

# Retrograd intrarenal stenkirurgi

## - herunder metoder til at nedsætte trykket i nyrepelvis

Helene Jung M.D., Poul Frimodt-Møller M.D., Bettina Nørby M.D., PhD,  
Professor Palle S. Oster M.D., PhD

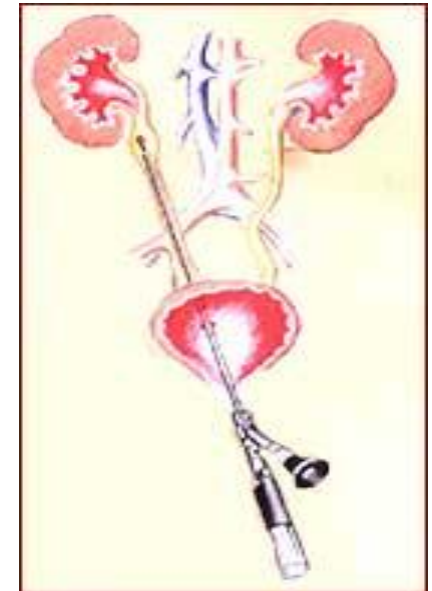
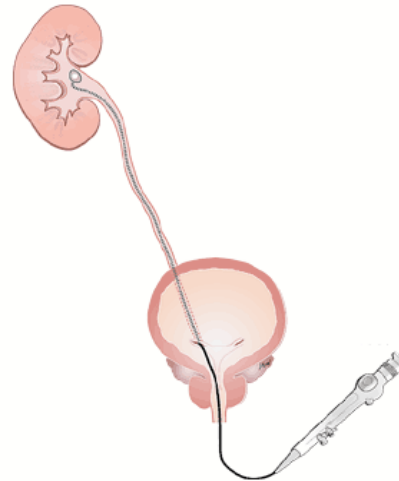
*Urologisk afdeling  
Fredericia & Kolding Sygehuse*

*Hovedvejleder: Professor J.C. Djurhuus M.D., Dr. Med.  
Klinisk Institut  
Aarhus Universitet, Skejby Sygehus*



# Ureteroskopisk endoskopi

- **Fleksibelt ureteroskop:**
  - 270 graders defleksion
  - calyces
  - nyrepelvis
  - proksimale ureter
- **Semirigidt ureteroskop:**
  - større arbejdskanal
  - mulighed for samtidig brug af laser og dormia
  - ureter
  - nyrepelvis



# Fakta om ureteroskopi (URS)

- Frekvens af **alvorlige** komplikationer:  
3,2 – 9,8% (1, 2, 3)
- Samlet komplikationsrate i større URS-serier (n=180-2700):  
15,1% (1)  
22,1% (2)  
15,1% (3)
- **Alvorlige komplikationer**  
Ureterlæsion  
Ureteravulsion  
Transfusionskrævende blødning  
Urosepsis
- **Mindre alvorlige komplikationer**  
Manglende adgang til ureter/ nyre pga. snævre forhold  
Ikke-transfusionskrævende blødninger  
Slimhindelæsioner  
UVI  
Andre infektioner  
Indlæggelseskrævende smerter

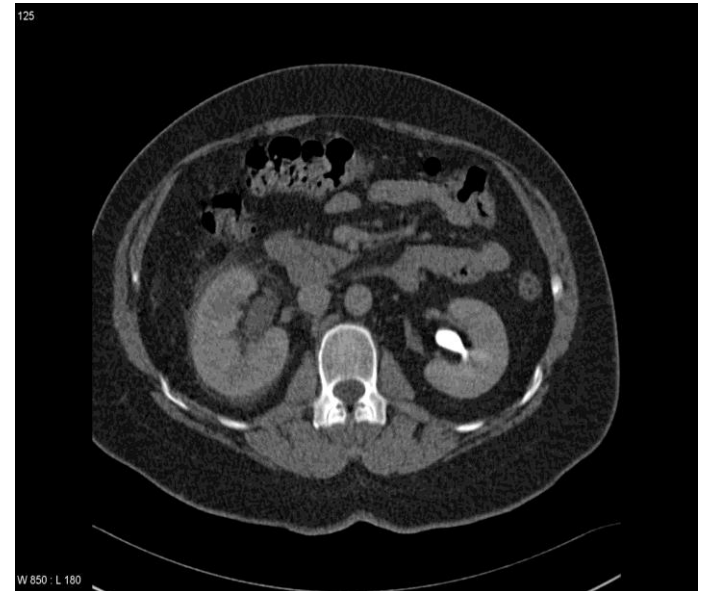
(1) Hollenbeck BK, Schuster TG, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Comparison of outcomes of ureteroscopy for ureteral calculi located above and below the pelvic brim. *Urology* 2001; 58 (3):351-356

(2) Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol* 2001; 166 (2):538-540

(3) Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* 2006; 20 (3):179-185

# Årsag til komplikationer?

- Normaltryk nyrepelvis: 0- 10 mm Hg
- Tryk under URS: 3-400 mm Hg
- Øget risiko for "backflow" til blodbane og lymfebaner
- Øget tryk på nyreparenkym og nedsat renalt blodflow
- En snæver ureter kan forhindre ureteroskopets passage




**Ekstravasation og intrarenalt ødem efter URS**

*Djurhuus J C (1980) Aspects of Renal Pelvic Function, Borns Bogtryk, Copenhagen 1980, Thesis*

*Thomsen H S. Pyelorenal backflow. Clinical and experimental investigations. Radiologic, nuclear, medical and pathoanatomic studies. Dan Med Bull 1984; 31 (6):438-457*

*Wilson W T, Preminger G M: Intrarenal pressures generated during flexible deflectable ureterorenoscopy. J Endourol 1990; 4:2; 135-42*

# Er højt pelvistryk farligt?

- Øget interesse for at påvirke øvre urinvejes aktivitet farmakologisk
- Urosepsis og post-operative infektioner forekommer relativt hyppigt på trods af profylaktisk antibiotika
- Studier på grise: Øget pelvistryk 
  - » nefropati
  - » renal ardannelse
  - » abscesdannelse
  - » nyrefunktionsnedsættelse
  - » calyx-ruptur
  - » inflammatoriske forandringer

*Boddy Su-Anna, Nimmon CC, Jones S, Ramsay JWA, Britton KE, Levison DA, Whitfield HN. Irrigation and Acute Ureteric Dilatation - as for Ureterscopy. Br J Urol 1989; 63:11-13*

*Schwalb D M, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. J Urol 1993; 149 (6):1576-1585*

*Lim D J, Shattuck M C, Cook W A. Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma following flexible ureterorenoscopy. J Urol 1993; 149 (1):109-111*

# Kan man relaxere ureter under URS - og dermed sænke det intrarenale tryk?

- Isoprenalin (ISO) kan – på grise<sup>1</sup>
- Uselektiv  $\beta$ -agonist
- Virker afslappende på ureters glatte muskulatur
- Ikke tidligere afprøvet humant i urinvejene



<sup>1</sup>Jakobsen JS; Holst U; Jakobsen P; Walter S; Mortensen J: Local and systemic effects of endoluminal pelvic perfusion of isoproterenol: a dose response investigation in pigs. *J Urol* 2007(177):1934-38

# Studie design

- 1: Eksperimentel undersøgelse på grise
- 2: Safety studie på patienter (fase II)
- 3: Randomiseret, kontrolleret studie på patienter (fase III)

## End points:

- Systemiske bivirkninger til endoluminal administration af ISO
- Intrarenalt tryk under endoluminal administration af ISO

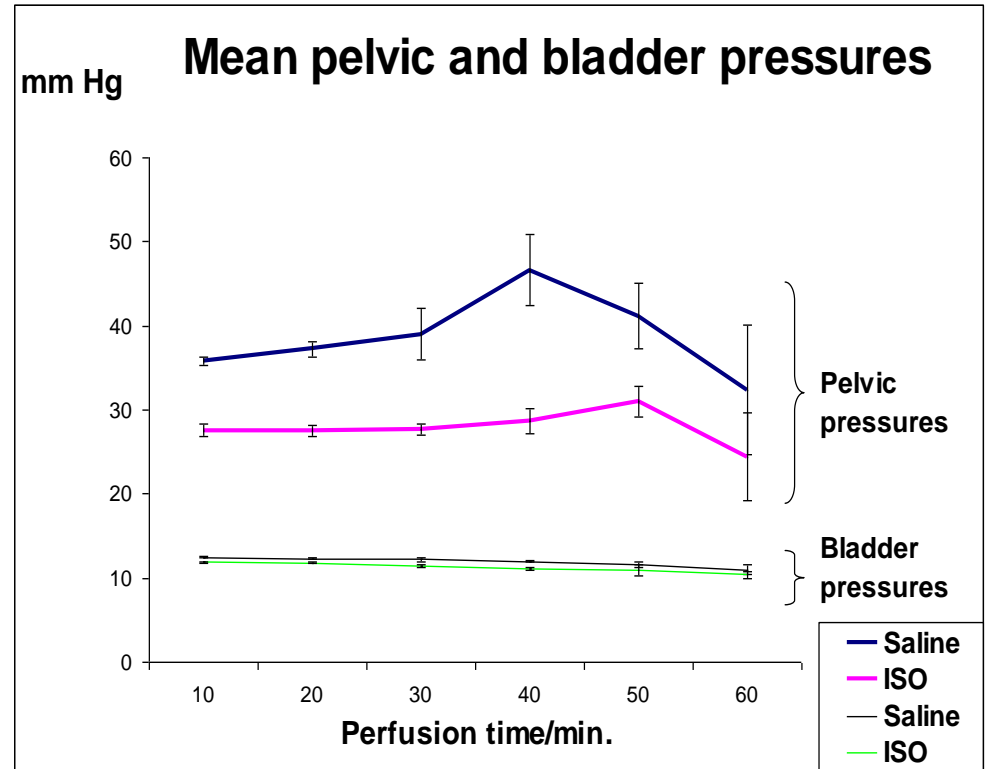


# Metode

- Retrogradt indsat trykkateter beliggende i nyrepelvis
- Standardiserede måleperioder under fleksibel ureteroskopi
- Perfusionshastighed: 8 ml/min
- Kontrol: Skylning med saltvand 8 ml/min
- Humane studier: Internationale ICH-GCP guidelines fulgt
- Registrering af puls og blodtryk
- Blodprøver udtaget til bestemmelse af p-ISO

# Dyreeksperimentelt studie

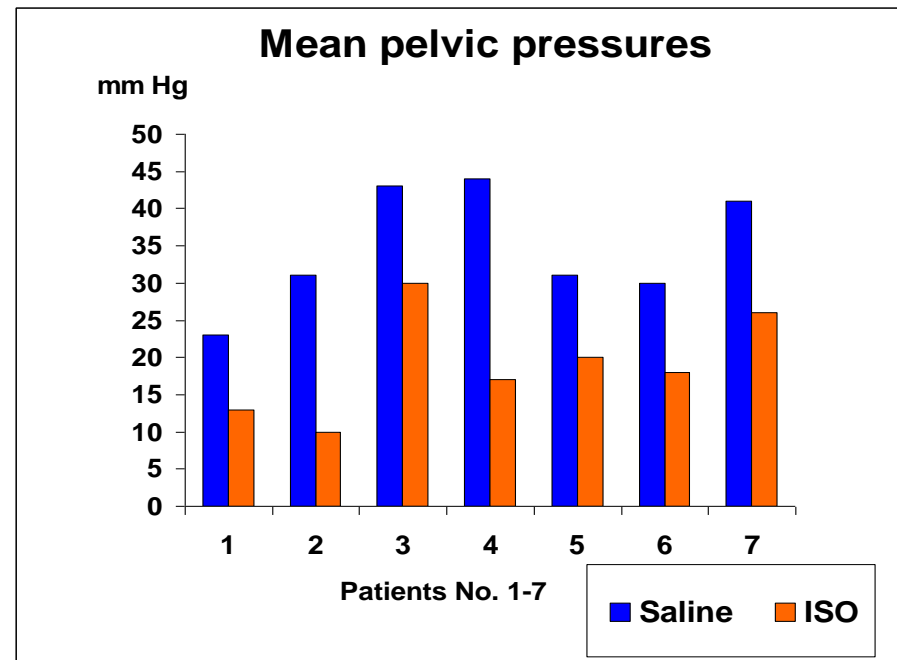
- **Baseline pelvistryk:**  
NaCl: 14 ( $\pm 3.6$ ) mmHg  
ISO: 12 ( $\pm 2.3$ ) mm Hg  
(n.s.)
  - **Øgning af pelvistryk som følge af skylning 8 ml/min:**  
NaCl: 38 ( $\pm 3$ ) mm Hg  
ISO: 26 ( $\pm 2$ ) mm Hg
- ISO reducerede pelvistrykket med 42 %**  
( $p < 0,001$ )



Jung HU, Jakobsen JS, Mortensen J, Osther PJ, Djurhuus JC: Irrigation with isoproterenol diminishes increases in pelvic pressure without side-effects during ureterorenoscopy: a randomized controlled study in a porcine model. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(1):7-11

# Pelvistryk (PP) fase II

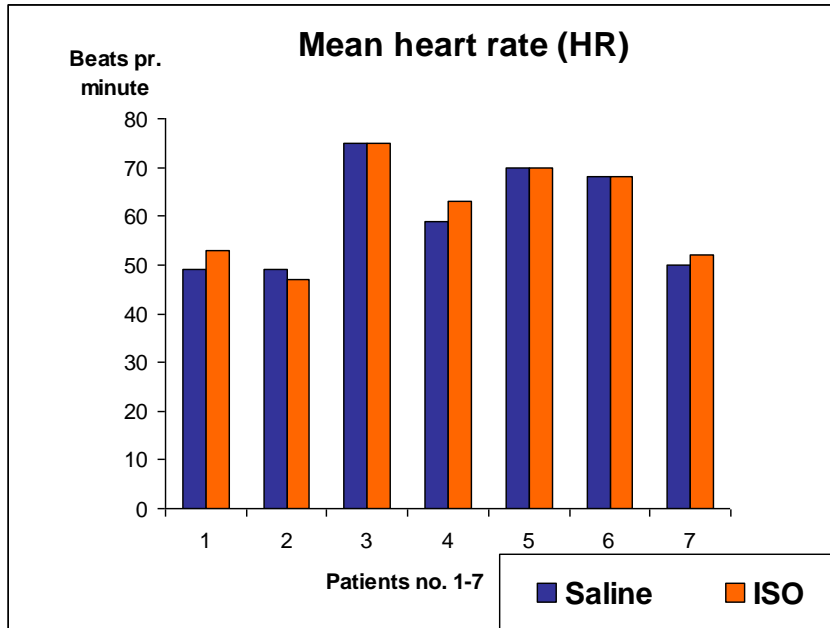
- Gennemsnitligt baseline PP:  
13 ( 6) mm Hg
- Gennemsnitligt PP under skylning med **saltvand**:  
35 ( 3) mm Hg
- Gennemsnitligt PP under skylning med **ISO**:  
19( 3) mm Hg
- **p= 0.0006**



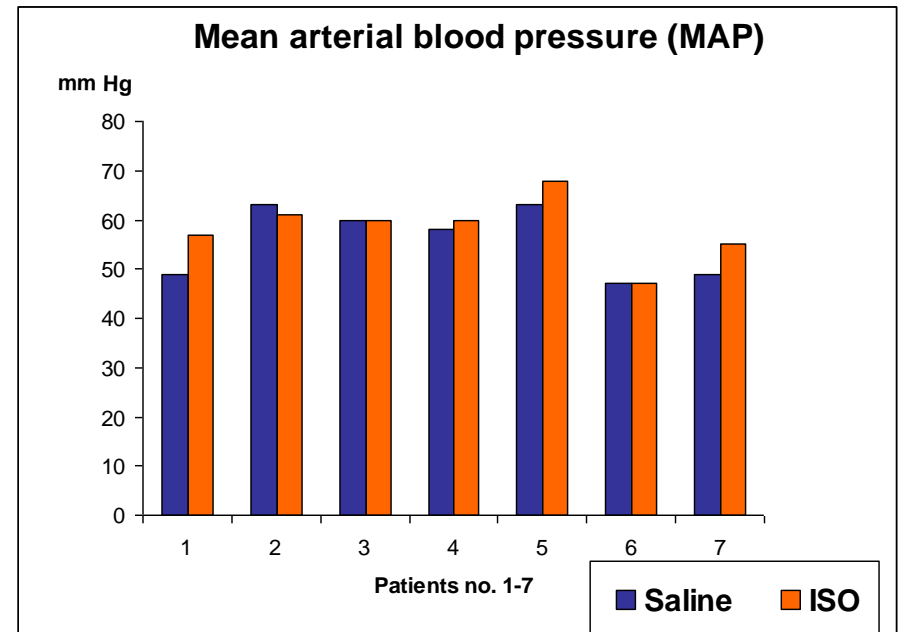
Jung HU, Jakobsen JS, Frimodt-Moeller PC, Osther PJ: Irrigation with isoproterenol during ureterorenoscopy causes no systemic side-effects. *Scand J Urol Nephrol*, 2008;42:158-63.

# Bivirkninger fase II

HR;  $p= 0.13$



MAP;  $p= 0.23$



Jung HU, Jakobsen JS, Frimodt-Moeller PC, Osther PJ: Irrigation with isoproterenol during ureterorenoscopy causes no systemic side-effects. *Scand J Urol Nephrol*, 2008;42:158-63.

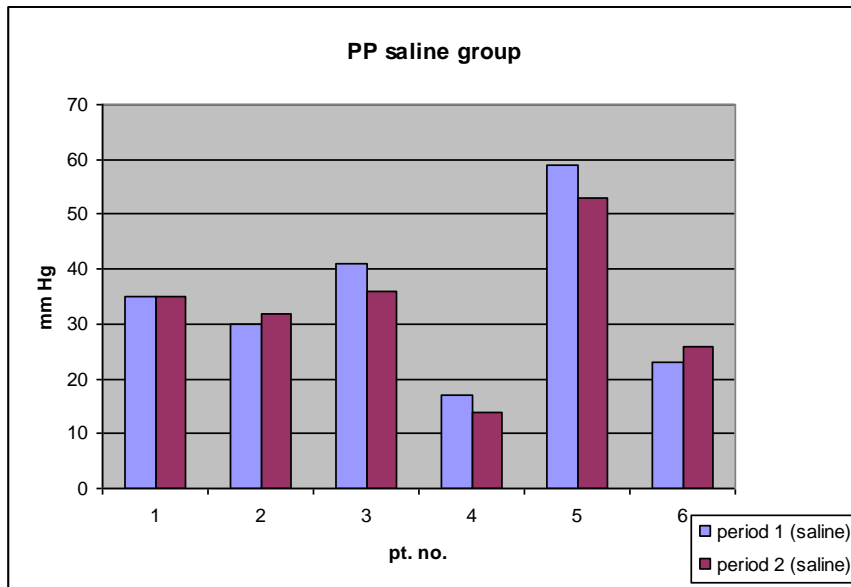
# Konklusion dyreeksperimentelt og fase II studier

- ISO 0,1 µg/ ml  ingen systemiske bivirkninger
- Ingen systemisk absorption
- ISO nedsætter angiveligt nyrepelvisstrykket

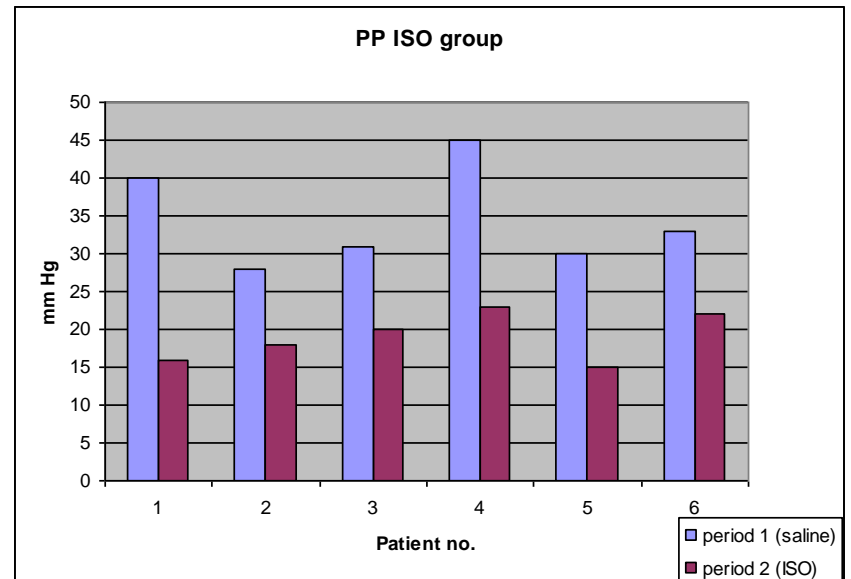
# Resultater fase III

## Pelvistryk

### NaCl



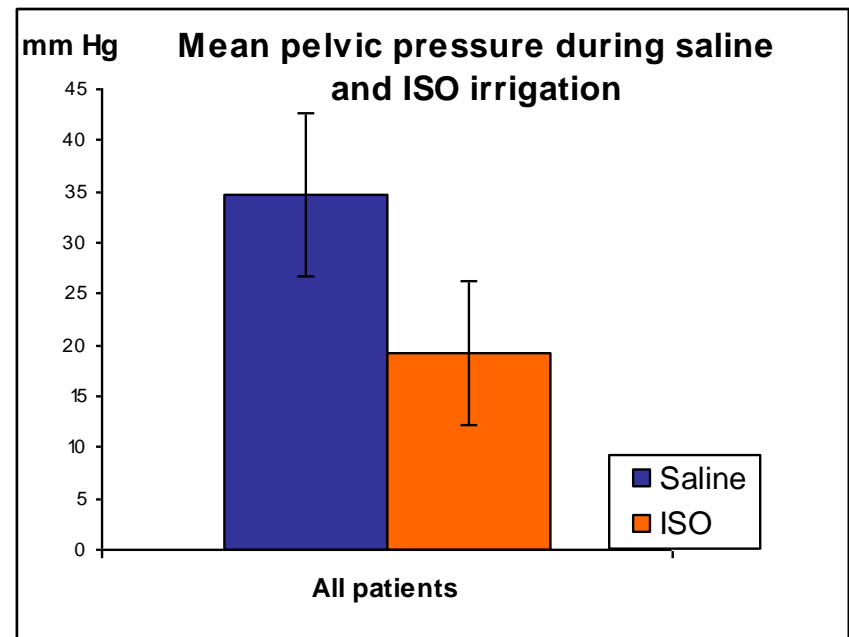
### ISO



Jung H, Nørby B, Frimodt-Møller PC, Osther PJ: Endoluminal Isoproterenol Irrigation Decreases Renal Pelvic Pressure During Flexible Ureterorenoscopy: A Clinical Randomized, Controlled Study. *Eur Urol.* 2008 Apr 3. [Epub ahead of print]

# Resultater fase III (randomiseret studie)

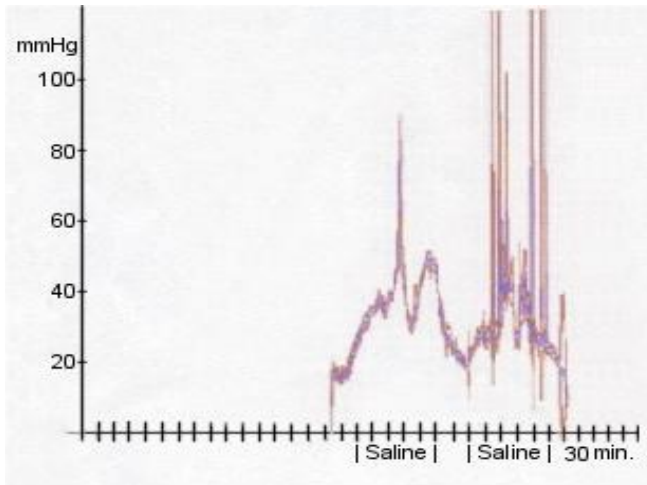
- ISO reducerede pelvis-trykket signifikant ( $p= 0.029$ )
- Ingen bivirkninger



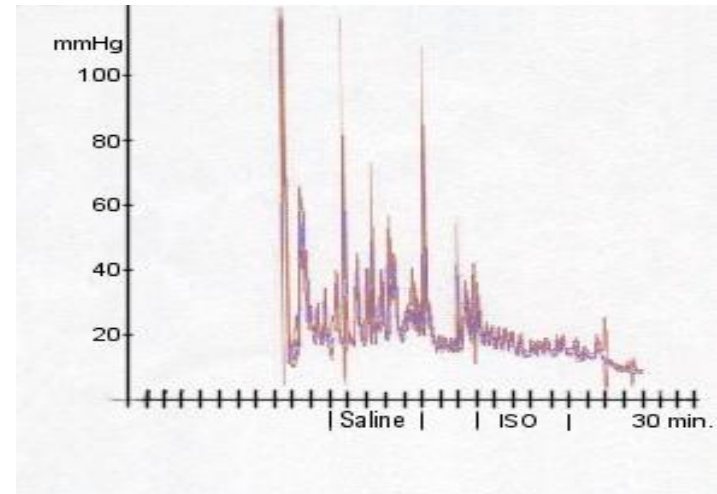
Jung H, Nørby B, Frimodt-Møller PC, Osther PJ: Endoluminal Isoproterenol Irrigation Decreases Renal Pelvic Pressure During Flexible Ureterorenoscopy: A Clinical Randomized, Controlled Study. *Eur Urol.* 2008 Apr 3. [Epub ahead of print]

# Pelvistryk

## NaCl



## ISO



*Jung H, Nørby B, Frimodt-Møller PC, Osther PJ: Endoluminal Isoproterenol Irrigation Decreases Renal Pelvic Pressure During Flexible Ureterorenoscopy: A Clinical Randomized, Controlled Study. Eur Urol. 2008 Apr 3. [Epub ahead of print]*

# Konklusion

- ISO nedsætter pelvis-trykket under URS
- Ingen bivirkninger
- Effekten antages at skyldes dels  $\beta$ -adrenergt medieret relaksation af ureter, dels myogen inhibering af renale pacemakerceller



# Perspektiver

- ISO potentielt adjuvans før og under URS
- Reduktion af URS komplikationsfrekvens?
- Fremtidige studier:
  - fordele ved nedsat pelvistryk
  - relation mellem pelvistryk, ekspositionstid og URS komplikationer

Tak for opmærksomheden

