des Operateurs wird bei langen Eingriffen ebenfalls mehr gefordert. Um den Sachverhalt für die URS zu klären, sollte dieser mit einer größeren Anzahl an Komplikationen untersucht werden.

6.5 Fazit

Im Hinblick auf die Qualitätssicherung am UKS sollte die Datenerfassung und Dokumentation standardisiert und optimiert werden. Die zu erfassenden Parameter sollten entweder einheitlich im OP-Bericht oder im Entlassbericht dokumentiert werden. Dabei muss die Zuständigkeit klar festgelegt werden. Konkrement-Größen sollten in Millimetern und nicht mit abstrakten Vergleichen (Stecknadelkopfgroß, Erbsengroß, etc.) beschrieben werden. Die Konkrement Lage und Anzahl sollte konsequenter mit Angabe des entsprechenden Ureterdrittels dokumentiert werden.

Das Prestenting hat einen positiven Einfluss auf die Steinfreiheitsrate der ureterorenoskopischen Therapie von Harnleiterkonkrementen. Die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten ist jedoch auf Grund des Fehlens einer allgemein verwendeten Definition der Steinfreiheit deutlich erschwert. Die Erarbeitung und allgemeine Anwendung einer solchen Definition wäre ein guter Ansatz für weiterführende Untersuchungen.

Für die Komplikationsrate konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Vorteil des Prestentings nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Literatur zum diesem Thema sind divergent. Wie auch bei der Steinfreiheitsrate sollte klar definiert werden, welche Ereignisse als Komplikation zu werten und resultierend in die Kalkulation der Komplikationsrate einzubeziehen sind.

Das System von Clavien & Dindo vereinfacht die Vergleichbarkeit ist jedoch primär auf chirurgische Eingriffe ausgelegt und lässt sich nur eingeschränkt auf endoskopische Eingriffe wie die URS anwenden. Die Erarbeitung einer auf die urologischen endoskopischen Therapien angepassten Variation der C&D-Graduierung wäre ein interessanterer Ansatz für weiterführende Arbeiten.

Ein Graduierungssystem verbessert die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten jedoch nur, wenn es auch konsequent von allen angewendet wird. Hiervon ist die aktuelle Literatur zumindest in Sachen URS weit entfernt. Eine häufigere Verwendung des C&D-Systems oder einer auf URS angepassten Modifikation würde die Sachlage verbessern.

6.6 Ausblick

In Würdigung der dargelegten Problematiken erarbeiteten wir den vorgeschlagenen Aufbau einer idealen Studie zum Thema ureterorenoskopische Urolithiasistherapie.

- Prospektiv und randomisiert, mit zwei möglichst gleichen Patientengruppen bzgl. Komorbidität und Anzahl an imperativen und fakultativen Prestentingindikationen.
- Datenerfassung nach klar definierten Standards: Dokumentation der im weiteren definierten OP-Parameter (Konkrementparameter, Instrumentarium, OP-Zeit, Komplikationen, makroskopische Steinfreiheit) durch den Operateur direkt post OP.

- Präoperative Dual-source-dual-Energy-Computertomographie zur Konkrementidentifikation.
- Erfassung der Komorbiditäten nach ASA-Klassifikation.
- Erfassung von Gerinnungsaffektierender Medikation.
- Erfassung der Konkreme des gesamten Harntraktes, keine isolierte Untersuchung von Ureter oder Nierenbecken-Kelchsystem.
- Definierte Indikationsstellung des Prestentings mit imperativer und fakultativer Indikation sowie Dokumentation der Indikation (vgl. Kapitel 3.10).
- Definition Konkrementlage: Einteilung des Ureters in Drittel: Proximales Drittel (Nierenbecken bis oberes Ende Os Sacrum), mittleres Drittel (obere bis untere Kante Os Sacrum), distales Drittel (untere Kante Os Sacrum bis Harnblase).
- Definition Konkrementgröße: Vermessung nach Entfernung in toto, falls nicht möglich radiologische Vermessung, Dokumentation in Millimetern, auf null Dezimalen gerundet.
- Definition Konkrementanzahl: Zahl der in situ befindlichen Konkreme, numerische Dokumentation.
- Definition therapierte Seite: Rechts, links, beidseits.
- Definition Steinfreiheit: Die ableitenden Harnwege der behandelten Seite sind makroskopisch und radiologisch oder sonographisch steinfrei.
- Definition Komplikationen: Erfassung, Dokumentation und Wertung nach URS-modifizierter C&D-Klassifikation, Erfassungszeitraum: Beginn des ersten (zur Therapie der Konkrement-tragenden Harntraktseite) durchgeführten Eingriffs incl. Prestenting bis 30 Tage nach dem letzten (zur Therapie der Konkrement-tragenden Harntraktseite durchgeführten) Eingriff.
- Postoperative Laboranalyse der geborgenen Konkreme zur Ermittlung der Konkrementart.
- Definition Operationszeit: Schnitt-Naht-Zeit in Minuten, auf zwei Dezimalen gerundet.
- Definition Hospitalisationsdauer: Zeit von Aufnahme bis Entlassung in Tagen, auf eine Dezimale gerundet.
- Dokumentation von Art und Verwendungszweck der benutzen Instrumente.

Sollten alle aufgeführten Punkte konsequent umgesetzt werden, sollten sowohl die Probleme in der Erfassung und Dokumentation der Daten, als auch die Probleme bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Arbeit ausgeräumt sein. Insbesondere die klare Unterteilung der Indikation des Prestentings in imperativ und fakultativ ist essentiell für die Klärung der Frage, ob und in welchen Fällen das Prestenting einen Vorteil bringt. Dabei sollten in den beiden verglichenen Patientenpopulationen etwa gleich viele Patienten mit fakultativer und imperativer Prestenting-Indikation enthalten sein. Besonders die Fraktion der fakultativen Indikationen wird dann hoffentlich dazu beitragen, das seit Jahren existierende große Fragezeichen in den Guidelines zur Urolithiasis endgültig beseitigen.

7 Bibliographie

1. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AVJ, Moe OW, Sakhaee K (2004) The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international* 65:386-392
2. Ahallal Y, Khallouk A, El Fassi MJ, Farih MH (2010) Risk factor analysis and management of ureteral double-j stent complications. *Reviews in urology* 12:e147-151
3. Andreoni C, Afane J, Olweny E, Clayman RV (2001) Flexible ureteroscopic lithotripsy: first-line therapy for proximal ureteral and renal calculi in the morbidly obese and superobese patient. *Journal of endourology / Endourological Society* 15:493-498
4. Assimos D, Crisci A, Culkin D, Xue W, Roelofs A, Duvdevani M, et al. (2016) Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. *BJU international* 117:648-654
5. Bach D, Hesse A, Feuereisen B, Vahlensieck W, Joost J, Lehmann HD, et al. (1983) [Optimizing conservative urinary calculus expulsion]. *Fortschritte der Medizin* 101:337-342
6. Bachmann S, Mutig K, Bates J, Welker P, Geist B, Gross V, et al. (2005) Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 288:F559-F567
7. Baker PW, Rofe AM, Bais R (1996) Idiopathic calcium oxalate urolithiasis and endogenous oxalate production. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 33:39-82
8. Baumann JM (1998) Stone prevention: why so little progress? *Urological research* 26:77-81
9. Benken N. Ureteroskopie eines Regelversorgers im Vergleich zu den Literaturdaten der ESWL 1997-2003 und gemessen an den aktuellen Leitlinien der American Urological Association/European Association of Urology und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Berlin: Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin 2010
10. Bichler KH, Eipper E, Naber K (2003) [Infection-induced urinary stones]. *Der Urologe Ausg A* 42:47-55
11. Bongartz D, Schneider A, Hesse A (1999) Direct measurement of calcium oxalate nucleation with a laser probe. *Urological research* 27:135-140
12. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F (1993) Hot occupation and nephrolithiasis. *The Journal of urology* 150:1757-1760
13. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. (2002) Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. *New England Journal of Medicine* 346:77-84
14. Bourdouis A, Tanabalan C, Goyal A, Kachrilas S, Buchholz N, Masood J (2014) The Difficult Ureter: Stent and Come Back or Balloon Dilate and Proceed With Ureteroscopy? What Does the Evidence Say? *Urology* 83:1-3
15. Brandt B, Ostri P, Lange P, Kvist Kristensen J (1993) Painful caliceal calculi. The treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 27:75-76
16. Burgher A, Beman M, Holtzman JL, Monga M (2004) Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. *Journal of endourology / Endourological Society* 18:534-539
17. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 4. Philadelphia: Saunders Company 2002:3306-3319
18. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 3. Philadelphia: Saunders Company 1997:2755-2785
19. Cavildak IK, Nalbant I, Tuygun C, Ozturk U, Goksel Goktug HN, Bakirtas H, et al. (2016) Comparison of Flexible Ureterorenoscopy and Laparoscopic Ureterolithotomy Methods for Proximal Ureteric Stones Greater Than 10 mm. *Urology journal* 13:2484-2489
20. Cheng H, Chen BP-H, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P (2017) Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surgical infections* 18:722-735

21. Chu L, Farris CA, Corcoran AT, Averch TD (2011) Preoperative stent placement decreases cost of ureteroscopy. *Urology* 78:309-313
22. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM (1992) Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 111:518-526
23. Coe FL, Evan A, Worcester E (2005) Kidney stone disease. *Journal of Clinical Investigation* 115:2598-2608
24. Delepaul B, Lang H, Abram F, Saussine C, Jacqmin D (1997) [Ureteroscopy for ureteral calculi. 379 cases]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 7:600-603
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 240:205-213
26. Edin-Liljegren A, Rodin L, Grenabo L, Hedelin H (2001) The importance of glucose for the Escherichia coli mediated citrate depletion in synthetic and human urine. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 35:106-111
27. European Association of Urology (2017) Patienteninformation - Behandlung von Nieren- und Harnleitersteinen. 2017 July
28. Finkelstein V, Goldfarb D (2006) Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 174:1407-1409
29. Fisang C, Anding R, Muller SC, Latz S, Laube N (2015) Urolithiasis--an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Deutsches Arzteblatt international* 112:83-91
30. Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V (2006) Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *Journal of endourology / Endourological Society* 20:179-185
31. Göll A, van Ophoven A, Höfner K. Die primäre URS Goldstandard in der Therapie distaler Harnleitersteine. *Urologische Klinik Evangelisches Krankenhaus Oberhausen* 2008
32. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR (1992) Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney international* 41:149-154
33. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR (1990) Effect of urate on calcium oxalate crystallization in human urine: evidence for a promotory role of hyperuricosuria in urolithiasis. *Clinical science* 79:9-15
34. Haag P, Hanhart N, Müller M. *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen ;. 5. Auflage. Med. Verlag- und Informationsdienste* 2010/11:277
35. Herold G. *Innere Medizin. Cologne: Dr. med. Gerd Herold* 2016:920
36. Hesse A (2002a) [Urinary calculi. 1: Epidemiology, laboratory diagnosis, genetics and infections]. *Der Urologe Ausg A* 41:496-506; quiz 507-498
37. Hesse A (2002b) [Urinary calculi. 2: Metabolic defects, nutrition errors and metaphylaxis]. *Der Urologe Ausg A* 41:616-628; quiz 628-619
38. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P (2003) Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology* 44:709-713
39. Heuk FHW, Macherauch E. *Forschung mit Röntgenstrahlung, Bilanz eines Jahrhunderts (1895-1995). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag , Heuk FHW, Macherauch E* 1995:55-56
40. Hofmann R. *Endoskopische Urologie: Atlas und Lehrbuch. Heidelberg: Springer Medizin Verlag* 2005; Kapitel 159
41. Hubner W, Porpaczy P (1990) Treatment of caliceal calculi. *British journal of urology* 66:9-11
42. Jayant K, Agrawal R, Agrawal S (2014) Tamsulosin versus tamsulosin plus tadalafil as medical expulsive therapy for lower ureteric stones: A randomized controlled trial. *International Journal of Urology* 21:1012-1015
43. Jeromin L, Sosnowski M (1998) Ureteroscopy in the treatment of ureteral stones: over 10 years' experience. *European urology* 34:344-349

44. Jessen JP, Breda A, Brehmer M, Liatsikos EN, Millan Rodriguez F, Osther PJ, et al. (2016) International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy. *Journal of Endourology* 30:268-273
45. Kadner G, Stuhlinger H, Schwaibold H. Urolithiasis - Retrograde Steintherapie. Primäre Ureterorenoskopische Steinextraktion als Primärtherapie bei Harnleitersteinen: Erfolgsraten und Komplikationen. Tübingen: Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2011
46. Knoll T, Bach T, Humke U, Neisius A, Stein R, Schönthaler M, et al. S2k--Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. In: Urologen DGfUeVAHdAdD (Hrsg.). Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. 2015:98
47. Knoll T, Schubert A, Fahlenkamp D, Leusmann D, Wendt-Nordahl G, Schubert G (2011) Urolithiasis Through the Ages: Data on More Than 200,000 Urinary Stone Analyses. *The Journal of urology* 185:1304 - 1311
48. Konert J, Dietrich H. Illustrierte Geschichte der Urologie. Berlin Heidelberg New York: Springer 2003:179-180
49. Lang F, Greger R, Oberleithner H, Griss E, Lang K, Pastner D, et al. (1980) Renal handling of urate in healthy man in hyperuricaemia and renal insufficiency: circadian fluctuation, effect of water diuresis and of uricosuric agents. *European journal of clinical investigation* 10:285-292
50. Langen PH, Karypiadou M, Steffens J (2004) [Ureteroscopy under intravenous analgesia with remifentanyl]. *Der Urologe Ausg A* 43:689-697
51. Laube N, Berg W (2013) Praxisorientiertes Kompendium. *Uro-News* 17:47-49
52. Lifshitz DA, Lingeman JE (2002) Ureteroscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy. *Journal of endourology / Endourological Society* 16:19-22
53. Low RK, Moran ME, Anderson KR (1993) Ureteroscopic cytologic diagnosis of upper tract lesions. *Journal of endourology / Endourological Society* 7:311-314
54. Lumma PP, Schneider P, Strauss A, Plothe KD, Thelen P, Ringert RH, et al. (2013) Impact of ureteral stenting prior to ureterorenoscopy on stone-free rates and complications. *World journal of urology* 31:855-859
55. Maalouf NM, Sakhae K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY (2004) Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney international* 65:1422-1425
56. Mandel NS, Mandel GS (1989) Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *The Journal of urology* 142:1516-1521
57. Morse RM, Resnick MI (1991) Ureteral calculi: natural history and treatment in an era of advanced technology. *The Journal of urology* 145:263-265
58. Mueller J, Riechert-Muhe N, Schrader AJ, Leitenberger A, Steinestel J, Kuczyk MA, et al. (2014) [Influence of ureter stenting before ureterorenoscopic treatment of ureteral calculi]. *Der Urologe Ausg A* 53:1656-1660
59. Müller SC, Hofmann R, Köhrmann KU, Hesse A (2004) Epidemiologie, instrumentelle Therapie und Metaphylaxe des Harnsteinleidens. *Deutsches Ärzteblatt* 101
60. Nestler T, Nestler K, Neisius A, Isbarn H, Netsch C, Waldeck S, et al. (2018) Diagnostic accuracy of third-generation dual-source dual-energy CT: a prospective trial and protocol for clinical implementation. *World journal of urology*
61. Netsch C, Knipper S, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ (2012) Impact of preoperative ureteral stenting on stone-free rates of ureteroscopy for nephroureterolithiasis: a matched-paired analysis of 286 patients. *Urology* 80:1214-1219
62. Ngai H-Y, Salih HQ, Albeer A, Aghaways I, Buchholz N (2013) Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. *Arab journal of urology* 11:148-151
63. Noldus J (2002) Die Ureterorenoskopie (URS) beim Harnleiterstein. *Der Urologe B* 42:510-512
64. Nyhan W, O'Neill J, Jinnah H, Harris J. Lesch-Nyhan Syndrome. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (Hrsg.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2000
65. Pace KT, Tariq N, Dyer SJ, Weir MJ, RJ DAH (2001) Mechanical percussion, inversion and diuresis for residual lower pole fragments after shock wave lithotripsy: a prospective, single blind, randomized controlled trial. *The Journal of urology* 166:2065-2071

66. Pak CY, Adams-Huet B, Poindexter JR, Pearle MS, Peterson RD, Moe OW (2004) Rapid Communication: relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate. *Kidney international* 66:2032-2037
67. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD (2003) Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *The Journal of urology* 169:465-469
68. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE (2004) Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney international* 66:777-785
69. Pechère-Bertschi A, Stalder H (2003) Die Nierenkolik. *Primary Care* 3:607-612
70. Pillay SN, Asplin JR, Coe FL (1998) Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *The American journal of physiology* 275:F255-261
71. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. (2007) 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *European urology* 52:1610-1631
72. Reuter MA, Reuter HJ. *Geschichte Der Endoskopie: Handbuch Und Atlas*. Krämer 1998
73. Richard-Wolf-GmbH (2016) *Bildmaterial der Richard Wolf GmbH*.
74. Riedinger CB, Fantus RJ, Matulewicz RS, Wertz RP, Rodriguez JF, Smith ND (2018) The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. *Prostate cancer and prostatic diseases*
75. Rinnab LJ, Gschwend JE, Hautmann RE, Straub M (2004) [Rational diagnosis of urolithiasis in daily practice]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 129:2301-2304
76. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, Kavoussi LR, Moore RG (1998) Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *The Journal of urology* 159:723-726
77. Rubenstein RA, Zhao LC, Loeb S, Shore DM, Nadler RB (2007) Pretesting improves ureteroscopic stone-free rates. *Journal of endourology / Endourological Society* 21:1277-1280
78. Sakhaee K. Urinary pH as a Risk Factor for Stone Type. In: Evan AP, Lingeman JE, Williams JC (Hrsg.). *Melville, New York: American Institute of Physics* 2007:74-81
79. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY (2002) Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney international* 62:971-979
80. Schmucki O, Asper R, Zortea C (1984) [Stress and urolithiasis]. *Urologia internationalis* 39:159-164
81. Siener R (1998) Therapie des Kalziumoxalat- und Harnsäuresteinleidens: Ernährungsmedizinische Aspekte. *Dtsch Arztebl International* 95:2084-
82. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A (2004) The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obesity research* 12:106-113
83. Siener R, Hesse A (2003) Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *European journal of clinical nutrition* 57 Suppl 2:S47-51
84. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette JJ (2010a) The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *Journal of endourology / Endourological Society* 24:923-930
85. Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C (2010b) Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia* 82:56-63
86. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, et al. (2017) Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World journal of urology* 35:675-681
87. Strohmaier WL (2000) Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *European urology* 37:339-344
88. Sun X, Guan W, Liu H, Tang K, Yan L, Zhang Y, et al. (2018) Efficacy and safety of PDE5-Is and α -1 blockers for treating lower ureteric stones or LUTS: a meta-analysis of RCTs. *BMC Urology* 18:30
89. Tamm I, Horsfall FL (1952) A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses. *The Journal of Experimental Medicine* 95:71-97
90. Tanriverdi O, Silay MS, Kadihasanoglu M, Aydin M, Kendirci M, Miroglu C (2012) Revisiting the predictive factors for intra-operative complications of rigid ureteroscopy: a 15-year experience. *Urology journal* 9:457-464

91. Tiselius HG (2003) Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU international* 91:758-767
92. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E (2000) Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *European urology* 37:23-25
93. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis 2014. *European Association of Urology* 2014:34-35
94. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, C. S (2012) Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology* 2012:41
95. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. EAU Guidelines on Urolithiasis 2018. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.: *European Association of Urology* 2018 2018:9,14, 15,17,19, 20, 24, 28, 31, 32, 36
96. Vachon C, Defarges A, Brisson B, Nykamp S, Weese JS, Denstedt J, et al. (2017) Passive ureteral dilation and ureteroscopy after ureteral stent placement in five healthy Beagles. *American journal of veterinary research* 78:381-392
97. Wolff I, May M, Hoschke B, Gilfrich C, Peter J, Ecke T, et al. (2018) [Differences between the inpatient complication rate after ureterorenoscopy and the 30-day outcome reported by the patient - results of the German prospective BUSTER study]. *Aktuelle Urologie*

8 Danksagungen

Ich danke Herr Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Herr Dr. med. M. Janssen, F.E.B.U. aussprechen. Er hat mich auf dem Weg dieser Arbeit mit vorbildlichem Einsatz, viel Geduld und ausgesprochener Hilfsbereitschaft geleitet. Manch eine Hürde in der Entstehung dieser Arbeit konnte ich unter seiner Anleitung überwinden und habe dabei viel von Ihm lernen können.

Ich bin froh Seine Bekanntschaft gemacht zu haben und wünsche Ihm für seinen weiteren Werdegang alles Gute.

9 Anhang

1. Epidemiologie der Primärstichprobe (n=538) im Überblick

Tabelle zu Kapitel 5.1.1 (S.48): Epidemiologie der Primärstichprobe (n=538) im Überblick

Geschlechterverteilung				Altersverteilung	
		Anzahl	Prozent	Alter in Jahren	
Gültig	männlich	351	65,2	Mittelwert	54,59
	weiblich	187	34,8	Median	55,00
	Gesamt	538	100,0	Minimum	7
				Maximum	90

Seitenverteilung der Ureterorenoskopien				
		Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	rechts	189	35,1	46,3
	links	217	40,3	53,2
	beidseits	2	,4	,5
	Gesamt	408	75,8	100,0
Fehlend	System	130	24,2	
Gesamt		538	100,0	

Steinnachweis				
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Steinnachweis	392	72,9	72,9
	Kein Steinnachweis	111	20,6	20,6
	Unklare Datenlage	35	6,5	6,5
	Gesamt	538	100,0	100,0

2. Verteilung der Ureterorenoskopien der Primärstichprobe (n=538) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012

Tabellen zu Abbildung 15 (S. 49): Verteilung der Ureterorenoskopien der Primärstichprobe (n=538) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	2004	2	,4
	2005	41	7,6
	2006	71	13,2
	2007	59	11,0
	2008	59	11,0
	2009	39	7,2
	2010	101	18,8
	2011	82	15,2
	2012	84	15,6
	Gesamt	538	100,0

3. Verteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe (n=277) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012

Tabelle zu Abbildung 17 (S. 52): Verteilung der Ureterorenoskopien der Studien - Stichprobe (n=277) auf den untersuchten Zeitraum von 2004 – 2012.

Jahr	Anzahl	Prozent
2004	1	,4
2005	31	11,2
2006	39	14,1
2007	39	14,1
2008	27	9,7
2009	18	6,5
2010	55	19,9
2011	31	11,2
2012	36	13,0
Gesamt	277	100,0

4. Seitenverteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe.

Tabelle zu Abbildung 18 (S. 53): Seitenverteilung der Ureterorenoskopien der Studienstichprobe.

		Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	rechts	133	48,0	49,1
	links	137	49,5	50,6
	beidseits	1	,4	,4
	Gesamt	271	97,8	100,0
Fehlend	System	6	2,2	
Gesamt		277	100,0	

5. Postinterventionelle Steinfreiheitraten der Studienstichprobe nach Prestenting und nach primärer URS

Tabellen zu Abbildung 20 (S. 55): Postinterventionelle Steinfreiheitraten der Studienstichprobe nach Prestenting und nach primärer URS.

Kreuztabelle

			Steinfreiheit steinfrei	nicht steinfrei	Gesamt
Vorbehandlung	DJ	Anzahl	86 _a	22 _b	108
		Erwartete Anzahl	78,0	30,0	108,0
		% innerhalb von Vorbehandlung	79,6%	20,4%	100,0%
		% innerhalb von Steinfreiheit	43,0%	28,6%	39,0%
		% der Gesamtzahl	31,0%	7,9%	39,0%
	Primäre URS	Anzahl	114 _a	55 _b	169
		Erwartete Anzahl	122,0	47,0	169,0
		% innerhalb von Vorbehandlung	67,5%	32,5%	100,0%
		% innerhalb von Steinfreiheit	57,0%	71,4%	61,0%
		% der Gesamtzahl	41,2%	19,9%	61,0%
Gesamt	Anzahl	200	77	277	
	Erwartete Anzahl	200,0	77,0	277,0	
	% innerhalb von Vorbehandlung	72,2%	27,8%	100,0%	
	% innerhalb von Steinfreiheit	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	72,2%	27,8%	100,0%	

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von Postinterventionell steinfrei Ja/Nein Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,866 ^a	1	,027		
Kontinuitätskorrektur ^b	4,278	1	,039		
Likelihood-Quotient	5,000	1	,025		
Exakter Test nach Fisher				,029	,018
Zusammenhang linear mit-linear	4,848	1	,028		
Anzahl der gültigen Fälle	277				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 30,02.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,133	,027
	Cramer-V	,133	,027
Anzahl der gültigen Fälle		277	

Univariate Analyse

Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
DJ vs. Primäre URS	1 DJ	108
	2 Primäre URS	169

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: Steinfrei Ja/Nein

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	,977 ^a	1	,977	4,917	,027
Konstanter Term	421,482	1	421,482	2122,106	,000
DJ_vs_Primäre_URS	,977	1	,977	4,917	,027
Fehler	54,619	275	,199		
Gesamt	508,000	277			
Korrigierte Gesamtvariation	55,596	276			

a. R-Quadrat = ,018 (korrigiertes R-Quadrat = ,014)

6. Unterschied der Steinfreiheitsrate nach Konkrementgröße der Stichprobe

Tabellen zu Abbildung 21 (S. 56): Unterschied der Steinfreiheitsrate nach Konkrementgröße der Stichprobe.

Verarbeitete Fälle

	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Steinfrei Ja/Nein * KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK)	95	34,3%	182	65,7%	277	100,0%

Kreuztabelle

		KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK)			
		≤10mm	>10mm	Gesamt	
Steinfreiheit	steinfrei	Anzahl	55 _a	11 _a	66
		Erwartete Anzahl	54,2	11,8	66,0
		% innerhalb von Steinfreiheit	83,3%	16,7%	100,0%
		% innerhalb von KK-Größe	70,5%	64,7%	69,5%
		% der Gesamtzahl	57,9%	11,6%	69,5%
	nicht steinfrei	Anzahl	23 _a	6 _a	29
		Erwartete Anzahl	23,8	5,2	29,0
		% innerhalb von Steinfreiheit	79,3%	20,7%	100,0%
		% innerhalb von KK-Größe	29,5%	35,3%	30,5%
		% der Gesamtzahl	24,2%	6,3%	30,5%
Gesamt	Anzahl	78	17	95	
	Erwartete Anzahl	78,0	17,0	95,0	
	% innerhalb von Steinfreiheit	82,1%	17,9%	100,0%	
	% innerhalb von KK-Größe	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	82,1%	17,9%	100,0%	

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK) Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,222 ^a	1	,638		
Kontinuitätskorrektur ^b	,033	1	,857		
Likelihood-Quotient	,217	1	,641		
Exakter Test nach Fisher				,772	,419
Zusammenhang linear-mit-linear	,220	1	,639		
Anzahl der gültigen Fälle	95				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,19.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominal- maß	Phi	,048
	Cramer-V	,048
Anzahl der gültigen Fälle	95	

7. Art und Häufigkeit der Komplikationen der Studienstichprobe

Tabellen zu Abbildung 22 (S.58): Art und Häufigkeit der Komplikationen der Studienstichprobe.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Fieber/Nausea+Emesis (C&DII)	7	2,5	29,2	29,2
	Mukosaverletzung (C&DIIIa)	3	1,1	12,5	41,7
	Blutung (C&DIIIa)	5	1,8	20,8	62,5
	Perforation (C&DIIIa)	9	3,2	37,5	100,0
	Gesamt	24	8,7	100,0	
Fehlend	System	253	91,3		
Gesamt		277	100,0		

8. Vergleich der Komplikationsrate nach Prestenting und nach primärer URS

Tabellen zu Abbildung 23 (S.59): Vergleich der Komplikationsrate nach Prestenting und nach primärer URS.

Kreuztabelle

			Auftreten von Komplikationen		Gesamt
			Ja	Nein	
Vorbehandlung	DJ	Anzahl	10 _a	98 _a	108
		Erwartete Anzahl	9,4	98,6	108,0
		% innerhalb von Vorbehandlung	9,3%	90,7%	100,0%
		% innerhalb von Auftreten von Komplikationen	41,7%	38,7%	39,0%
		% der Gesamtzahl	3,6%	35,4%	39,0%
	Primäre URS	Anzahl	14 _a	155 _a	169
		Erwartete Anzahl	14,6	154,4	169,0
		% innerhalb von Vorbehandlung	8,3%	91,7%	100,0%
		% innerhalb von Auftreten von Komplikationen	58,3%	61,3%	61,0%
		% der Gesamtzahl	5,1%	56,0%	61,0%
Gesamt	Anzahl	24	253	277	
	Erwartete Anzahl	24,0	253,0	277,0	
	% innerhalb von Vorbehandlung	8,7%	91,3%	100,0%	
	% innerhalb von Auftreten von Komplikationen	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	8,7%	91,3%	100,0%	

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von Komplikationen_Ja_Nein Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,079 ^a	1	,778		
Kontinuitätskorrektur ^b	,004	1	,950		
Likelihood-Quotient	,079	1	,779		
Exakter Test nach Fisher				,828	,470
Zusammenhang linear mit-linear	,079	1	,779		
Anzahl der gültigen Fälle	277				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,36.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominal- maß	Phi	,017
	Cramer-V	,017
Anzahl der gültigen Fälle	277	

9. Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße

Tabellen zu Abbildung 24 (S.61): Unterschied der Komplikationsrate je nach Konkrementgröße.

Verarbeitete Fälle

	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Auftrete von Komplikationen * KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK)	95	34,3%	182	65,7%	277	100,0%

Kreuztabelle

		KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK)		Gesamt	
		≤10mm	>10mm		
Auftritte von Komplika- tionen	Ja	Anzahl	7 _a	3 _a	10
		Erwartete Anzahl	8,2	1,8	10,0
		% innerhalb von Auf- tritte von Komplika- tionen	70,0%	30,0%	100,0%
		% innerhalb von KK- Größe	9,0%	17,6%	10,5%
		% der Gesamtzahl	7,4%	3,2%	10,5%
	Nein	Anzahl	71 _a	14 _a	85
		Erwartete Anzahl	69,8	15,2	85,0
		% innerhalb von Auf- tritte von Komplika- tionen	83,5%	16,5%	100,0%
		% innerhalb von KK- Größe	91,0%	82,4%	89,5%
		% der Gesamtzahl	74,7%	14,7%	89,5%
Gesamt	Anzahl	78	17	95	
	Erwartete Anzahl	78,0	17,0	95,0	
	% innerhalb von Auf- tritte von Komplika- tionen	82,1%	17,9%	100,0%	
	% innerhalb von KK- Größe	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	82,1%	17,9%	100,0%	

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von KK-Größe (bei mehreren KK's größtes KK) Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signi- fikanz (2-sei- tig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,115 ^a	1	,291		
Kontinuitätskorrektur ^b	,384	1	,535		
Likelihood-Quotient	,987	1	,320		
Exakter Test nach Fisher				,378	,253
Zusammenhang linear- mit-linear	1,103	1	,294		
Anzahl der gültigen Fälle	95				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,79.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Sig- nifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	-,108	,291
	Cramer-V	,108	,291
Anzahl der gültigen Fälle		95	

10. Hospitalisationsdauer der Patienten der Studienstichprobe

Tabelle zu Abbildung 25 (S.62): Hospitalisationsdauer der Patienten der Stichprobe.

Dauer in Tagen	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
2	43	15,5	16,2
3	67	24,2	25,2
4	53	19,1	19,9
5	42	15,2	15,8
6	21	7,6	7,9
7	18	6,5	6,8
8	8	2,9	3,0
9	5	1,8	1,9
10	1	,4	,4
11	3	1,1	1,1
12	1	,4	,4
13	2	,7	,8
14	1	,4	,4
17	1	,4	,4
Gesamt	266	96,0	100,0
Fehlend	11	4,0	
Gesamt	277	100,0	

11. Hospitalisationsdauer der Patienten der Studienstichprobe

Tabelle zu Kapitel 5.4.1 (S.62): Vergleich der Hospitalisationsdauer nach URS mit Prestenting gegenüber einer primären URS.

Gesamt			Prestenting			Primäre URS		
N	Gültig	266	N	Gültig	103	N	Gültig	163
	Fehlend	11		Fehlend	5		Fehlend	6
Mittelwert		4,44	Mittelwert		4,46	Mittelwert		4,44
Median		4,00	Median		4,00	Median		4,00
Spannweite		15	Spannweite		15	Spannweite		12
Minimum		2	Minimum		2	Minimum		2
Maximum		17	Maximum		17	Maximum		14

12. Unterschied der Hospitalisationsdauer nach primärer URS gegen über der URS mit Prestenting

Tabellen zu Abbildung 26 (S.63): Vergleich der Hospitalisationsdauer nach URS mit Prestenting gegenüber einer primären URS.

Verarbeitete Fälle

	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Tage stationär (Incl. Aufnahme- und Entlass-Tag) * DJ vs Primäre URS	266	96,0%	11	4,0%	277	100,0%

Kreuztabelle

		Prestenting vs. Primäre URS		Gesamt	
		Prestenting	Primäre URS		
Tage stationär (Incl. Aufnahme- und Entlass-Tag)	2	Anzahl	20 _a	23 _a	43
		Erwartete Anzahl	16,7	26,3	43,0
		% innerhalb von Tage stationär	46,5%	53,5%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	19,4%	14,1%	16,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	8,6%	16,2%
3		Anzahl	31 _a	36 _a	67
		Erwartete Anzahl	25,9	41,1	67,0
		% innerhalb von Tage stationär	46,3%	53,7%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	30,1%	22,1%	25,2%
		% der Gesamtzahl	11,7%	13,5%	25,2%
4		Anzahl	18 _a	35 _a	53
		Erwartete Anzahl	20,5	32,5	53,0
		% innerhalb von Tage stationär	34,0%	66,0%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	17,5%	21,5%	19,9%
		% der Gesamtzahl	6,8%	13,2%	19,9%
5		Anzahl	9 _a	33 _b	42
		Erwartete Anzahl	16,3	25,7	42,0
		% innerhalb von Tage stationär	21,4%	78,6%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	8,7%	20,2%	15,8%
		% der Gesamtzahl	3,4%	12,4%	15,8%
6		Anzahl	9 _a	12 _a	21
		Erwartete Anzahl	8,1	12,9	21,0
		% innerhalb von Tage stationär	42,9%	57,1%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	8,7%	7,4%	7,9%
		% der Gesamtzahl	3,4%	4,5%	7,9%
7		Anzahl	5 _a	13 _a	18
		Erwartete Anzahl	7,0	11,0	18,0
		% innerhalb von Tage stationär	27,8%	72,2%	100,0%
		% innerhalb von DJ vs Primäre URS	4,9%	8,0%	6,8%
		% der Gesamtzahl	1,9%	4,9%	6,8%

8	Anzahl	2 _a	6 _a	8
	Erwartete Anzahl	3,1	4,9	8,0
	% innerhalb von Tage stationär	25,0%	75,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	1,9%	3,7%	3,0%
	% der Gesamtzahl	0,8%	2,3%	3,0%
9	Anzahl	2 _a	3 _a	5
	Erwartete Anzahl	1,9	3,1	5,0
	% innerhalb von Tage stationär	40,0%	60,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	1,9%	1,8%	1,9%
	% der Gesamtzahl	0,8%	1,1%	1,9%
10	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	Erwartete Anzahl	,4	,6	1,0
	% innerhalb von Tage stationär	100,0%	0,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	1,0%	0,0%	0,4%
	% der Gesamtzahl	0,4%	0,0%	0,4%
11	Anzahl	3 _a	0 _b	3
	Erwartete Anzahl	1,2	1,8	3,0
	% innerhalb von Tage stationär	100,0%	0,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	2,9%	0,0%	1,1%
	% der Gesamtzahl	1,1%	0,0%	1,1%
12	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	Erwartete Anzahl	,4	,6	1,0
	% innerhalb von Tage stationär	0,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	0,0%	0,6%	0,4%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,4%	0,4%
13	Anzahl	2 _a	0 _a	2
	Erwartete Anzahl	,8	1,2	2,0
	% innerhalb von Tage stationär	100,0%	0,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	1,9%	0,0%	0,8%
	% der Gesamtzahl	0,8%	0,0%	0,8%

14	Anzahl	0 _a	1 _a	1
	Erwartete Anzahl	,4	,6	1,0
	% innerhalb von Tage stationär	0,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	0,0%	0,6%	0,4%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,4%	0,4%
17	Anzahl	1 _a	0 _a	1
	Erwartete Anzahl	,4	,6	1,0
	% innerhalb von Tage stationär	100,0%	0,0%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	1,0%	0,0%	0,4%
	% der Gesamtzahl	0,4%	0,0%	0,4%
Gesamt	Anzahl	103	163	266
	Erwartete Anzahl	103,0	163,0	266,0
	% innerhalb von Tage stationär	38,7%	61,3%	100,0%
	% innerhalb von DJ vs Primäre URS	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	38,7%	61,3%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt eine Teilmenge von DJ vs Primäre URS Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	22,547 ^a	13	,047
Likelihood-Quotient	25,946	13	,017
Zusammenhang linear-mit-linear	,005	1	,943
Anzahl der gültigen Fälle	266		

a. 16 Zellen (57,1%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 39.

Univariate Analyse

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Tage stationär (Incl. Aufnahme- und Entlass-Tag)

DJ vs Primäre URS	Mittelwert	Standardabweichung	N
DJ	4,46	2,757	103
Primäre URS	4,44	1,972	163
Gesamt	4,44	2,303	266

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: Tage stationär (Incl. Aufnahme- und Entlass-Tag)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	,027 ^a	1	,027	,005	,943	,000
Konstanter Term	4990,358	1	4990,358	937,272	,000	,780
DJ_vs_Primäre_URS	,027	1	,027	,005	,943	,000
Fehler	1405,627	264	5,324			
Gesamt	6658,000	266				
Korrigierte Gesamtvariation	1405,654	265				

a. R-Quadrat = ,000 (korrigiertes R-Quadrat = -,004)

13. Unterschied der Operationszeit nach primärer URS und nach Pre- stenting

Tabellen zu Abbildung 28 (S.66): Operationszeiten der Patienten der Stichprobe nach primärer URS und nach Pre-
stenting.

Verarbeitete Fälle

	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Vorbehandlung * OP- Zeit	162	58,5%	115	41,5%	277	100,0%

Kreuztabelle

			OP-Zeit		Gesamt
			≤45 Min.	>45 Min.	
Vorbehandlung	DJ	Anzahl	33	19	52
		Erwartete Anzahl	32,7	19,3	52,0
		% innerhalb von Vorbe- handlung	63,5%	36,5%	100,0%
		% innerhalb von OP-Zeit	32,4%	31,7%	32,1%
		% der Gesamtzahl	20,4%	11,7%	32,1%
	Primäre URS	Anzahl	69	41	110
		Erwartete Anzahl	69,3	40,7	110,0
		% innerhalb von Vorbe- handlung	62,7%	37,3%	100,0%
		% innerhalb von OP-Zeit	67,6%	68,3%	67,9%
		% der Gesamtzahl	42,6%	25,3%	67,9%
Gesamt	Anzahl	102	60	162	
	Erwartete Anzahl	102,0	60,0	162,0	
	% innerhalb von Vorbe- handlung	63,0%	37,0%	100,0%	
	% innerhalb von OP-Zeit	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	63,0%	37,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signi- fikanz (2-sei- tig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,008 ^a	1	,928		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,008	1	,928		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,536
Zusammenhang linear- mit-linear	,008	1	,928		
Anzahl der gültigen Fälle	162				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 19,26.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

14. Zusammenhang zwischen Op-Zeit und Komplikationen

Tabellen zu Abbildung 29 (S.67): Unterschied der Komplikationsrate je nach OP-Zeit.
Verarbeitete Fälle

	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Auftrete von Komplikationen * OP-Zeit größer 45 Min	162	58,5%	115	41,5%	277	100,0%

Kreuztabelle

		OP-Zeit		Gesamt	
		≤45 Min.	>45 Min.		
Auftrete von Komplikationen	Ja	Anzahl	9	6	15
		Erwartete Anzahl	9,4	5,6	15,0
		% innerhalb von Auftrete von Komplikationen	60,0%	40,0%	100,0%
		% innerhalb von OP-Zeit	8,8%	10,0%	9,3%
		% der Gesamtzahl	5,6%	3,7%	9,3%
	Nein	Anzahl	93	54	147
		Erwartete Anzahl	92,6	54,4	147,0
		% innerhalb von Auftrete von Komplikationen	63,3%	36,7%	100,0%
		% innerhalb von OP-Zeit	91,2%	90,0%	90,7%
		% der Gesamtzahl	57,4%	33,3%	90,7%
Gesamt	Anzahl	102	60	162	
	Erwartete Anzahl	102,0	60,0	162,0	
	% innerhalb von Auftrete von Komplikationen	63,0%	37,0%	100,0%	
	% innerhalb von OP-Zeit	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	63,0%	37,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,062 ^a	1	,803		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,062	1	,804		
Exakter Test nach Fisher				,786	,504
Zusammenhang linear mit-linear	,062	1	,804		
Anzahl der gültigen Fälle	162				

a. 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,56.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet