

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. S. Michel

Etablierte und neue Risikofaktoren für perioperative Komplikationen nach
offener radikaler Zystektomie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Mona Siebenborn

aus
Essen
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Philipp Erben

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 Thematische Einführung des Harnblasenkarzinoms	4
1.2 Histologie und Epidemiologie	4
1.3 Ätiopathogenese.....	5
1.4 Klinik.....	6
1.5 Diagnostik und Tumorklassifikation	7
1.5.1 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms.....	7
1.5.2 Tumorklassifikation	9
1.6 Therapie und Prognose	11
1.6.1 Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	11
1.6.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	12
1.6.3 Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms.....	14
1.6.4 Prognose	15
1.7 Ergebnisse der radikalen Zystektomie.....	15
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	18
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Untersuchungszeitraum und Patientenerfassung.....	20
2.2 Detaillierte Operationsbeschreibung der radikalen Zystektomie und Harnableitung.....	20
2.3 Durchführung der Untersuchung	23
2.3.1 Datenquellen der erfassten Studienpopulation	23
2.3.2 Erfasste Daten	24
2.3.3 Endpunkte	25
2.4 Mathematisch-statistisches Prüfverfahren.....	26

3	ERGEBNISSE	27
3.1	Deskriptive Daten	27
3.1.1	Präoperative Patientendaten	27
3.1.2	Tumorklassifikationen und Primarius	29
3.1.3	Operation	32
3.1.4	Follow-up und postoperativer Verlauf	34
3.1.5	Labor	39
3.2	Identifikation perioperativer Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und Notwendigkeit einer Transfusion	40
3.2.1	Abhängige und unabhängige Variablen	40
3.2.2	Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen aller Schweregrade bis 30 Tage	42
3.2.3	Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen aller Schweregrade bis 90 Tage	43
3.2.4	Identifikation von Risikofaktoren für perioperative Transfusionen	44
3.2.5	Identifikation von Risikofaktoren für einen Progress nach radikaler Zystektomie	45
4	DISKUSSION	46
4.1	Integration der Ergebnisse vor dem Hintergrund des bisherigen Stands der Wissenschaft	46
4.1.1	Absolute Komplikationsrate	46
4.1.2	Komplikationsschwere	50
4.1.3	Einflussfaktoren Komplikationsrate	53
4.1.4	Transfusionen	64
4.1.5	Progress	67
4.2	Methodische Schwierigkeiten und Limitationen	73
4.3	Ausblick für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten	74
5	ZUSAMMENFASSUNG	77
6	LITERATURVERZEICHNIS	79
7	TABELLARISCHER ANHANG	94
8	LEBENS LAUF	95
9	DANKSAGUNG	96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCI	Age-adjusted Charlson Comorbidity Index
ASA-Risikoklassifikation	American Society of Anesthesiologists-Risikoklassifikation
ASA-Score	Zahlenwert der ASA-Risikoklassifikation
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer-specific survival
CT	Computertomographie
d	Tag(e)
DSS	Disease-specific survival
HR	Hazard Ratio
min	Minute(n)
ml	Milliliter
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
OR	Odds Ratio
p	p-Wert; Irrtumswahrscheinlichkeit
PCT	Procalcitonin
RARC	Robot-assisted radical cystectomy
RFS	Recurrence-free survival
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
95 %CI	95 %-Konfidenzintervall

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anzahl der Operationen pro Altersgruppe	27
Abbildung 2: Anzahl der Patienten pro BMI-Gruppe.....	28
Abbildung 3: Anzahl der Patienten pro ASA-Klassifikation	28
Abbildung 4: Anzahl der Patienten pro ACCI Wert	29
Abbildung 5: Anzahl der radikalen Zystektomien am Universitätsklinikum Mannheim pro angegebenem Jahr.....	32
Abbildung 6: Anzahl der Patienten pro Art der Harnableitung	33
Abbildung 7: Anzahl der Patienten pro intraoperativer Transfusionsrate.....	35
Abbildung 8: Anzahl der Patienten pro postoperativer Transfusionsrate	35
Abbildung 9: Anzahl der Patienten pro summativer Transfusionsrate	35
Abbildung 10: Anzahl der Patienten pro Clavien-Klassifikation 30 Tage postoperativ	36
Abbildung 11: Anzahl der Patienten pro Clavien-Klassifikation 90 Tage postoperativ	37
Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit und ohne Progress.....	39

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase, frei nach (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).....	10
Tabelle 2: Erfasste Patientendaten pro Kategorie	24
Tabelle 3: Anzahl der Patienten pro Tumorklassifikation und Primarius	31
Tabelle 4: Anzahl der Patienten pro Operationsdauer-Intervall in Minuten.....	33
Tabelle 5: Anzahl der Pateinten pro intraoperativem Blutverlust-Intervall in Milliliter	34
Tabelle 6: Art und Häufigkeiten der Komplikationen bei Einstufung Clavien $\geq 3a$	38
Tabelle 7: Anzahl der ermittelten Fälle, Median und Range ausgewählter Laborparameter	40
Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse: Komplikationen bis 30 Tage postoperativ	42
Tabelle 9: Uni- und multivariate Analyse: Komplikationen bis 90 Tage postoperativ	43
Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse: Transfusionen.....	44
Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse: Progress	45

1 EINLEITUNG

1.1 Thematische Einführung des Harnblasenkarzinoms

Die radikale Zystektomie stellt die größte und gleichzeitig technisch anspruchsvollste Operation der Urologie dar (Hautmann, 2014).

Präoperative Angst ist ein weit verbreitetes Phänomen vor chirurgischen Eingriffen. Diese Angst, ihre Folgen und die Suche nach einer angemessenen Vorgehensweise werden bis heute in vielen Studien kontrovers diskutiert (Badner et al., 1990; Gonzalez-Lemonnier et al., 2010; Jlala et al., 2010; Johnston and Carpenter, 1980; Klos, 2016; Wetsch et al., 2009).

Palapattu et al. untersuchten die Prävalenz psychischer Belastung bei Patienten mit diagnostiziertem Blasenkarzinom vor und nach der operativen Versorgung mittels radikaler Zystektomie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein Großteil dieser Patienten sowohl präoperativ (45 %), als auch vier Wochen postoperativ (34 %) psychisch belastet sind (Palapattu et al., 2004).

Vor elektiven Eingriffen scheinen dabei die Sorge um die Familie und die Angst vor möglichen Komplikationen die häufigsten Bedenken zu sein (Jawaid et al., 2007).

Dabei beeinflusst die Angst vor Komplikationen die Bewältigungskompetenz und Lebensqualität der Patienten negativ. Dieser Angst steht im Falle der radikalen Zystektomie jedoch eine reale, hohe Rate an Komplikationen gegenüber, die mit bis zu 58 % beziffert wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Diese Arbeit wird sich daher mit der radikalen Zystektomie beschäftigen und untersuchen, welche Faktoren die perioperative Komplikationsrate sowie -schwere beeinflussen und als mögliche Prognosefaktoren verwendet werden können.

1.2 Histologie und Epidemiologie

Das Robert-Koch-Institut prognostizierte für das Jahr 2020 17300 Neuerkrankungen an invasivem Harnblasenkarzinom in Deutschland, wobei sich diese mit 12800 Fällen

auf die Männer und 4500 Fällen auf die Frauen aufteilen (Koch-Institut and e.V., 2019).

Das Harnblasenkarzinom ist die vierthäufigste Krebsneuerkrankung des Mannes, bei den Frauen belegt er Position vierzehn.

Die Erkrankungsrate steigt mit zunehmendem Alter stetig an, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 74 Jahren (Männer) beziehungsweise 77 Jahren (Frauen) liegt. Die altersabhängige Zunahme der Harnblasenkarzinominzidenz ist bei Männern stärker als bei Frauen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Hautmann, 2014; Koch-Institut and e.V., 2019). Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt etwa 1:2,5 (Jokisch et al., 2015; Koch-Institut, 2017; Koch-Institut and e.V., 2019; Schmelz et al., 2014).

Etwa 90 % der Harnblasenkarzinome gehen vom Urothel aus, weitere 5 % vom Plattenepithel. Adenokarzinome stellen bis zu 2 % der Fälle. Den Rest bilden Sarkome, kleinzellige Karzinome und andere seltene Formen (Schmelz et al., 2014). Zum Diagnosezeitpunkt weisen 75-85 % der Patienten einen nicht-muskelinvasiven, die restlichen 15-25 % einen muskelinvasiven Tumor auf (Schmelz et al., 2014).

1.3 Ätiopathogenese

Das Harnblasenkarzinom kann zwar in jedem Alter auftreten, aber ist doch vor allem eine Erkrankung des älteren Menschen, da mit zunehmendem Alter die Erkrankungsrate stetig ansteigt. Die demographische Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland führt zu einem steigenden Anteil der älteren Bevölkerung und somit zu einer Zunahme der Erkrankungsfälle insgesamt (Hautmann, 2014; Koch-Institut and e.V., 2019).

Zudem handelt es sich um einen in erster Linie karzinogen gesteuerten Tumor. Einige dieser Karzinogene sind bekannt. So können bestimmte aromatische Amine, wie zum Beispiel 2-Naphtylamin, Harnblasenkarzinome auslösen. Ein validierter Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms stellt der Nikotinabusus dar, wobei er als wohl bedeutendster Faktor angesehen werden kann. Mit zunehmender Dauer des Konsums und Anzahl der Zigaretten steigt das Risiko. Ein Beenden des Zigarettenkonsums verhindert ein weiteres Ansteigen des Risikos (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2012;

Jokisch et al., 2015; Koch-Institut and e.V., 2019). Das Rauchen erhöht das Risiko der Karzinomentwicklung um das bis zu 6-fache (Hautmann, 2014; Schmelz et al., 2014).

Betrachtet man die bereits diagnostizierten Blasenkarzinome kann bei über 30 % eine Verbindung zum Nikotinabusus hergestellt werden (Hautmann, 2014).

Desweiteren wird angenommen, dass das Rauchen die Prognose der Patienten negativ beeinflusst (Schmelz et al., 2014).

Es zeigt sich zudem eine familiäre Häufung beim Harnblasenkarzinom. Ein Erklärungsansatz hierfür liegt in genetischen Faktoren, welche die Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen beeinflussen (Koch-Institut, 2017; Koch-Institut and e.V., 2019). Für eine allgemein gültige Aussage außerhalb besonderer genetischer Syndrome ist jedoch die Datenlage nicht ausreichend (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

1.4 Klinik

Ein Leitsymptom bei Harnblasenkarzinom-Patienten ist die schmerzlose Makrohämaturie, die bei 68-97,5 % aller Patienten vorhanden ist. Jones et al. ermittelten einen positiven prädiktiven Wert von 8 % bei Männern und 3,7 % bei Frauen, dass ein Harnblasenkarzinom bei vorhandener Makrohämaturie vorliegt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Jones et al., 2007).

Zwischen dem Ausmaß der Hämaturie und dem Schweregrad der Tumorerkrankung besteht jedoch kein Zusammenhang (Hautmann, 2014).

Weitere klinische Zeichen können unspezifische Reizsymptome sein. Dazu gehören die Dysurie und Drangsymptomatik sowie die Pollakisurie. Als Ursache dieser irritativen Symptomatik lässt sich in circa 40 % der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion finden. Andere Ursachen können eine Obstruktion des Blasenhalses durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Algesie, unspezifische Entzündungen z. B. durch Tumornekrosen, Carcinoma in situ sowie eine verringerte Blasenkapazität sein (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Farrow et al., 1977).

Darüber hinaus können abdominelle Beschwerden und Obstipation, eine Erhöhung der Entzündungsparameter sowie des Serum-Kreatinins und eine Leukozytose als unspezifische klinische Symptomatik vorliegen (Shephard et al., 2012).

Bei lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen kann es zu einer begleitenden Hydronephrose kommen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

1.5 Diagnostik und Tumorklassifikation

1.5.1 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Zur fachurologischen Diagnostik gehört die primäre körperliche Untersuchung (Jokisch et al., 2015) mit Inspektion, Palpation und Perkussion (Gasser, 2015).

Bei klinischem Verdacht sollte mithilfe der Sonographie des oberen Harntraktes eine renale (Harnstau) und über Urinuntersuchungen eine gynäkologische Ursache ausgeschlossen werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Hautmann, 2014).

Die transabdominelle Sonographie wird inzwischen häufig standardmäßig eingesetzt, um den Urogenitaltrakt zu beurteilen. Dabei können Raumforderungen im Bereich der Nieren, intra- bzw. extraluminale Raumforderungen der Harnblase sowie mögliche Metastasen (Organe, Lymphknoten) beurteilt werden (Karl et al., 2010).

Die Urindiagnostik, bestehend aus einem Streifentest und der mikroskopischen Untersuchung des Urinsediments, stellt eine nicht-invasive und kostengünstige Methode mit technisch einfacher Durchführbarkeit dar (Sidler and Huynh-Do, 2015).

Die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments ist ein Verfahren, das zur Abklärung einer Mikrohämaturie angewendet werden soll (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Ein spezifisches, nicht-invasives Verfahren zur Diagnostik von Urotheltumoren stellt die Urinzytologie dar. Die Sensitivität der urinzytologischen Untersuchung ist abhängig vom Untersucher (Bohm et al., 2013).

Besonders high-grade Tumore können mit einer hohen Spezifität beurteilt werden. Bei G2 und G3 Karzinomen liegt diese bei 75-95 % (Bohm et al., 2013; Rubben et

al., 1979). Allerdings können low-grade Tumore bei negativem Befund nicht sicher ausgeschlossen werden (Bohm et al., 2013; Karl et al., 2010).

Der Goldstandard zum Nachweis eines Blasenkarzinoms ist die Weißlicht-Zystoskopie (Cina et al., 2001; Kriegmair et al., 2017). Mit ihr kann der untere Harntrakt abgeklärt werden (Gasser, 2015; Hautmann, 2014; Jokisch et al., 2015). Der Nachweis papillärer Tumore mittels der Weißlicht-Zystoskopie erzielt eine hohe Spezifität und Sensitivität, wohingegen flache Läsionen, kleine papilläre Läsionen und das Carcinoma in situ eine schlechtere Detektionsrate aufweisen (Cina et al., 2001; Kriegmair et al., 2017).

Die exakten Werte für Spezifität (43-98 %) und Sensitivität (6-84 %) dieser Untersuchung werden deutlich divergent angegeben (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Jocham et al., 2008).

Es sollte die transurethrale Resektion aller Harnblasentumore erfolgen. Hierdurch lässt sich die Diagnose sichern und das Tumorstadium ermitteln. Zudem stellt sie bei nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen gleichzeitig die Therapie der Wahl dar (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Erweiternd zu den bereits genannten nicht-invasiven Methoden stehen zusätzliche bildgebende Verfahren zur Verfügung, die für eine stadien- und risikoadaptierte Therapie des Harnblasenkarzinoms nötig sind. Mögliche synchrone Zweittumore im oberen Harntrakt sollen so gefunden werden sowie Informationen zur Invasionstiefe, zur lokalen Infiltration der Tumorumgebung, zum möglichen Befall lokaler Lymphknoten und zur Fernmetastasierung gewonnen werden. Grund hierfür ist die prognostische Bedeutung der genannten Faktoren sowie ihr Einfluss auf die weitere Therapie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Bei Vorliegen eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms wird zur Untersuchung des gesamten Urothels eine Bildgebung mittels mehrphasiger Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel empfohlen. Hierbei sollen das Abdomen (mit CT-Urographie),

das Becken und der Thorax erfasst werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Van Der Molen et al., 2008).

Die CT-Befunde stimmen dabei in 65-80 % mit der im Zystektomiepräparat ermittelten Tumorausbreitung überein. Bezüglich der Beurteilung einer eventuellen Lymphknotenmetastasierung liegt die Spezifität der CT bei 70 % und die Sensitivität bei 46 % (Karl et al., 2010; Mehrsai et al., 2004).

Die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie (MRT) mit MR-Urographie stellt eine mögliche Alternative dar (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Die diagnostische Wertigkeit dieser strahlenfreien Alternative in Bezug auf das Staging (Tumorstadium und Lymphknotenstatus) ist in Relation zur CT als vergleichbar einzustufen (Gasser, 2015; Karl et al., 2010).

1.5.2 Tumorklassifikation

Basis für weitere klinische Entscheidungen und Therapiemöglichkeiten ist die klinische Kategorisierung, gebildet durch das Staging (klinische TNM-Klassifikation) und Grading des Harnblasenkarzinoms (Hautmann, 2014; Lehmann et al., 2005).

Laut den im März 2020 erschienenen S3-Leitlinien sollen die Festlegung des Tumortyps sowie Grading und Staging des Karzinoms nach den Klassifikationen der World Health Organization (WHO; Weltgesundheitsorganisation) und der Union internationale contre le cancer (UICC; internationale Union gegen den Krebs) bestimmt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase, frei nach (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020)

Klassifikation	Tumor		
T	Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden		
T0	Kein Nachweis von Primärtumor		
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom		
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“		
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein		
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein		
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)		
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)		
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:		
T3a	Mikroskopisch		
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)		
T4	Tumor dringt in eines der Folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand		
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina		
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand		
N	Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in solitärem/einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)		
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)		
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis		
M	Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten		
M1b	Andere Fernmetastasen		
	Stadien-Einteilung		
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Das Grading gibt den Differenzierungsgrad des Tumors an. Es erfolgt über die WHO-Klassifikation von 2004, die 2016 beibehalten wurde, in high-grade und low-grade und damit nicht mehr wie in der alten Klassifikation von 1973 in G1-G3 (G1=hochdifferenziert, G2=mäßig differenziert, G3=schlecht differenziert). Ziel der Änderung war es bei der nicht vermeidbaren Subjektivität des Grading-Systems eine bessere Standardisierung zu erreichen. Für nicht-muskelinvasive Urothelkarzinome bewährt sich die neue Einteilung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Hautmann, 2014; Humphrey et al., 2016; Schmelz et al., 2014).

Liegt ein invasives Harnblasenkarzinom vor, soll ergänzend das dreistufige Gradingssystem (G1-3) nach WHO-Klassifikation von 1973 angegeben werden. Ziel ist es, die Präzision zu verbessern. Entsprechend der neueren WHO-Klassifikation 2004 werden alle invasiven Tumore als high-grade diagnostiziert, jedoch ist hier die Unterscheidung in G2 und G3 bei invasiven Tumoren von prognostischer Bedeutung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Otto et al., 2011).

1.6 Therapie und Prognose

1.6.1 Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Bei nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen stellt die transurethrale Resektion des Harnblasentumors die Therapie der Wahl dar. Die Resektion kleiner Tumore sollte möglichst in toto durchgeführt werden. Im Falle einer fraktionierten Resektion sollte diese die Detrusormuskulatur beinhalten.

In bestimmten Fällen ist eine Nachresektion nötig. Sie sollte innerhalb von sechs Wochen nach der primären transurethralen Resektion stattfinden. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt eine solche Nachresektion bei nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen bei denen keine Zystektomie geplant ist, falls es sich um pT1- oder high-grade Tumore (außer primäres Carcinoma in situ) handelt, bei Verdacht auf unvollständige Resektion sowie bei Fehlen von Muskulatur im entnommenen Präparat (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Durch den Eingriff können Tumorzellen abgeschilfert werden oder entfernte Gewebeabschnitte intravesikal verbleiben. Um diese zu zerstören kann eine Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Mitomycin C) als Frühinstillation durchgeführt werden (Hautmann, 2014), womit das Intervall bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidivs verlängert werden kann (Abern et al., 2013; Serretta et al., 2010; Sylvester et al., 2008).

Notwendig ist die Nachsorge mit einer ersten zystoskopischen Kontrolluntersuchung nach drei Monaten (Schmelz et al., 2014).

1.6.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Davon unterscheidet sich die Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ohne Metastasierung. Den Goldstandard bildet hier die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie. Die radikale Zystektomie beinhaltet die Entfernung der Harnblase inklusive distaler Ureteranteile und gegebenenfalls der Urethra. Beim Mann kommen die Entfernung der Prostata und Samenblase, bei der Frau des Uterus, der Adnexen sowie der vorderen Vaginalwand dazu. Zusätzlich gehört die pelvine Lymphadenektomie obligat dazu (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Hautmann, 2014; Schmelz et al., 2014). Diese kann die Progressionsfreiheit und das tumorspezifische Gesamtüberleben positiv beeinflussen (Abdollah et al., 2011). Abhängig von der onkologischen Situation und dem Menopausenstatus können bei der Frau die vordere Vaginalwand und/oder die Adnexe belassen werden. Die radikale Zystektomie stellt einen kurativen Ansatz dar (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Bassi and Pagano, 2007; Stolzenburg et al., 2011).

Sie ist die größte und gleichzeitig technisch anspruchsvollste Operation der Urologie und kann konventionell als offene Schnittoperation, laparoskopisch oder Roboter-assistiert durchgeführt werden. Die radikale Zystektomie gliedert sich dabei in einen exstirpativen Teil, dem der rekonstruktive Teil mit Anlage der Harnableitung folgt (Hautmann, 2014).

Es wird zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungsformen unterschieden. Zu den kontinenten Ableitungen gehören katheterisierbare

Pouchformen, die Neoblase sowie die Ureterosigmoidostomie. Inkontinente Harnableitungsformen sind die Ureterokutaneostomie und das Ileum-/Kolon-Conduit. Die Bestimmung einer optimalen Harnableitungsform mit der damit verbundenen Lebensqualität sowie Morbidität und Mortalität für bestimmte Patientengruppen gibt es derzeit nicht. Grund dafür sind fehlende randomisierte kontrollierte Studien. Patienten sollen über alle Formen der Harnableitung sowie den damit verbundenen Vor- und Nachteilen informiert werden (Noldus et al., 2018; Spahn and Boxler, 2015). Im Einzelfall fließen das diagnostizierte Tumorstadium, der Patientenwunsch und vorliegende Begleiterkrankungen des Patienten in die Entscheidungsfindung ein (Jokisch et al., 2015).

Die Ureterokutaneostomie bietet den Vorteil, dass sie die operativ einfachste Form darstellt. Nachteilig sind die Inkontinenz, die häufige Notwendigkeit der Schienung bei Ureterstenose und mögliche ascendierende Harnwegsinfekte. Sie wird bei multimorbiden Patienten und in der Palliativsituation angewandt.

Eine sichere Form der Ableitung stellt das Conduit dar, wobei das Ileum-Conduit den Goldstandard der inkontinenten Harnableitungen bildet. Die Kehrseite sind Komplikationen am Stoma und morphologische/funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes in bis zu 30 % der Fälle (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Madersbacher et al., 2003).

Die Ureterosigmoidostomie erhält dem Patienten regelhaft die Kontinenz. Dennoch können auch hier Inkontinenzstörungen auftreten. Rezidivierende Infektionen der oberen Harnwege und Adenokarzinome im Anastomosenbereich sind zu bedenken. Meist findet die Ureterosigmoidostomie nur bei absoluter Notwendigkeit ihren Einsatz (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Lee et al., 2014).

Die Neoblase (orthotoper Harnblasenersatz) wird bei beiden Geschlechtern inzwischen routinemäßig eingesetzt. Vorteilhaft an dieser Form der Ableitung sind die Erhaltung der Kontinenz und einer guten Lebensqualität. Andererseits können Inkontinenzstörungen und metabolische Veränderungen auftreten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020). Die Kontinenzrate der Ileum-Neoblase zwölf Monate postoperativ beträgt tagsüber 92 % und nachts rund 80 % (Hautmann et al., 2006). Eine

nervenschonende Zystektomie kann laut Kessler et al. die Urinkontinenz, insbesondere tagsüber, signifikant verbessern (Kessler et al., 2004).

Auch der Pouch stellt eine kontinente Form der Harndeviation dar, die den Patienten eine gute Lebensqualität erhalten kann. Es können Störungen der Harnkontinenz auftreten. Gemittelt über Tag und Nacht liegt die Kontinenzrate für einen ileocaecalen Pouch bei 93 %. Zusätzlich kann es zu einer Obstruktion des oberen Harntraktes kommen (Spahn and Boxler, 2015; Wiesner et al., 2006).

Patienten mit lokal begrenztem, muskelinvasivem Karzinom (cT2-4; cN0/Nx; M0), die sich für diese Operation nicht eignen oder die eine alternative Behandlung wünschen, kann die transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) mit anschließender Radiochemotherapie als kurative Methode angeboten werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Ergebnisse mehrerer Langzeitstudien zur primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (TUR-B, Radiotherapie, Chemotherapie) geben Remissionsraten von 60-90 % an. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 40 % und 75 %. Bei 80 % der überlebenden Patienten konnte die Harnblase erhalten werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Hagan et al., 2003; Kaufman et al., 2000; Kaufman et al., 2009; Mak et al., 2014; Mitin et al., 2013; Shipley et al., 1998; Tester et al., 1996; Tester et al., 1993).

1.6.3 Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Die Standardchemotherapie ist eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) oder Gemcitabin und Cisplatin (GC), womit ein medianes Gesamtüberleben von 12-16 Monaten erzielt werden kann. Eine dauerhafte Remission zeigt sich bei maximal 20 % der Patienten. Der Behandlungserfolg ist unter anderem abhängig vom Tumolvolumen und dessen Lokalisation sowie Komorbiditäten des Patienten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

1.6.4 Prognose

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 45 % und für Männer bei 55 %, die absolute Überlebensrate für diesen Zeitraum beträgt 37 % (Frauen) und 44 % (Männer) (Koch-Institut and e.V., 2019).

Zum Diagnosezeitpunkt weisen 75-85 % der Patienten einen nicht-muskelinvasiven, die restlichen 15-25 % einen muskelinvasiven Tumor auf (Schmelz et al., 2014). Bei 7-16 % der Patienten liegt eine hämatogene Metastasierung vor. Die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung ist abhängig vom Tumorstadium und steigt mit einem höheren Stadium auf Werte bis zu 42 % (Schmelz et al., 2014). Fernmetastasen im Verlauf nach radikaler Zystektomie finden sich bei bis zu 50 % der Patienten, wobei hiervon 90 % innerhalb der ersten fünf Jahre auftreten. Das Risiko erhöht sich mit zunehmendem pathologischem Tumorstadium (pT-Stadium) und pathologischem Lymphknotenstatus (pN-Status). Häufig betroffen sind Leber (38 %), Lunge (36 %) und Knochen (28 %) (Schmelz et al., 2014). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Zystektomie liegt bei organbegrenzten Tumoren (pTa, pT1, pTis, pT2) mit negativem Lymphknotenstatus bei etwa 75 %, bei organüberschreitenden Tumoren (pT3/4) mit negativem Lymphknotenstatus bei circa 50 % und bei positivem Lymphknotenstatus abhängig vom T- Stadium bei 25-50 % (Schmelz et al., 2014).

1.7 Ergebnisse der radikalen Zystektomie

Die radikale Zystektomie ist mit einer hohen Rate an Komplikationen, gerade in den ersten drei Monaten postoperativ (Frühkomplikationen), verbunden. Die Rate der Frühkomplikationen wird auf bis zu 58 % beziffert. Am häufigsten treten dabei ein postoperativer Ileus, Infektionen der Wunden und Harnwege sowie kardiopulmonale und thrombembolische Komplikationen auf (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Froehner et al., 2009; Hautmann et al., 2010; Stimson et al., 2010).

Eine multivariate Regressionsanalyse aus Japan identifizierte die Art der Harnableitung und kardiovaskuläre Komorbidität als signifikante Einflussfaktoren auf die frühe Komplikationsrate nach radikaler Zystektomie (Takada et al., 2012).

Für die inkontinenten Harnableitungsformen konnten Pycha et al. zeigen, dass die Komplikationen in engem Zusammenhang mit der angewandten Harnableitungsform stehen (Pycha et al., 2008).

Sui et al. zeigten, dass perioperative Bluttransfusionen mit erhöhten Infektionsraten und Morbidität in den ersten 30 Tagen nach der Operation verbunden sind (Sui et al., 2016).

Spätkomplikationen sind vor allem abhängig von der angewandten Form der Harnableitung (Hautmann et al., 2013).

Die postoperative Mortalitätsrate liegt bei 0,4 % nach 30 Tagen und 2-2,6 % nach 60 bzw. 90 Tagen (Ramani et al., 2009; Takada et al., 2012).

Rivas et al. untersuchten den Zusammenhang perioperativer Bluttransfusionen auf das Überleben der Patienten nach laparoskopischer radikaler Zystektomie und kamen zu dem Ergebnis, dass perioperative Bluttransfusionen keinen signifikanten unabhängigen Prädiktor für das Überleben der Patienten darstellen (Rivas et al., 2016). Cata et al. hingegen vermuteten einen negativen Effekt perioperativer allogener Bluttransfusionen bei radikaler Zystektomie auf das Gesamtüberleben sowie das krebsspezifische Überleben (Cata et al., 2016).

Die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR) wurde als unabhängiger prognostischer Faktor für Patienten nach radikaler Zystektomie identifiziert und Viers et al. konnten eine erhöhte präoperative NLR signifikant mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit sowie einer erhöhten krebsspezifischen Sterblichkeit in Verbindung bringen (Gondo et al., 2012; Hermanns et al., 2014; Kawahara et al., 2016; Viers et al., 2014).

Abdollah et al. fanden in einer Studie mit 12274 Patienten heraus, dass die Mortalitätsrate nach radikaler Zystektomie mit zunehmendem Alter und Komorbiditäten steigt. Die Komorbiditäten wurden dabei anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) gemessen (Abdollah et al., 2012). Dieser gewichtet bestimmte Krankheitsbilder hinsichtlich der Einschränkung der Lebenserwartung und summiert sie pro Patient auf.

Über gängige Klassifikationssysteme, die die beim Patienten vorliegenden Komorbiditäten erfassen, kann das Komplikations- und Mortalitätsrisiko nach radikaler Zystektomie besser eingeschätzt werden. Verwendung finden hier unter anderem die Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Risikoklassifikation) und der Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Daabiss, 2011).

Einige Studien konnten die Erfahrung des Operateurs und das jährliche Operationsvolumen der Klinik an radikalen Zystektomien als Einflussfaktoren auf die perioperative Komplikationsrate und -schwere erfassen. Erfahrenere Operateure und Kliniken mit hohem Operationsvolumen haben geringere Morbiditäts- und Mortalitätsraten. McCabe et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass ein Operationsvolumen von acht radikalen Zystektomien pro Jahr und Operateur die Mortalitätsrate optimal senkt und eine über acht hinausgehende Anzahl an radikalen Zystektomien keine zusätzliche Reduzierung der Mortalitätsrate mit sich bringt (Finks et al., 2011; Goossens-Laan et al., 2011; McCabe et al., 2007; Morgan et al., 2012; Sabir et al., 2013).

Grimm et al. identifizierten ein erhöhtes präoperatives C-reaktives Protein (CRP) sowie einen erniedrigten präoperativen Hämoglobin-Wert, relativ zum Median ihrer Studienpopulation, als unabhängige prognostische Parameter für ein erniedrigtes Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben nach radikaler Zystektomie eines Urothelkarzinoms (Grimm et al., 2016).

Inwieweit die Operationstechnik (minimal-invasiv versus (vs.) offen) einen Einfluss auf die postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten hat, ist zurzeit noch umstritten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Noldus et al., 2018; Stolzenburg et al., 2011).

Das Bestreben der laparoskopischen radikalen Zystektomie liegt darin, die guten Resultate der offenen Operationsmethode mit den Vorteilen einer geringeren Invasivität zu kombinieren. Gerade bei Patienten höheren Lebensalters erhofft man sich dadurch eine geringere Morbidität (Stolzenburg et al., 2011).

Einzelne Studien weisen darauf hin, dass eine laparoskopische Operationsform mit vermindertem Blutverlust und kürzeren Aufenthaltsdauern im Krankenhaus verbunden ist, allerdings auch mit längeren Operationszeiten. Die onkologischen Ergebnisse sowie die postoperativen Komplikationsraten sollen vergleichbar sein (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Gandaglia et al., 2016; Li et al., 2013; Noldus et al., 2018; Parekh et al., 2013; Stolzenburg et al., 2011).

Auch wenn der Großteil der radikalen Zystektomien weiterhin offen operiert wird, findet immer häufiger die minimalinvasive Roboter-assistierte radikale Zystektomie (RARC) ihre Anwendung. Eine randomisierte klinische Studie konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber der offenen Operationsmethode zeigen.

Bezüglich perioperativer Komplikationen sowie der Länge des Krankenhausaufenthalts konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Bochner et al., 2015; Bochner et al., 2014).

Allerdings wiesen die Patienten der RARC Gruppe einen signifikant niedrigeren intraoperativen Blutverlust auf, wohingegen die Operationszeit gegenüber der offenen Methode signifikant verlängert war. Das pathologische Outcome war bei beiden Operationstechniken vergleichbar (Bochner et al., 2015).

Auch bezüglich der Rezidivrate und -lokalisierung, des krebsspezifischen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden (Bochner et al., 2018; Collins et al., 2017).

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Die offene radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie stellt den größten chirurgischen Eingriff der Urologie mit Operationszeiten von 5-8 Stunden dar. Zugleich erfordert sie technisch höchste Anforderungen.

Sie ist der Goldstandard zur kurativen Therapie des nicht-metastasierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Bassi and Pagano, 2007; Hautmann, 2014).

Als großer chirurgischer Eingriff ist sie mit vergleichbar hohen Komplikationsraten sowie entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken verbunden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

et al., 2020; Kwiatkowska et al., 2017; Ramani et al., 2009; Stolzenburg et al., 2011; Takada et al., 2012).

Trotz der großen Fortschritte, die die Chirurgie in den vergangenen Jahren geleistet hat, bleibt die Gesamt-Komplikationsrate nach radikaler Zystektomie mit bis zu 50 % deutlich hoch (Noldus et al., 2018; Spahn and Boxler, 2015).

Betrachtet man das altersabhängige Auftreten des Harnblasenkarzinoms im Kontext des demographischen Wandels, so muss mit einer Zunahme an Patienten mit Indikation zur radikalen Zystektomie gerechnet werden. Eine Abschätzung des perioperativen Risikos ist essentiell für die Therapieplanung, die Aufklärung der Patienten sowie das postoperative Management (Noldus et al., 2018; Spahn and Boxler, 2015).

Obwohl einige Studien durchgeführt wurden, die sich mit der radikalen Zystektomie bei muskelinvasivem Blasenkarzinom befasst haben, bleiben viele Fragen offen. Gemeinhin scheint die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Mortalität im bisherigen Fokus zu stehen. Gerade was die Komplikationsraten sowie -schwere betrifft ist die vorliegende Datenlage nicht zufriedenstellend.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es daher, bekannte Risikofaktoren für perioperative Komplikationen nach offener radikaler Zystektomie zu validieren und neue Faktoren zu identifizieren.

Insgesamt wurden 175 Patienten in diese monozentrische Studie eingeschlossen, die sich in 01/2011-12/2013 in der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim einer offenen radikalen Zystektomie unterzogen.

Ermittelt wurden dabei folgende Parameter: präoperative Patientendaten, Tumorklassifikationen, Follow-up-Daten, Operationsparameter, postoperativer Verlauf sowie Laborparameter (vgl. 2.3.2.).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Untersuchungszeitraum und Patientenerfassung

Eingeschlossen in diese Arbeit wurden alle Patienten, die in den Jahren 2011-2013 in der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim eine offene radikale Zystektomie erfahren haben. Somit ergibt sich der untersuchte Zeitraum radikaler Zystektomien vom 07.01.2011 bis 30.12.2013, was einer Zeitspanne von knapp drei Jahren entspricht. Der Beobachtungszeitraum für postoperative Ereignisse ist vom 07.01.2011 bis 30.06.2016 zu benennen.

In die Erhebung wurden 175 Patienten eingeschlossen.

Die vorliegende Studie bekam im Rahmen des Ethikantrags mit dem Titel „Anlage einer urologischen Zell- und Gewebebank für die translationale präklinische Forschung zur Charakterisierung benigner und maligner urologischer Erkrankungen zur Tumorgenese sowie zur Identifikation des Rezidiv- und Progressionsverhaltens, zur Metastasenbildung und zum Therapieansprechen sowie zur Entwicklung neuer regenerativer Therapien“ am 21.02.2013 ein positives Votum der Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Ethikantrag 2013-517N-MA vom 23.01.2013).

2.2 Detaillierte Operationsbeschreibung der radikalen Zystektomie und Harnableitung

Es folgt eine detaillierte Operationsbeschreibung der radikalen Zystektomie beim Mann mit Ersatzblase und ohne Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel:

Es wird ein Unterbauchmedianschnitt gesetzt, das Peritoneum eröffnet und nach kaudal inzidiert. Die Vasa deferentia werden durchtrennt. Der Operateur präpariert beidseits den Paravesikalraum. Zunächst wird die Peritonealinzision kranialwärts zur Darstellung der Ureteren verlängert und diese werden freipräpariert. Danach werden die Ureteren prävesikal durchtrennt und es folgt die Schnellschnittuntersuchung eines Uretersegmentes beidseits. Der linke Harnleiter wird unter dem Mesosigma auf die kontralaterale Seite durchgeführt.

Es schließt sich die Lymphadenektomie beidseits an.

Die Blasenpfeiler werden beidseits schrittweise durchtrennt und ligiert. Die Beckenbodenfaszie wird gerafft. Es folgt die weitere schrittweise Durchtrennung des Gewebes zwischen Prostata und Rektum.

Die Urethralvorderwand wird intraprostatisch inzidiert. Nun erfolgt das Vorluxieren des Katheters. Es schließt sich die Durchtrennung der Urethralhinterwand an. Anschließend werden die von dorso-kaudal in die Prostata einstrahlenden Gewebeanteile mit den Gefäßnervenbündeln durchtrennt. Zuletzt wird das gesamte Präparat entnommen.

Das weitere Vorgehen hängt von der geplanten Form der Harndeviation ab. Im Folgenden sind die wichtigsten dargestellt.

Ileum-Conduit:

Ein etwa 20 cm langes Dünndarmsegment wird circa 15-20 cm proximal der Ileocaecalklappe beginnend ausgeschaltet. Es folgt die Einzelimplantation der Harnleiter. Nun wird die oral gelegene Conduitöffnung mit einer Naht verschlossen. Die Harnleiter werden spatuliert und über Einzelknopfnähte einzeln Seit-zu-Seit mit dem Conduit anastomosiert. Danach wird das aborale Ende des Conduits als Stoma in die Haut eingenäht. Das Ileum-Conduit wird retroperitonealisiert.

Ileum-Neoblase:

Es werden etwa 60 cm Ileum ausgeschaltet, M-förmig angelegt und adaptiert, sodass eine reservoirbildende Ileum-Neoblase entsteht, wobei die letzten 10 cm des oralen Endes in ihrer Konstanz erhalten bleiben (Studer-Rohr). Die Kontinuität des Ileums wird durch eine Naht wiederhergestellt. Der linke Ureter wird auf die rechte Seite gebracht und die beiden Ureteren an ihren Enden Seit-zu-Seit vereinigt (Wallace-Platte). Nun folgt die End-zu-End-Anastomosienbildung zwischen den adaptierten Harnleiterenden mit dem Studer-Rohr. Es werden Mono-J-Harnleiterschienen eingelegt und fixiert. Es schließt sich die spannungsfreie Anastomosierung der Neoblase und Urethra an.

Zuletzt folgen Faszienverschluss und Intrakutannaht.

Dünndarpouch:

Es werden 20 cm vor der Ileocaecalklappe beginnend 60-80 cm Ileum ausgeschaltet und W-förmig gelegt, mit dem Ziel, einen Eindruck über die Größe und Mobilität des späteren Pouches zu gewinnen. Es wird ein sphärisches Reservoir gebildet. Die Kontinuität des Ileums wird wiederhergestellt. Die beiden Harnleiter werden zur Wallace-Platte vereinigt, retroperitoneal durchgeführt und in den oralen, tubularisiert belassenen Dünndarm-Anteilen implantiert. Als nächstes werden die ausgeleiteten Harnleiterschienen angelegt, die durch das gesamte tubuläre Dünndarm-Segment durchgeführt werden und an dem detubularisierten Pouch-Segment als Enterostomie ausgeleitet werden und später auch als perkutane Schienenausleitung nach außen gesichert werden. Eine perkutane Zystostomie wird eingelegt. Am Ende findet sich ein sphärisches Reservoir aus Dünndarm mit tubularisiertem afferenten Loop, der aufgrund der sphärischen Rekonfiguration am oberen Teil des Reservoirs liegt. Dies bewirkt, dass der peristaltisch einfließende Urin zunächst in eine siphonartige Vertiefung des Pouches einläuft und somit ein relativer Refluxschutz gegeben ist, da das zuführende tubuläre Segment nicht am tiefsten Punkt mündet. Ein Stoma wird am Nabel gebildet und der distale Anteil des Dünndarm-Segmentes durchgezogen und bei einliegendem Pouch-Dauerkatheter in den Bauchnabel End-zu-Seit fixiert. Es folgt die Annaht des Pouches zur sicheren Fixierung. Die problemlose Katheterisierung wird sichergestellt. Ein Omentum-majus-Lappen wird gebildet und im kleinen Becken sowie vor dem Dünndarpouch positioniert. Es folgen der Faszienverschluss und eine Intrakutannaht.

Ureterokutaneostomie:

Es ist die einfachste operative Form der Harnableitung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Dabei werden einer (End-zu-Seit-Anastomose) oder beide Harnleiter direkt in die Haut ausgeleitet und eingenäht.

Diese Form der Harnableitung ist fast ausnahmslos in palliativen Situationen indiziert, selten auch bei multimorbiden Patienten in sehr hohem Alter (Schmelz et al., 2014). Sie findet in der Regel nur bei als wahrscheinlich zu betrachtender geringer Lebenserwartung Anwendung (Gasser, 2015).

Der Grund dafür, dass sie in hohem Alter verwendet wird, ist das geringere Risiko des Eingriffs verglichen mit anderen Formen der Harnableitung, da kein Eingriff am Dünndarm stattfindet (Schmelz et al., 2014).

2.3 Durchführung der Untersuchung

2.3.1 Datenquellen der erfassten Studienpopulation

Die Daten wurden aus der internen Operationsdatenbank der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim erhoben, womit sich die oben genannte Studienpopulation von 175 Patienten ergab. Für das Patientenkollektiv wurden anschließend Daten aus der SAP-basierten Datenbank der Universitätsmedizin Mannheim, dem Laborwerteserver sowie aus den Patientenakten aus dem Urologischen Archiv entnommen.

2.3.2 Erfasste Daten

Folgende Daten wurden erhoben und bei der Auswertung berücksichtigt:

Tabelle 2: Erfasste Patientendaten pro Kategorie

Präoperative Patientendaten	Geburtsdatum
	Geschlecht
	Datum der radikalen Zystektomie
	Alter bei Operation
	Größe
	Gewicht
	BMI (Body-Mass-Index)
	ASA-Risikoklassifikation (American Society of Anesthesiologists)
	ACCI (Age-adjusted Charlson Comorbidity Index)
Tumor-Klassifikation	Histologie
	pT-Stadium
	Grading (2004)
	pN-Status
	R-Status
	L-Status
	V-Status
	M-Status
	simultanes Tis
Follow-up	Progress
	Datum Progress
Operation	Art der Harnableitung
	intraoperativer Blutverlust (in ml)
	Operationsdauer
Postoperativer Verlauf	Archivierungsort und -jahr der Patientenakte
	Anzahl der gegebenen Erythrozytenkonzentrate intraoperativ
	Anzahl der gegebenen Erythrozytenkonzentrate postoperativ im Zeitrahmen des Krankenhausaufenthaltes
	Clavien-Klassifikation bis einschließlich 30 Tage postoperativ
	Clavien-Klassifikation bis einschließlich 90 Tage postoperativ
Labor	CRP präoperativ
	höchster CRP Wert postoperativ bis einschließlich 5 Tage nach Operation
	höchster CRP Wert postoperativ bis einschließlich 30 Tage nach Operation
	Lymphozyten präoperativ
	Neutrophile Granulozyten präoperativ
	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio präoperativ

Als Progress gewertet wurden Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive sowie eine Spätmetastasierung im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie.

2.3.3 Endpunkte

1. Komplikationen bis 30 Tage postoperativ

Erfasst wurden jedwede aufgetretene Komplikationen ab abgeschlossener radikaler Zystektomie bis zum Entlasszeitpunkt. Ausgewertet wurden alle erfassten Komplikationen bis zum Zeitpunkt 30 Tage postoperativ.

Komplikationen wurden dabei als Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die sich der Clavien-Klassifikation Grad 1-5 zuordnen ließen, definiert. Neben der Komplikationsrate wurde zusätzlich die Komplikationsschwere untersucht. Die Einteilung erfolgte anhand der Clavien-Klassifikation in leichte (Clavien 1-2) und schwere Komplikationen (Clavien 3-5) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Die Daten wurden aus den Patientenakten aus dem Urologischen Archiv händisch ausgelesen und relevante Daten digital erfasst. Zudem wurden Daten aus der SAP-basierten Datenbank der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen.

2. Komplikationen im postoperativen Zeitraum von 90 Tagen

Erfasst wurden jedwede aufgetretene Komplikationen ab abgeschlossener radikaler Zystektomie bis zum Entlasszeitpunkt. Ausgewertet wurden alle erfassten Komplikationen bis zum Zeitpunkt 90 Tage postoperativ.

Komplikationen wurden dabei als Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die sich der Clavien-Klassifikation Grad 1-5 zuordnen ließen, definiert. Neben der Komplikationsrate wurde zusätzlich die Komplikationsschwere untersucht. Die Einteilung erfolgte anhand der Clavien-Klassifikation in leichte (Clavien 1-2) und schwere Komplikationen (Clavien 3-5) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Die Daten wurden aus den Patientenakten aus dem Urologischen Archiv händisch ausgelesen und relevante Daten digital erfasst. Zudem wurden Daten aus der SAP-basierten Datenbank der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen.

3. Transfusionen

Der primäre Endpunkt Transfusionen bezieht sich ausschließlich auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ab Operationsbeginn bis zum Entlasszeitpunkt.

Es wurden dabei transfundierte Erythrozytenkonzentrate intraoperativ, auf der Intensivstation sowie auf Normalstation erfasst. Die postoperative Transfusionsrate bezieht sich auf den Zeitrahmen nach der Operation bis zur Entlassung des Patienten und beinhaltet somit auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf der Intensivstation.

Intraoperative Transfusionen wurden mittels Operationsbericht und Anästhesiebogen erfasst. Den Patientenakten aus dem Urologischen Archiv konnten Transfusionen auf Intensivstation sowie Normalstation entnommen werden.

Ergänzend wurden Daten aus der SAP-basierten Datenbank der Universitätsmedizin Mannheim erfasst.

4. Progress

Als Progress gewertet wurden Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive sowie eine Spätmetastasierung.

2.4 Mathematisch-statistisches Prüfverfahren

Alle genannten Daten wurden geschlossen in einer Excel Tabelle erfasst.

Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software JMP 14[®] (SAS Institute Inc., Cary, INC, USA) mittels uni- und multivariablen logistischen Regressionsmodellen um die Vorhersagekraft der untersuchten Parameter auf die klinischen Endpunkte zu analysieren. Primäre Endpunkte waren dabei das Auftreten von Komplikationen nach offener radikaler Zystektomie im postoperativen Zeitraum von 30 und 90 Tagen sowie Transfusionen und Progress.

Bei quantitativen Merkmalen wurden im Sinne der deskriptiven Statistik Lagemaße und Streuungsmaße berechnet (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung).

Für alle Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert (p) von $p \leq 0,05$ festgesetzt. Für $0,05 < p \leq 0,10$ wird von einer schwachen Signifikanz, beziehungsweise Tendenz, gesprochen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Daten

3.1.1 Präoperative Patientendaten

Es wurde für alle 175 Patienten das Alter am Operationstag bestimmt.

Der jüngste Patient war 36 Jahre alt und der älteste 88 Jahre alt. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 67,17 Jahren bei einer Standardabweichung von 9,84 Jahren. Der Median betrug 68,00 Jahre. Das Intervall 70-79 Jahre stellt dabei mit 36,00 % (n=63) den Modus dar.

68,00 % der Patienten waren am Operationstag zwischen 60 und 79 Jahren alt.

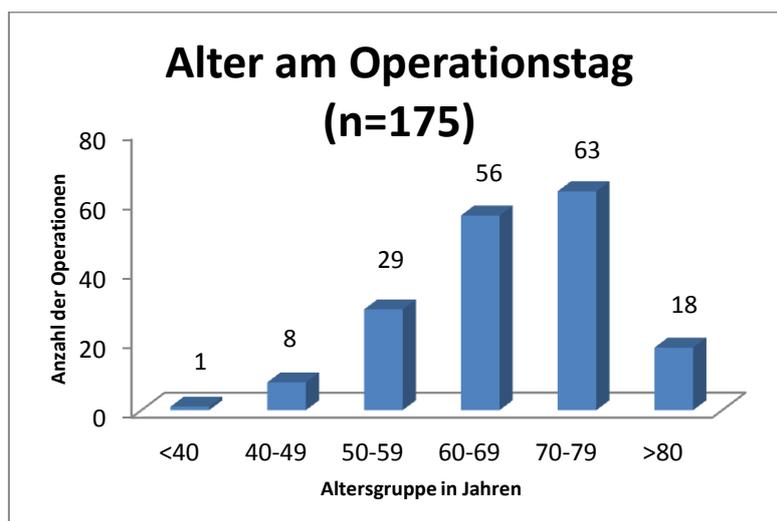


Abbildung 1: Anzahl der Operationen pro Altersgruppe

124 der 175 eingeschlossenen Patienten waren männlich und 51 weiblich. Somit verfiel ein Anteil von 70,86 % aller Patienten auf das männliche Geschlecht und 29,14 % auf das weibliche. Der Modus war das männliche Geschlecht.

Der Body-Mass-Index (BMI) konnte für 163 Patienten berechnet werden. 38,65 % der Patienten waren normalgewichtig mit einem BMI von 18,5-24,9.

60,12 % wiesen ein Übergewicht (BMI \geq 25) auf, wohingegen sich 1,23 % im Untergewicht (BMI $<$ 18,5) befanden (Hauner et al., 2014). Das Minimum betrug 15,23, das Maximum 43,03. Der Mittelwert lag bei 26,7 mit einer Standardabweichung von 4,86 und der Median betrug 26,1.

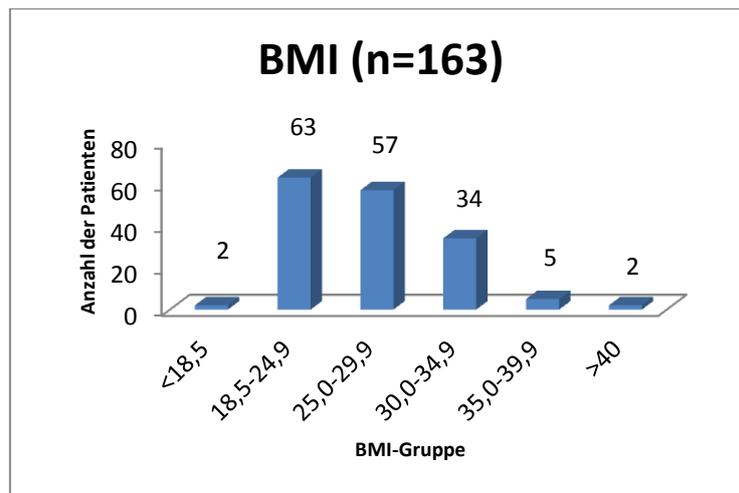


Abbildung 2: Anzahl der Patienten pro BMI-Gruppe

Es wurde präoperativ die ASA-Klassifikation aller Patienten ermittelt sowie der ACCI. Die ASA-Klassifikation kann Werte von 1 bis 6 annehmen. Für das erfasste Patientenkollektiv (n=157) lag die minimale Ausprägung bei ASA 1 und die maximale Ausprägung bei ASA 4. Der Modalwert hatte die Ausprägung ASA 2 (n=90; 57,32 %). 98,73 % (n=155) hatten präoperativ eine ASA-Klassifikation ≤ 3 .

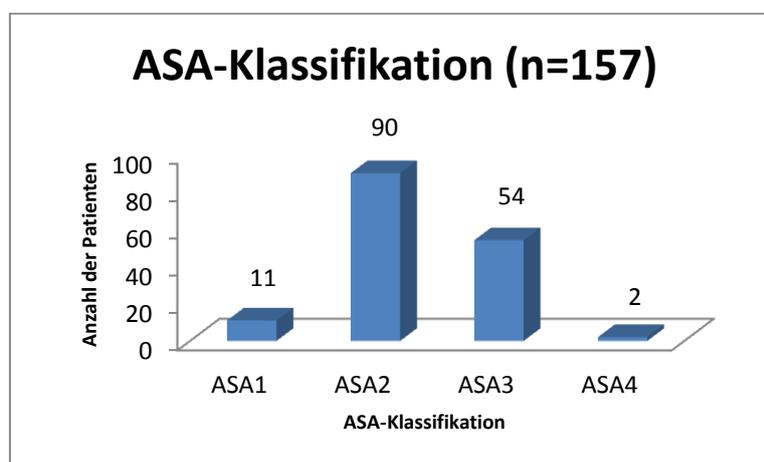


Abbildung 3: Anzahl der Patienten pro ASA-Klassifikation

Der ACCI (n=169) nahm den Minimalwert von 0 und Maximalwert von 14 ein. Der Modalwert betrug 3 (21,30 %), der Median 4 und der Mittelwert lag bei 4,64. 72,78 % wiesen einen ACCI ≤ 5 auf.

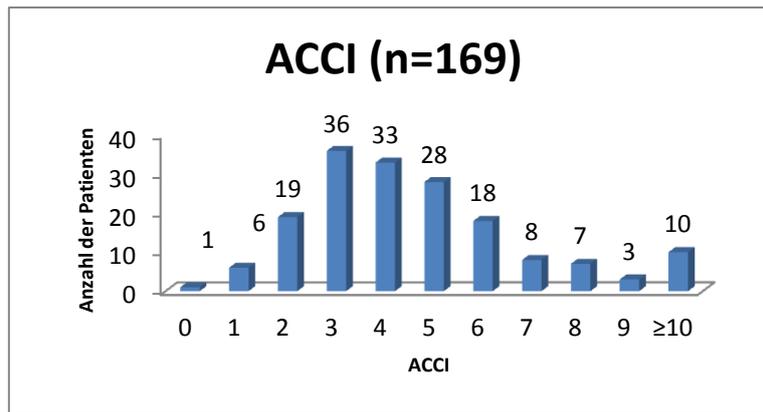


Abbildung 4: Anzahl der Patienten pro ACCI Wert

3.1.2 Tumorklassifikationen und Primarius

Die histologische Untersuchung (n=163) kam in 131 Fällen zu dem Ergebnis eines reinen Urothelkarzinoms (80,34 %) und in 32 Fällen lag eine andere Histologie vor (19,63 %).

Dabei wurde bei 7 Patienten (4,30 %) ein Plattenepithelkarzinom gefunden, in 4 Fällen (2,45 %) ein Adenokarzinom, 15 Mischhistologien (9,20 %) und in 6 Fällen (3,68 %) sonstige Karzinome. Das Urothelkarzinom beschrieb den Modus.

Das Grading ergab für das erfasste Patientenkollektiv G1 als minimale und G3 als maximale Ausprägung. Dabei stellte G3 mit einem prozentualen Anteil von 81,21 % (n=121) an den erfassten 149 Patienten als häufigste Ausprägung den Modus dar. Es erhielten 3 Patienten (2,01 %) den Differenzierungsgrad G1 und 25 Patienten (16,78 %) G2.

Die Bestimmung des pT-Stadiums erfolgte bei 164 Patienten. Es konnten dabei alle zehn potentiellen Ausprägungen im Patientenkollektiv gefunden werden, wobei das Stadium pT3b mit 32,32 % (n=53) den Modalwert darstellte. Die seltenste Ausprägung war pTa mit 1,83 % (n=3).

Die Kategorisierung des Lymphknotenbefalls von 159 Patienten ergab den Modus pN0, der zugleich die minimale Ausprägung darstellte. Die maximale Ausprägung war pN3. Bei 125 Patienten konnten keine regionären Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (pN0), was 78,62 % entsprach. Die übrigen 34 Patienten

(21,38 %) wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Den Status pN3 wies lediglich 1 Patient auf.

Es fanden sich alle potentiellen Ausprägungen der R-Klassifikation unter den 164 ermittelten Fällen. Bei 89,63 % (n=147) der Patienten fand sich eine R0-Resektion, die den Modus ergab.

Bei 10,37 % (n=17) war mikroskopisch oder makroskopisch ein Resttumor vorhanden.

Der L-Status sowie der V-Status konnte von 160 Patienten ermittelt werden. Eine Lymphgefäßinvasion wurde bei 63 Personen gefunden, was einem prozentualen Anteil von 39,38 % entsprach. Bei den übrigen 60,63 % (97 Patienten) war diese nicht vorhanden. Den Modus des L-Status bildete L0.

Eine Veneninvasion wurde bei 42 Patienten (26,25 %) ermittelt.

Bei 118 Patienten (73,75 %) des Kollektivs lag diese hingegen nicht vor. V0 bildete den Modalwert.

Für 125 Patienten konnte eine M-Klassifizierung vorgenommen werden. Der Modus M0 wurde bei 120 Patienten (96,00 %) bestimmt. Es wurden 5 Patienten (4,00 %) mit M1 klassifiziert.

Ein simultanes Tis wurde bei 62 der 171 ermittelten Fälle gefunden, was einem Anteil von 36,26 % entspricht. Die übrigen 109 Patienten (63,74 %) zeigten kein simultanes Tis, was dem Modus entsprach.

Tabelle 3: Anzahl der Patienten pro Tumorklassifikation und Primarius

Merkmal	Ausprägung	n		%
Histologie	reines Urothelkarzinom	163	131	80,37
	Plattenepithelkarzinom		7	4,29
	Adenokarzinom		4	2,45
	Mischhistologie		15	9,20
	sonstiges Karzinom		6	3,68
Grading	G1	149	3	2,01
	G2		25	16,78
	G3		121	81,21
pT-Stadium	pTis	164	16	9,76
	pTa		3	1,83
	pT0		8	4,88
	pT1		14	8,54
	pT2a		14	8,54
	pT2b		25	15,24
	pT3a		10	6,10
	pT3b		53	32,32
	pT4a		17	10,37
	pT4b		4	2,44
pN-Status	pN0	159	125	78,62
	pN1		15	9,43
	pN2		18	11,32
	pN3		1	0,63
R-Status	R0	164	147	89,63
	R1		15	9,15
	R2		2	1,22
L-Status	L0	160	97	60,63
	L1		63	39,38
V-Status	V0	160	118	73,75
	V1		42	26,25
M-Status	M0	125	120	96,00
	M1		5	4,00
simultanes Tis	positiv	171	62	36,26
	negativ		109	63,74

3.1.3 Operation

Die 175 eingeschlossenen Patienten wurden in einem Zeitrahmen von drei Jahren (2011-2013) operiert. In den Jahren 2011 und 2013 wurden jeweils 62 offene radikale Zystektomien durchgeführt, im Jahr 2012 waren es 51. Der Mittelwert lag bei 58,3, der Median und Modus bei 62. Das Minimum betrug 51 Operationen pro Jahr, daneben ist ein Maximum von 62 radikalen Zystektomien pro Jahr zu nennen.

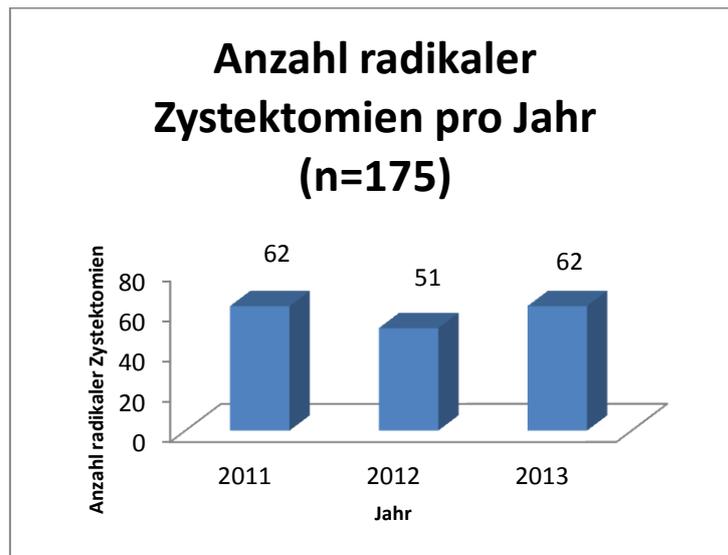


Abbildung 5: Anzahl der radikalen Zystektomien am Universitätsklinikum Mannheim pro angegebenem Jahr

Fünf verschiedene Formen der Harnableitung wurden angewandt. Dabei erhielten von den 172 ermittelten Fällen 36,63 % (n=63) eine kontinente Form der Harnableitung und 63,37 % (n=109) eine inkontinente.

Die kontinenten Ableitungen verteilten sich auf die Ileum-Neoblase (n=57), den Pouch (n=5) sowie andere Formen der Harnableitung (n=1). Bei den inkontinenten Harnableitungsformen kamen das Ileum-Conduit (n=90) und die Ureterokutaneostomie (n=19) zum Einsatz. Den Modus bildete das Ileum-Conduit mit 52,3 %.

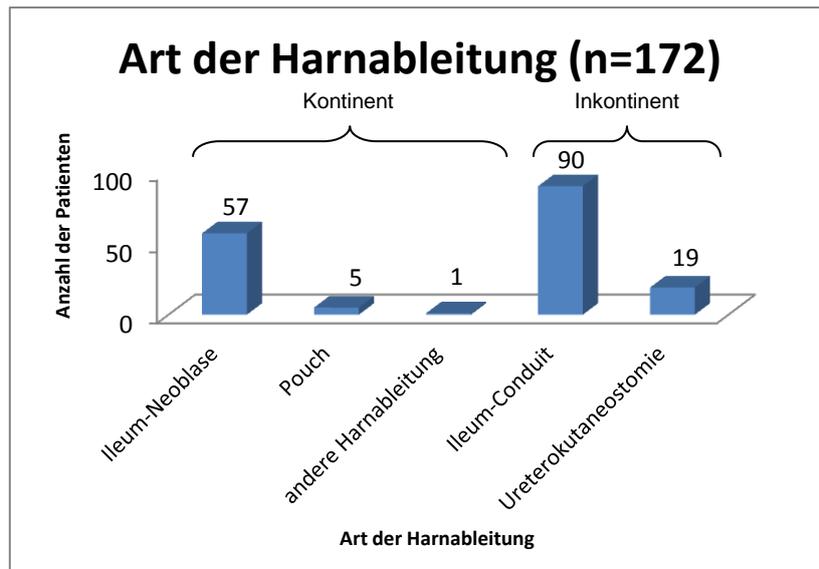


Abbildung 6: Anzahl der Patienten pro Art der Harnableitung

Die Operationsdauer (OP-Dauer) betrug für die 172 ermittelten Fälle zwischen 88 Minuten (min) als Minimum und 527 min als Maximum. Der Mittelwert lag mit einer Standardabweichung von 85,05 min bei 294,53 min. Der Median betrug 294,00 min. Die Zeitspanne 241-300 min bildete den Modus.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten pro Operationsdauer-Intervall in Minuten

OP-Dauer [min]	n	%
<60	0	0,00
61-120	2	1,16
121-180	14	8,14
181-240	28	16,28
241-300	48	27,91
301-360	42	24,42
361-420	24	13,95
421-480	11	6,40
481-540	3	1,74
541-600	0	0,00
Gesamt	172	100,00

Es wurde der intraoperative Blutverlust anhand des Anästhesieplans für 156 Patienten erfasst. Als minimaler Wert waren 100 Milliliter (ml) angegeben, das Maximum betrug 4000 ml. Der Mittelwert lag bei 718,97 ml bei einer Standardabweichung von 533,40 ml. Der Median betrug 600,00 ml. Das Intervall 500-999 ml ist als Modus zu nennen. 71,79 % der Patienten verloren <1000 ml Blut.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten pro intraoperativem Blutverlust-Intervall in Milliliter

Intraoperativer Blutverlust [ml]	n	%
0-499	52	33,33
500-999	60	38,46
1000-1499	28	17,95
1500-1999	12	7,69
2000-2499	2	1,28
≥2500	2	1,28
Gesamt	156	100,00

3.1.4 Follow-up und postoperativer Verlauf

Alle 175 ermittelten Transfusionsraten beziehen sich ausschließlich auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Die postoperative Transfusionsrate bezieht sich auf den Zeitrahmen nach der Operation bis zur Entlassung des Patienten und beinhaltet somit auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf der Intensivstation. Die summative Transfusionsrate beinhaltet je Patient alle intra- und postoperativen Transfusionen additiv.

13,71 % der ermittelten 175 Patienten erhielten intraoperativ eine oder mehrere Transfusionen (n=24). Minimal wurden 0, maximal 6 Transfusionen gegeben. Der Median und Modus betragen jeweils 0.

Postoperativ erhielten 46,86 % aller ermittelten Patienten eine Transfusion (n=82). Das Minimum waren 0 Erythrozytenkonzentrate, das Maximum 6. Median und Modus betragen beide 0.

Summativ erhielten 52,57 % aller Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen, ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrate (n=92). Minimal wurden 0 und maximal 8 Transfusionen gegeben. Der Modalwert war 0 und der Median 1.

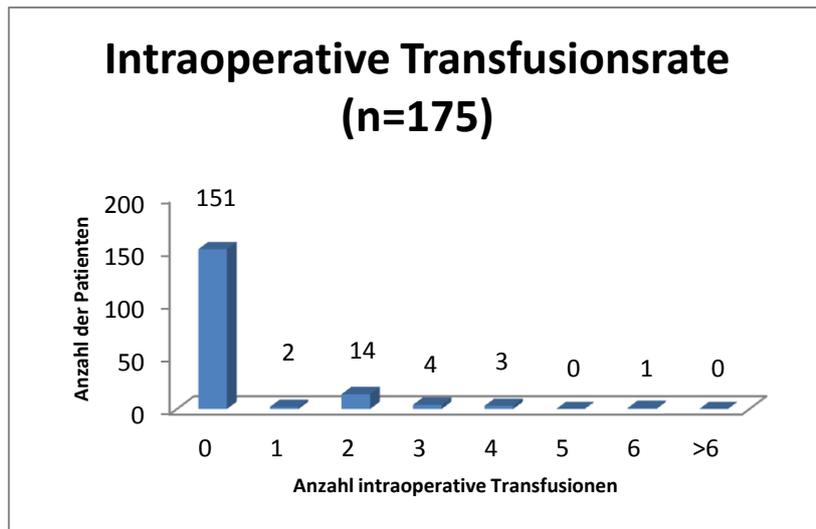


Abbildung 7: Anzahl der Patienten pro intraoperativer Transfusionsrate

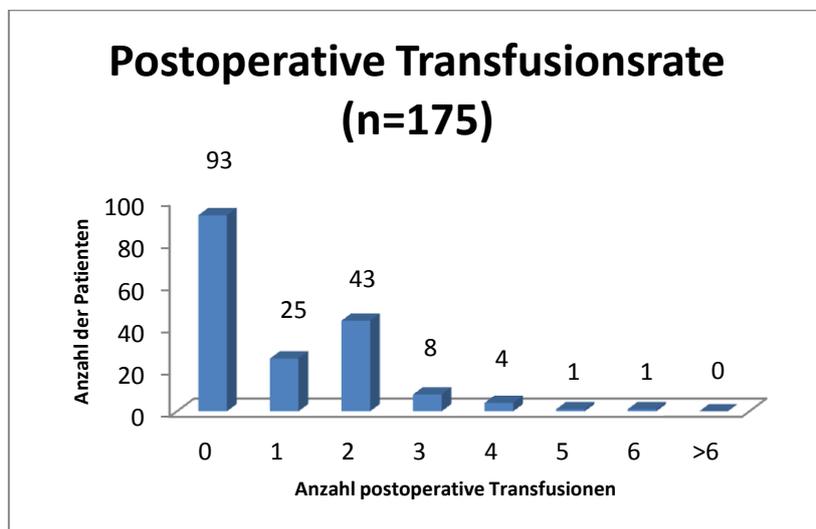


Abbildung 8: Anzahl der Patienten pro postoperativer Transfusionsrate

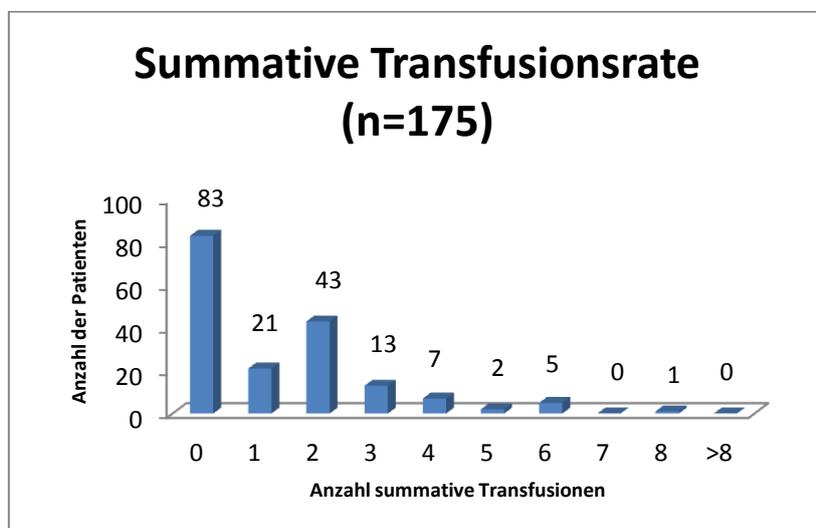


Abbildung 9: Anzahl der Patienten pro summativer Transfusionsrate

Die postoperativen Komplikationen nach radikaler Zystektomie in dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden erfasst. Um eine standardisierte Vergleichbarkeit zu gewähren wurden diese leitliniengerecht mithilfe der Clavien-Klassifikation dokumentiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020). Diese findet sich im tabellarischen Anhang (Anhang 1).

Die Zuordnung der Patienten erfolgte zu den Zeitpunkten 30 und 90 Tage postoperativ.

30 Tage postoperativ konnte bei 35,98 % der 164 ermittelten Fälle ein komplikationsloser Verlauf dokumentiert werden ($n=59$), 64,02 % hingegen erlitten Komplikationen ($n=105$) verschiedener Schweregrade. Die minimale Ausprägung stellte zu diesem Zeitpunkt Clavien 1 dar, die maximale Clavien 5. Der Modus war mit Clavien 2 zu beziffern.

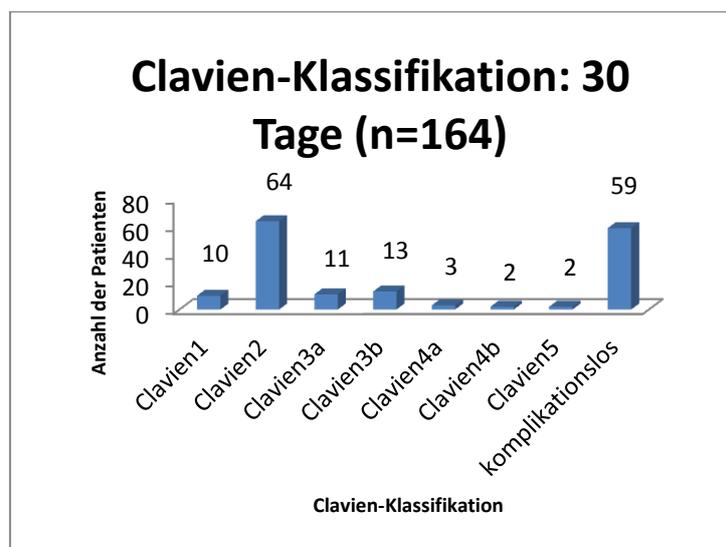


Abbildung 10: Anzahl der Patienten pro Clavien-Klassifikation 30 Tage postoperativ

90 Tage postoperativ waren 32,43 % der 148 Patienten komplikationsfrei ($n=48$) und 67,57 % hatten Komplikationen zu bezeichnen ($n=100$). Das Minimum stellte Clavien 1 dar, wohingegen das Maximum von Clavien 5 gebildet wurde. Clavien 2 bildete den Modalwert.

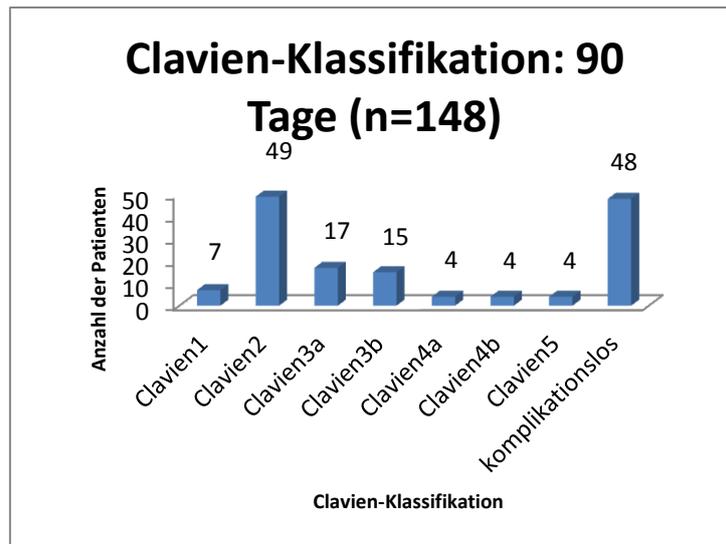


Abbildung 11: Anzahl der Patienten pro Clavien-Klassifikation 90 Tage postoperativ

Für die Patienten wurden alle postoperativ aufgetretenen Komplikationen erfasst. Diese wurden nach Ereignisarten gruppiert und tabellarisch mit ihren jeweiligen Häufigkeiten festgehalten. Es folgt die Darstellung für alle Patienten mit der Einstufung nach Clavien-Klassifikation $\geq 3a$.

Tabelle 6: Art und Häufigkeiten der Komplikationen bei Einstufung Clavien $\geq 3a$

Ereignisart	n(Gesamt)	%(Gesamt)	Untergruppe	n	%
Kardiopulmonale Ereignisse	10	5,71	Myokardinfarkt	4	2,29
			Kreislaufdepression	2	1,14
			Pleuraerguss	1	0,57
			Kardiale Dekompensation	1	0,57
			Herzrhythmusstörungen	1	0,57
			Anasarka	1	0,57
			Dyspnoe	0	0,00
Vaskuläre Ereignisse	15	8,57	Blutung postoperativ	7	4,00
			Blutbildveränderungen	5	2,86
			Lymphödem	1	0,57
			Ruptur Aneurysma	1	0,57
			thrombembolische Ereignisse	1	0,57
Entzündliche Ereignisse	52	29,71	HWI / Bakteriurie	13	7,43
			(Pyelo-)Nephritis, Pyonephrose	10	5,71
			Fieber	7	4,00
			Sepsis	8	4,57
			Pneumonie	4	2,29
			Peritonitis	3	1,71
			Abszess	2	1,14
			Cholezystitis	2	1,14
			SIRS	2	1,14
			Stomatitis	1	0,57
Gastrointestinale Ereignisse	12	6,86	Ileus	10	5,71
			Rektumstenose	1	0,57
			Obstipation	1	0,57
Wundereignisse	25	14,29	Wundheilungsstörungen	17	9,71
			Erworbene Hernien	4	2,29
			Verwachsungsbauch	2	1,14
			Fistelung	1	0,57
			Ulkus	1	0,57
Urogenitale Ereignisse	48	27,43	Harnabflussstörung	21	12,00
			Nierenfunktionsstörungen	11	6,29
			Stenosen im Operationsbereich	10	5,71
			Anastomoseninsuffizienz	4	2,29
			Urinom	2	1,14
Neurologische Ereignisse	7	4,00	Depression	2	1,14
			Delir	1	0,57
			Sensibilitätsstörungen	1	0,57
			Anpassungsstörung	1	0,57
			Ogilvie-Syndrom	1	0,57
			Lähmung	1	0,57
Sonstige Ereignisse	34	19,43	AZ-Verschlechterung	6	3,43
			Dislokation Drainage / Mono J	6	3,43
			Exitus letalis	5	2,86
			Lymphozele	4	2,29
			Aszites	4	2,29
			Elektrolytentgleisungen	3	1,71
			Serom	2	1,14
			Dekubitus	1	0,57
			Hypalbuminämie	1	0,57
			symptomatische Choledocholithiasis / Cholezystolithiasis	1	0,57
			Laparozele	1	0,57

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von im Mittel 807,9 Tagen wurde das Auftreten eines Progresses untersucht und dokumentiert. Als positiv gewertet wurden dabei Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive sowie eine Spätmetastasierung. Der Beobachtungszeitraum betrug minimal 133 Tage und maximal 1595 Tage. Der Median lag bei 673 Tagen.

26 der 175 Patienten nach radikaler Zystektomie erlitten im Beobachtungszeitraum einen Progress, was einem prozentualen Anteil von 14,86 % entspricht. Die restlichen 149 Fälle (85,14 %) wiesen keinen Progress auf. Der Modalwert entsprach dem Fehlen eines Progresses.

Der minimale zeitliche Abstand zwischen der radikalen Zystektomie und dem Auftreten eines Progresses lag bei -5 Monaten und der maximale bei 44 Monaten. Der Mittelwert betrug 10 Monate, der Median 18 Monate.

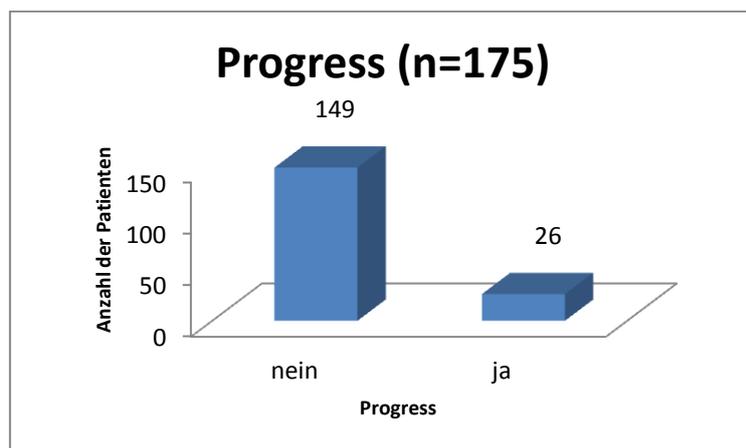


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit und ohne Progress

3.1.5 Labor

Ausgewählte Laborparameter wurden präoperativ und/oder postoperativ erfasst. Einige wurden direkt übernommen, andere als Berechnungsgrundlage verwendet.

Es wurde der höchste CRP Wert postoperativ bis 5 Tage (CRP(5d)) nach der Operation dokumentiert. Weiterhin wurde die Differenz des zuletzt vor der Operation gemessenen CRP Wertes zum höchsten postoperativen CRP Wert innerhalb von 5 Tagen postoperativ berechnet (Δ CRP(5d)).

Ebenso wurde die Differenz des höchsten CRP Wertes innerhalb von 5 Tagen postoperativ zum höchsten CRP Wert innerhalb von 30 Tagen postoperativ ermittelt (Δ CRP(30d)).

Die beiden letztgenannten Merkmale stellen somit den postoperativen Verlauf des CRP in unterschiedlichen Intervallen dar.

Im Folgenden diene das zuletzt präoperativ erfasste CRP (präopCRP) als Berechnungsgrundlage für die Differenz des zuletzt präoperativ erfassten CRP zum am 5. postoperativen Tag erfassten CRP ($\Delta\text{CRP}(\text{präop zu 5POD})$).

Weiterhin wurden die letzten präoperativen Werte der Neutrophilen sowie Lymphozyten erfasst und die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio berechnet. Die Neutrophilen stellten dabei den Dividenden dar, die Lymphozyten den Divisor.

Die statistischen Maßzahlen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Anzahl der ermittelten Fälle, Median und Range ausgewählter Laborparameter

Laborparameter	n	Median (Range)
CRP(5d) in [mg/l]	149	133 (17,50-388)
$\Delta\text{CRP}(5\text{d}) = \text{CRP}(5\text{d}) - \text{CRP}(\text{präoperativ})$ in [mg/l]	146	123,05 (1,40-369,60)
$\Delta\text{CRP}(30\text{d}) = \text{CRP}(30\text{d}) - \text{CRP}(5\text{d})$ in [mg/l]	149	0 (0-247,50)
NLR	92	2,75 (1,12-16,02)

3.2 Identifikation perioperativer Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und Notwendigkeit einer Transfusion

3.2.1 Abhängige und unabhängige Variablen

Für die uni- und multivariaten Analysen wurden im Vorfeld vier statistische Zielpunkte festgelegt, die somit die unabhängigen Variablen der Berechnungen darstellten. Es handelte sich dabei um:

1. Komplikationen bis 30 Tage postoperativ
2. Komplikationen bis 90 Tage postoperativ
3. Transfusionen
4. Progress

Die Komplikationen wurden entsprechend der aktuellen S3-Leitlinien des Harnblasenkarzinoms über die Clavien-Klassifikation erfasst (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Komplikationen wurden dabei als Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die sich der Clavien-Klassifikation Grad 1-5 zuordnen ließen, definiert (Siehe Anhang 1: Clavien-Klassifikation: postoperative Komplikationen, frei nach (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020)).

Dem gegenüber wurden folgende abhängige Variablen gestellt:

1. Alter am Operationstag (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
2. Geschlecht (männlich vs. weiblich)
3. BMI (<30 vs. ≥30)
4. ACCI (<6 vs. ≥6)
5. NLR ($\leq 2,32$ vs. $> 2,32$)
6. präopCRP ($\leq 3,6$ mg/l vs. $> 3,6$ mg/l)
7. Δ CRP(präop zu 5POD) ($\leq 163,1$ mg/l vs. $> 163,1$ mg/l)
8. pT-Stadium (Tis, Ta, T0-2 vs. T3-4)
9. pN-Status (N0 vs. N1-3)
10. Art der Harnableitung (kontinent (Ileum-Neoblase, Pouch, andere Harnableitung) vs. inkontinent (Ileum-Conduit, Ureterokutaneostomie))
11. Blutverlust (≤ 600 ml vs. > 600 ml)

Für den Zielpunkt Progress zudem:

12. R-Status (R0 vs. R1-2)
13. Simultanes Tis (nein vs. ja)

Alle unabhängigen Variablen, die in der univariaten Analyse einen Signifikanzwert $p \leq 0,10$ erreichten, wurden für die multivariate Analyse zugelassen.

Erreichte eine unabhängige Variable in den Analysen einen Signifikanzwert von $p \leq 0,05$, wurde das Ergebnis als signifikant gewertet. Bei Signifikanzwerten von $0,05 \leq p \leq 0,10$ wird von einer schwachen Signifikanz, beziehungsweise Tendenz, gesprochen.

3.2.2 Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen aller Schweregrade bis 30 Tage

Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse: Komplikationen bis 30 Tage postoperativ

	Univariate Analyse			IN	Multivariate Analyse		
	OR	95%CI	p		OR	95%CI	p
Komplikationen bis 30 Tage postoperativ							
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	1,83	0,81-4,47	0,151				
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,61	0,23-1,46	0,278				
BMI (<30 vs. ≥30)	1,47	0,61-3,59	0,393				
ACCI (<6 vs. ≥6)	2,71	1,20-6,11	0,016	IN	2,56	1,08-6,04	0,032
NLR (≤2,32 vs. >2,32)	2,31	1,05-5,11	0,039	IN	2,22	0,96-5,14	0,063
präopCRP (≤3,6 mg/l vs. >3,6 mg/l)	2,8	1,22-6,41	0,015	IN	2,43	1,01-5,81	0,047
ΔCRP(präop zu 5POD) (≤163,1 mg/l vs. >163,1 mg/l)	3,23	1,42-7,37	0,005	IN	2,61	1,10-6,22	0,030
pT-Stadium (Tis, Ta, T0-2 vs. T3-4)	0,53	0,23-1,21	0,131				
pN-Status (N0 vs. N1-3)	0,42	0,12-1,51	0,185				
Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	0,84	0,37-1,90	0,669				
Blutverlust (≤600 ml vs. >600 ml)	1,11	0,47-2,65	0,808				

Odds Ratio (OR); 95 %-Konfidenzintervall (95 %CI); Signifikanzniveau erreicht (IN)

Als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage zeigten sich in der univariaten Analyse die NLR ($p=0,039$; $OR=2,31$; $95\%CI=1,05-5,11$) sowie der ACCI ($p=0,016$; $OR=2,71$; $95\%CI=1,20-6,11$).

Mit einem p-Wert von 0,005 ($OR=3,23$; $95\%CI=1,42-7,37$) erwies sich das ΔCRP (präop zu 5POD) als weiterer Prädiktor, ebenso wie das präopCRP mit $p=0,015$ ($OR=2,8$; $95\%CI=1,22-6,41$).

In der multivariaten Analyse erreichte die NLR das Signifikanzniveau mit $p=0,063$ nicht ($OR=2,22$; $95\%CI=0,96-5,14$). Als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage erwiesen sich der ACCI ($p=0,032$; $OR=2,56$; $95\%CI=1,08-6,04$), das ΔCRP (präop zu 5POD) ($p=0,030$; $OR=2,61$; $95\%CI=1,10-6,22$) und das präopCRP ($p=0,047$; $OR=2,43$; $95\%CI=1,01-5,81$).

3.2.3 Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen aller Schweregrade bis 90 Tage

Tabelle 9: Uni- und multivariate Analyse: Komplikationen bis 90 Tage postoperativ

	Univariate Analyse			IN	Multivariate Analyse		
	OR	95%CI	p		OR	95%CI	p
Komplikationen bis 90 Tage postoperativ							
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	1,47	0,71-3,07	0,300				
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,75	0,34-1,67	0,481				
BMI (<30 vs. ≥30)	2,18	0,96-4,95	0,061	IN	1,10	0,41-2,97	0,856
ACCI (<6 vs. ≥6)	2,10	0,98-4,48	0,056	IN	2,47	1,00-6,14	0,051
NLR (≤2,32 vs. >2,32)	1,19	0,57-2,47	0,641				
präopCRP (≤3,6 mg/l vs. >3,6 mg/l)	2,97	1,42-6,21	0,004	IN	4,27	1,70-10,75	0,002
ΔCRP(präop zu 5POD) (≤163,1 mg/l vs. >163,1 mg/l)	1,72	0,80-3,73	0,167				
pT-Stadium (Tis, Ta, T0-2 vs. T3-4)	0,38	0,18-0,84	0,016	IN	0,32	0,13-0,81	0,016
pN-Status (N0 vs. N1-3)	0,53	0,18-1,51	0,232				
Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	0,98	0,47-2,05	0,950				
Blutverlust (≤600 ml vs. >600 ml)	0,71	0,33-1,53	0,381				

In der univariaten Analyse stellten sich das pT-Stadium ($p=0,016$) und das präopCRP ($p=0,004$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen dar. Die OR lag dabei bei 0,38 bzw. 2,97, die Konfidenzintervalle bei 0,18-0,84 bzw. 1,42-6,21.

Der BMI ($p=0,061$; $OR=2,18$; $95\%CI=0,96-4,95$) und der ACCI ($p=0,056$; $OR=2,10$; $95\%CI=0,98-4,48$) zeigten eine Tendenz und wurden somit ebenfalls für die multivariate Analyse zugelassen.

Als starke Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen konnten in der multivariaten Analyse das pT-Stadium mit $p=0,016$ ($OR=0,32$; $95\%CI=0,13-0,81$) und das präopCRP mit $p=0,002$ ($OR=4,27$; $95\%CI=1,70-10,75$) ermittelt werden. Der BMI ($p=0,856$; $OR=1,10$; $95\%CI=0,41-2,97$) und der ACCI ($p=0,051$; $OR=2,47$; $95\%CI=1,00-6,14$) erreichten das Signifikanzniveau nicht.

3.2.4 Identifikation von Risikofaktoren für perioperative Transfusionen

Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse: Transfusionen

	Univariate Analyse			IN	Multivariate Analyse		
	OR	95%CI	p		OR	95%CI	p
Transfusionen							
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	1,51	0,82-2,77	0,183				
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	4,35	2,08-9,11	<0,0001	IN	5,88	2,15-16,12	0,001
BMI (<30 vs. ≥30)	0,71	0,35-1,44	0,342				
ACCI (<6 vs. ≥6)	3,01	1,45-6,25	0,003	IN	2,82	1,08-7,39	0,035
NLR (≤2,32 vs. >2,32)	1,15	0,62-2,14	0,657				
präopCRP (≤3,6 mg/l vs. >3,6 mg/l)	1,36	0,75-2,48	0,308				
ΔCRP(präop zu 5POD) (≤163,1 mg/l vs. >163,1 mg/l)	1,05	0,53-2,09	0,89				
pT-Stadium (Tis, Ta, T0-2 vs. T3-4)	2,20	1,18-4,11	0,013	IN	1,71	0,75-3,89	0,201
pN-Status (N0 vs. N1-3)	0,82	0,38-1,75	0,610				
Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	2,25	1,19-4,23	0,012	IN	3,14	1,29-7,62	0,011
Blutverlust (≤600 ml vs. >600 ml)	5,70	2,86-11,35	<0,0001	IN	8,36	3,52-19,89	<0,0001

Als Prädiktoren für eine perioperative Transfusion zeigten sich in der univariaten Analyse fünf Einflussvariablen. Diese waren das pT-Stadium ($p=0,013$; $OR=2,20$; $95\%CI=1,18-4,11$), die Art der Harnableitung ($p=0,012$; $OR=2,25$; $95\%CI=1,19-4,23$), der Blutverlust ($p<0,0001$; $OR=5,70$; $95\%CI=2,86-11,35$), der ACCI ($p=0,003$; $OR=3,01$; $95\%CI=1,45-6,25$) und das Geschlecht ($p<0,0001$; $OR=4,35$; $95\%CI=2,08-9,11$). Dabei verblieben als unabhängige Faktoren für eine Transfusion in der multivariaten Analyse die Art der Harnableitung ($p=0,011$; $OR=3,14$; $95\%CI=1,29-7,62$), der Blutverlust ($p<0,0001$; $OR=8,36$; $95\%CI=3,52-19,89$), der ACCI ($p=0,035$; $OR=2,82$; $95\%CI=1,08-7,39$) und das Geschlecht ($p=0,001$; $OR=5,88$; $95\%CI=2,15-16,12$).

3.2.5 Identifikation von Risikofaktoren für einen Progress nach radikaler Zystektomie

Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse: Progress

	Univariate Analyse			IN	Multivariate Analyse		
	HR	95%CI	p		HR	95%CI	p
Progress							
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	0,78	0,34-1,80	0,551				
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,69	0,23-1,73	0,445				
BMI (<30 vs. ≥30)	1,12	0,40-2,72	0,816				
ACCI (<6 vs. ≥6)	0,45	0,11-1,31	0,153				
NLR (≤2,32 vs. >2,32)	1,23	0,49-2,84	0,640				
präopCRP (≤3,6 mg/l vs. >3,6 mg/l)	1,05	0,45-2,39	0,914				
ΔCRP(präop zu 5POD) (≤163,1 mg/l vs. >163,1 mg/l)	0,79	0,23-2,12	0,667				
pT-Stadium (Tis, Ta, T0-2 vs. T3-4)	6,28	2,14-26,71	0,000	IN	5,26	1,66-16,64	0,005
pN-Status (N0 vs. N1-3)	2,72	1,09-6,36	0,034	IN	2,28	0,86-6,03	0,098
Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	1,43	0,61-3,72	0,425				
R-Status (R0 vs. R1-2)	0,99	0,16-3,41	0,987				
simultanes Tis (nein vs. ja)	0,52	0,19-1,26	0,154				

Hazard Ratio (HR)

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Progresses zeigten sich in der univariaten Analyse das pT-Stadium und der pN-Status ($p=0,0003$; $HR=6,28$; $95\%CI=2,14-26,71$ und $p=0,034$; $HR=2,72$; $95\%CI=1,09-6,36$). In der multivariaten Analyse verblieb das pT-Stadium mit einem p-Wert von $0,005$ ($HR=5,26$; $95\%CI=1,66-16,64$). Der pN-Status zeigte in der multivariaten Analyse hingegen keine Signifikanz ($p=0,098$; $HR=2,28$; $95\%CI=0,86-6,03$).

4 DISKUSSION

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellt den Goldstandard zur Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms dar (Bassi and Pagano, 2007; Hautmann, 2014). Zudem ist sie eine wichtige Therapieoption bei Hochrisiko-nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom (Hochrisiko-NMIBC) sowie nach Versagen der Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Als komplexer Eingriff ist sie trotz stetiger chirurgischer Fortschritte mit relevanten Komplikationsraten sowie Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020; Kwiatkowska et al., 2017; Noldus et al., 2018; Ramani et al., 2009; Spahn and Boxler, 2015; Stolzenburg et al., 2011; Takada et al., 2012).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifikation von perioperativen Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach offener radikaler Zystektomie, um Patienten mit erhöhtem perioperativen Risiko besser präoperativ erkennen zu können.

Dies soll dabei helfen, drohenden Komplikationen früher und effizienter entgegenzuwirken sowie eine bessere Stratifizierung und Aufklärung zu alternativen Therapieoptionen (z. B. Radiochemotherapie) zu gewährleisten.

4.1 Integration der Ergebnisse vor dem Hintergrund des bisherigen Stands der Wissenschaft

4.1.1 Absolute Komplikationsrate

Die absolute Komplikationsrate des vorliegenden Patientenkollektivs belief sich auf 64,0 % (bis 30 Tage postoperativ) bzw. 67,6 % (bis 90 Tage postoperativ) unter Betrachtung aller Schweregrade (Clavien-Klassifikation 1-5).

Setzt man dies mit den Komplikationsraten vergleichbarer Studien in Relation, zeigt das vorliegende Patientenkollektiv vergleichbare Komplikationsraten.

Für die entsprechenden Zeiträume finden sich hier Komplikationsraten von bis zu 66 % (30 Tage postoperativ) (Lavallee et al., 2014; Novotny et al., 2007; Pycha et al., 2008; Ramani et al., 2009; Young et al., 2017) und 68 % (bis 90 Tage postoperativ) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

et al., 2020; Hautmann et al., 2010; Izquierdo et al., 2015; Roghmann et al., 2014; Takada et al., 2012).

Vergleicht man die vorliegenden Komplikationsraten unterschiedlicher Studien müssen jedoch auch Unterschiede im jeweiligen Studiendesign Beachtung finden.

Novotny et al. ermittelten in ihrer retrospektiven Studie mit 516 Patienten mit radikaler Zystektomie in 04/1993-08/2005 eine niedrigere perioperative Komplikationsrate von 27,3 % im Zeitraum bis 30 Tage postoperativ.

Vergleicht man die angewandten Harnableitungsformen bei Novotny et al. mit der vorliegenden Studie, so zeigt sich das Ileum-Conduit (57,9 % vs. 52,3 %) übereinstimmend als häufigste angewandte Harnableitungsform, gefolgt von der Ileum-Neoblase (36,8 % vs. 33,1 %). Andere Formen der Harnableitung, wie beispielweise die Ureterokutaneostomie oder der Pouch, fanden bei Novotny et al. deutlich seltener Anwendung (5,2 % vs. 14,5 %) (Novotny et al., 2007). Insbesondere die Ureterokutaneostomie (11,1 %) wurde in der vorliegenden Studie häufig eingesetzt. Sie stellt die operativ einfachste Form der Harnableitung dar und wird daher bevorzugt bei multimorbiden Patienten und in palliativer Situation angewandt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020). Der vermehrte Einsatz dieser Art der Harnableitung kann als Hinweis auf ein überproportional hohes Verhältnis multimorbider Patienten im Patientenkollektiv gesehen werden, was per se wiederum einen möglichen Erklärungsansatz für die höhere Komplikationsrate in der vorliegenden Studie liefert.

Auch Pycha et al. zeigten primär im selben postoperativen Zeitraum eine niedrigere Komplikationsrate von 23,6 %. Die Kohorte bestand aus 130 Patienten, die im Zeitraum 04/2000-03/2007 eine inkontinente Harnableitung nach radikaler Zystoprostektomie oder vorderer Beckenexenteration aufgrund eines Blasenkarzinoms erhielten (Pycha et al., 2008). Zu bedenken ist jedoch, dass bei Pycha et al. konträr zur vorliegenden Studie ausschließlich inkontinente Harnableitungsformen Anwendung fanden. Auch hier liegt also ein möglicher Erklärungsansatz für die differenten Komplikationsraten in der angewandten Harnableitungform.

Ergänzend sei die Studie von Young et al. erwähnt, deren primäres Ziel in der Klärung der Frage lag, inwieweit die radikale Zystektomie bei älteren Menschen eine sichere Behandlungsoption darstellt. Sie untersuchten hierfür 81 Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie im Zeitraum 05/2013-06/2015 unterzogen. Dabei bildeten sie zwei nach Alter separierte Kohorten (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) (Young et al., 2017).

Die perioperative Komplikationsrate bis 30 Tage postoperativ zeigt sich mit 57-66 % (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) vergleichbar.

Divergenzen zur vorliegenden Studie zeigen sich jedoch in der Operationsform. Während in der vorliegenden Studie ausschließlich die offene radikale Zystektomie Anwendung fand, erfuhr bei Young et al. die Mehrheit eine laparoskopische radikale Zystektomie (83,95 % laparoskopisch; 16,05 % offen).

Bei Young et al. erhielten zudem 79 der 81 Patienten (97,5 %) mittels Ileum-Conduit eine inkontinente Harnableitungsform. Nur zwei Patienten erhielten mittels Ileum-Neoblase eine kontinente Harnableitungsform (Young et al., 2017). Diese Verteilung der Harnableitungsform ist somit deutlich different zur vorliegenden Studie, in der mit 36,6 % (n=63) der Patienten ein erhöhter Anteil einer kontinenten Form der Harnableitung zugeführt wurde (Young et al., 2017).

Um die vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund des bisherigen Stands der Wissenschaft vergleichend einordnen zu können, müssen weitere allgemeine Faktoren beachtet werden:

Es existiert bisher keine weltweit einheitliche Definition und Einteilung der postoperativen Komplikationen, wenngleich oft die, auch in der vorliegenden Arbeit angewandte, Clavien-Klassifikation Anwendung findet. Dies schränkt einen Abgleich zu aktuellen Daten anderer wissenschaftlicher Studien ein.

Zudem müssen auch die Schwächen der Clavien-Klassifikation beachtet werden. Hierbei sind insbesondere die Einschränkungen der Vergleichbarkeit verschiedener Therapien durch das Erfassungssystem mittels einer Ordinalskala, der Datenverlust bezüglich leichter Komplikationen und die fehlende Möglichkeit der Abwägung erfasster Komplikationen verschiedener Schweregrade untereinander zu nennen (Kowalewski et al., 2020).

Um die genannten Limitationen zu überwinden wurde, unter Einbezug der Clavien-Klassifikation als Standardverfahren, der comprehensive complication index (CCI) als neuer Standard der allgemeinen Chirurgie entwickelt.

Der CCI erfasst alle postoperativen Komplikationen in einer kontinuierlichen Zahl zwischen 0 (keine Komplikationen) und 100 (Tod) und bildet somit die Gesamtmorbidität des Patienten ab (Kowalewski et al., 2020).

Eine Validierung des CCI für die drei häufigsten uro-chirurgischen Eingriffe und seiner Vorteile gegenüber der Clavien-Klassifikation haben sich Kowalewski et al. zum Ziel gemacht. Hierfür untersuchten sie in ihrer monozentrischen Studie 682 urologische Patienten nach den größten uro-chirurgischen Eingriffen in einem Krankenhaus der Maximalversorgung. Diese sind die radikale Zystektomie (RC; n=172), die radikale Prostatektomie (RP; n=297) und die partielle Nephrektomie (PN; n=213). Betrachtet wurden Patienten, die sich in 01/2017-12/2018 (RC und PN) bzw. 01/2018-12/2018 (RP) der jeweiligen operativen Versorgung unterzogen. Die Erfassung postoperativer Komplikationen erfolgte anhand des CCI sowie der Clavien-Klassifikation bis 30 Tage nach operativer Versorgung.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der CCI die Gesamtmorbidität umfassender abbilden kann als die Clavien-Klassifikation, da er alle postoperativ aufgetretenen Komplikationen berücksichtigt, wohingegen die Clavien-Klassifikation häufig nur die schwerste Komplikation erfassen kann. Zudem kann der CCI die benötigte Stichprobengröße reduzieren und somit die Durchführung klinischer Studien erleichtern. Weiterhin ermöglicht der CCI gegenüber der Clavien-Klassifikation eine genauere Vorhersage der Verweildauer (CCI: $r=0,45$; $p<0,001$ vs. Clavien: $r=0,35$; $p<0,001$; statistical difference between correlations $p<0,001$).

Die einfache Berechenbarkeit und die Basierung auf der bekannten Clavien-Klassifikation erleichtern dabei die Implementierung in die Klinik (Kowalewski et al., 2020). Inwieweit durch den CCI ein weltweit einheitliches Instrument zur Erfassung postoperativer Komplikationen und eine damit einhergehende bessere Vergleichbarkeit geschaffen wurde, wird sich zukünftig zeigen.

Des Weiteren ist ein Selektionsbias als mitwirkender Faktor der erhöhten Komplikationsraten in der vorliegenden Studie anzunehmen: Die Universitätsmedizin Mannheim als Haus der Maximalversorgung behandelt regelhaft Patienten, die bereits präoperativ als komplexe Fälle mit zu erwartendem schwierigen Verlauf

betrachtet werden. Insbesondere eine Gegenüberstellung zu kleineren Häusern mit differenter Versorgungsstruktur und abweichendem Patientenaufkommen scheint hierdurch limitiert.

Ergänzend muss ein Informationsbias durch die genaue Erfassung der Komplikationen im Rahmen der Dissertation angenommen werden. Im klinischen Alltag ist ein Datenverlust insbesondere leichter Komplikationen häufig zu beobachten. Es ist daher anzunehmen, dass durch sehr präzises Aufarbeiten der Daten und durch die thematische Fokussierung auf postoperative Komplikationen in der vorliegenden Arbeit insbesondere Komplikationen niedriger Schweregrade deutlich häufiger erfasst wurden. Der Anteil niedriger Komplikationen zeigt sich somit erhöht.

4.1.2 Komplikationsschwere

Neben der Komplikationsrate wurde zusätzlich die Komplikationsschwere untersucht. Die Einteilung erfolgte anhand der Clavien-Klassifikation in leichte (Clavien 1-2) und schwere Komplikationen (Clavien 3-5).

Für den Zeitraum bis 30 Tage postoperativ erlitten 45,1 % leichte Komplikationen und 18,9 % schwere.

Betrachtet man den Zeitraum von 90 postoperativen Tagen konnten bei 37,8 % der Patienten leichte und bei 29,7 % schwere Komplikationen erfasst werden.

Die Integration dieser Ergebnisse vor dem Hintergrund bisheriger Studien erfolgt unter Beachtung sich unterscheidender Studiendesigns. Häufig wurden nach Untersuchungsaspekten selektierte Patientenkollektive und differente Untersuchungszeiträume angewandt (Albisinni et al., 2015; Pycha et al., 2008; Wallis et al., 2017; Young et al., 2017).

Albisinni et al. untersuchten in ihrer retrospektiven, europäischen Multi-Center-Studie ein Patientenkollektiv von 503 Patienten, das im Zeitraum von 2000-2013 eine radikale Zystektomie erfuhr, die jedoch konträr zur vorliegenden Studie laparoskopisch erfolgte.

Die Anzahl leichter Komplikationen im postoperativen Zeitraum von 90 Tagen zeigt sich bei Albisinni et al. gegenüber der vorliegenden Studie vergleichbar (39 % vs. 37,8 %), wohingegen schwere Komplikationen bis 90 Tage nach Operation in der vorliegenden Studie häufiger zu nennen sind (17 % vs. 29,7 %) (Albisinni et al.,

2015). Die Frage inwieweit die postoperativen Komplikationsraten durch die Operationsform (offen vs. laparoskopisch) beeinflusst werden, wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020).

Im oben genannten Vergleich zu beachten ist hierbei jedoch, dass sich nicht nur die Operationsform unterscheidet (laparoskopisch vs. offen), sondern auch die Häufigkeit der angewandten Harnableitungsformen. Sowohl bei Albisinni et al., als auch in der vorliegenden Studie stellt das Ileum-Conduit (69 % vs. 52 %) die häufigste Ableitungsform dar, gefolgt von der orthotopen Neoblase (25 % vs. 33 %) (Albisinni et al., 2015). Im vorliegenden Kollektiv wurde die orthotope Neoblase jedoch häufiger eingesetzt.

Betrachtet man die Art der Harnableitung als Prädiktorvariable für postoperative Komplikationen, so gibt es Studien, die den Einfluss belegen (Pycha et al., 2008; Takada et al., 2012) und andere, die einen solchen Einfluss nicht auffinden können (Abe et al., 2014; Lavallee et al., 2014). Auch in der vorliegenden Studie konnte sich die Art der Harnableitung nicht als Prädiktor der postoperativen Komplikationsrate beweisen.

Kritisch zu bedenken ist hierbei jedoch ein anzunehmender Selektionsbias, der den Nachweis eines möglichen Einflusses der Art der Harnableitung stört.

Die Auswahl der Harnableitung ist ein individueller, komplexer Entscheidungsprozess, bei dem neben dem diagnostizierten Tumorstadium und dem Patientenwunsch insbesondere auch vorliegende Begleiterkrankungen des Patienten in die Entscheidungsfindung mit einfließen. Erfahrungsgemäß werden beispielsweise operativ komplexe Formen wie die orthotope Neoblase häufiger bei jungen Patienten angewandt, die regelhaft weniger Begleiterkrankungen aufweisen. Im Gegenzug werden das Ileum-Conduit und die Ureterokutaneostomie häufiger bei alten, multimorbiden Patienten angewandt, bei denen konsekutiv bereits präoperativ mit höheren postoperativen Komplikationsraten zu rechnen ist. Ein möglicher Effekt der angewandten Harnableitung kann durch die Patientenselektion somit aufgehoben werden.

Am ehesten lässt sich ein direkter Vergleich zu den folgenden zwei Studien ziehen: Zum einen zu der 2012 von Takada et al. durchgeführten Studie, bei der für den Zeitraum von 90 Tagen postoperativ von den 928 eingeschlossenen

Studienteilnehmern bei 51 % leichte Komplikationen festgestellt wurden, während 17 % schwere Komplikationen erlitten (Takada et al., 2012). Hierbei handelt es sich um eine multiinstitutionelle, retrospektive Studie, bei der 928 Patienten zwischen 1997 und 2010 mittels radikaler Zystektomie, pelviner Lymphadenektomie und Harnableitung behandelt wurden. Vergleicht man die Studienteilnehmer bei Takada et al. mit der vorliegenden Studie, so zeigen sich die Geschlechtsverteilung (77 % männlich vs. 70,9 % männlich) sowie das mediane Alter (70 Jahre vs. 68 Jahre) ähnlich. Die Verteilung der angewandten Harnableitungsformen verteilen sich folgendermaßen: Ileum-Conduit (53 % vs. 52 %), Ureterokutaneostomie (27 % vs. 11 %) und Neoblase (19 % vs. 33 %) (Takada et al., 2012). Somit wurde in der vorliegenden Studie die Neoblase als Harnableitungsform deutlich häufiger angewandt. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der differenten Erhebungsmethode der Arbeiten. Eine Schwäche der vorliegenden Studie liegt im Studiendesign einer Single-Center-Studie, weshalb ein gewisser Selektionsbias bezüglich der Patientenkohorte angenommen werden muss. Dies wiederum reduziert die wissenschaftliche Aussagekraft gegenüber großen Multi-Center-Studien.

Zum anderen lässt sich ein Vergleich zu der monozentrischen Studie von Roghmann et al. ziehen, deren Ziel die Erfassung postoperativer Komplikationen nach radikaler Zystektomie sowie die Identifizierung verfügbarer präoperativer Risikofaktoren war. Untersucht wurden 535 Patienten mit Blasenkarzinom, die sich in 06/2003-02/2012 einer radikalen Zystektomie mit folgender Harnableitung unterzogen. Dabei fanden bei Roghmann et al. lediglich das Ileum-Conduit als inkontinente Form der Harnableitung (n=349; 65,23 %) sowie die Ileum-Neoblase als kontinente Form (n=186; 34,77 %) Anwendung.

Es erfuhr 48,6 % der eingeschlossenen Patienten innerhalb von 90 Tagen leichte und 18,7 % schwere Komplikationen (Roghmann et al., 2014).

In der Gegenüberstellung der vorliegenden Ergebnisse zu oben genannten Studien zeigt sich eine verminderte Rate leichter Komplikationen (37,8 % vs. 48,6 %), während die Rate an schweren Komplikationen erhöht ist (29,7 % vs. 18,7 %).

Ein möglicher Erklärungsansatz ist der bereits im letzten Abschnitt genannte Selektionsbias sowie Informationsbias des vorliegenden Patientenkollektivs. Zudem fand bei Roghman et al. gegenüber der vorliegenden Studie das Ileum-Conduit häufiger Anwendung (65,23 % vs. 52,33 %). Darüber hinaus beschränkten sich

Roghman et al. auf die zwei Harnableitungsformen des Ileum-Conduits sowie der Ileum-Neoblase, wohingegen in der vorliegenden Studie alle gängigen Harnableitungsformen genutzt wurden (Pouch, Ureterokutaneostomie).

Inwieweit also die angewandte Harnableitungsform die Komplikationsrate beeinflusst und eine Vergleichbarkeit damit limitiert, bleibt weiter abzuwarten.

4.1.3 Einflussfaktoren Komplikationsrate

Der folgende Abschnitt befasst sich mit den in der vorliegenden Studie identifizierten Risikofaktoren und Prädiktoren für die Morbidität nach radikaler Zystektomie.

Als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage zeigten sich in der univariaten Analyse die NLR, der ACCI, das Δ CRP(präop zu 5POD) sowie das präopCRP.

In der multivariaten Analyse erwiesen sich der ACCI ($p=0,032$; OR=2,56; 95 %CI=1,08-6,04), das Δ CRP(präop zu 5POD) ($p=0,030$; OR=2,61; 95 %CI=1,10-6,22) und das präopCRP ($p=0,047$; OR=2,43; 95 %CI=1,01-5,81) als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage.

Für das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen postoperativ stellten sich in der univariaten Analyse das pT-Stadium und das präopCRP als unabhängige Prädiktoren dar.

Der BMI ($p=0,061$) und der ACCI ($p=0,056$) zeigten eine Tendenz und wurden somit ebenfalls für die multivariate Analyse zugelassen.

Als starker Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen konnte in der multivariaten Analyse neben dem pT-Stadium ($p=0,016$; OR=0,32; 95 %CI=0,13-0,81) auch das präopCRP ($p=0,002$; OR=4,27; 95 %CI=1,70-10,75) ermittelt werden, welches sich somit sowohl als Prädiktor für den postoperativen Zeitraum von 30 als auch von 90 Tagen beweisen konnte.

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die hohen Mortalitätsraten sowie Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie befassen. Der Einfluss eines kontinuierlichen Bestrebens zur Verbesserung des perioperativen Managements in vielen Kliniken muss jedoch zur Einordnung der folgenden Studienergebnisse ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Der dänische Chirurg Hendrik Kehlet entwickelte die Grundzüge des heutigen Konzepts Enhanced recovery after surgery (ERAS), das als interdisziplinäres Behandlungskonzept zur rascheren Rekonvaleszenz und Rehabilitation der Patienten nach chirurgischen Eingriffen dienen soll. Grundprinzip ist die Minimierung von perioperativem Stress durch Kernelemente wie die rasche Wiederherstellung der Magen-Darm-Tätigkeit, optimiertes Flüssigkeitsmanagement und Mobilisation am Operationstag (Abraham and Albayati, 2011; Bisgaard and Kehlet, 2002; Wessels et al., 2020). Auch im Rahmen uro-chirurgischer Eingriffe werden ERAS-Protokolle eingesetzt.

Wessels et al. betrachteten in ihrer im Jahr 2020 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse Patienten mit Blasenkarzinom, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen und in diesem Rahmen mit bzw. ohne ERAS-Protokoll behandelt wurden (n=1909 vs. n=1917). Datengrundlage waren zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 14 prospektive und 9 retrospektive Studien.

Sie konnten in ihrer Analyse für die Anwendung eines ERAS-Protokolls einen signifikanten Vorteil für das Outcome der Patienten bezüglich der postoperativen Komplikationsrate nachweisen ($p=0,01$; $OR=0,76$; $95\%CI=0,61-0,94$). Kritisch zu erwähnen ist jedoch, dass dieser Zusammenhang in keiner der RCTs und der retrospektiven Studien nachweisbar war, sodass zur Verifizierung weitere Studien abgewartet werden müssen (Wessels et al., 2020).

Inwieweit also in den verschiedenen Studien angewandte Behandlungskonzepte zum perioperativen Management und ihre Optimierung im Laufe der Jahre die Studienergebnisse mit beeinflussen, muss kritisch bedacht werden.

Die Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken ist in der Chirurgie weit verbreitet. Ein großes Ziel dabei ist es, die Morbidität zu minimieren und den Heilungsprozess zu optimieren. So ist es das Bestreben der Roboter-assistierten radikalen Zystektomie, die hohen Morbiditätsraten nach radikaler Zystektomie zu senken (Bochner et al., 2018).

Beim vorliegenden Patientenkollektiv wurden alle radikalen Zystektomien als offene Operation durchgeführt, weshalb die Operationstechnik in dieser Analyse keine unabhängige Variable darstellt. Inwieweit die Operationstechnik Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate besitzt, wird vor dem Stand der aktuellen Wissenschaft kontrovers diskutiert. Angesichts der aktuellen Datenlage scheint

jedoch kein Zusammenhang bewiesen werden zu können (Bochner et al., 2015; Satkunasivam et al., 2019; Tyrirtzis et al., 2019).

Ergänzend sei hier eine Studie von Bochner et al. erwähnt, die sich mit eben dieser Fragestellung auseinandergesetzt haben (Bochner et al., 2015).

Bochner et al. untersuchten in ihrer randomisierten kontrollierten Studie 118 Patienten mit Blasenkarzinom, die sich in 03/2010-03/2013 einer radikalen Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie unterzogen. Die Patienten wurden in dieser prospektiven, monozentrischen Studie in zwei Studienarme randomisiert: offene radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie (ORC/PLND) und Roboter-assistierte radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie (RARC/PLND). Die Harnableitung wurde in beiden Gruppen offen durchgeführt. Im postoperativen Beobachtungszeitraum von 90 Tagen erlitten 62 % (RARC) bzw. 66 % (ORC) der Patienten Komplikationen der Schweregrade 2-5 nach der modifizierten Clavien-Klassifikation. Schwere Komplikationen (Clavien-Klassifikation 3-5) für den selben Beobachtungszeitraum von 90 Tagen postoperativ erfuhren 21 % (RARC) bzw. 22 % (ORC). Es konnte somit bezüglich der angewandten Operationstechnik kein signifikanter Unterschied der postoperativen Komplikationsrate gefunden werden.

Eine Limitation der Studie liegt in ihrem monozentrischen Studiendesign. Zudem wiesen alle Operateure eine minimal 10-jährige uro-onkologische Operationserfahrung auf, was eine Vergleichbarkeit zu weniger erfahrenen Operateuren einschränken kann (Bochner et al., 2015).

Auch Satkunasivam et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Sie betrachteten in ihrer Metaanalyse randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema, die bis 08/2018 veröffentlicht wurden. Unter Betrachtung postoperativer Komplikationen mittels der Clavien-Klassifikation konnten sie keinen signifikanten Einfluss der Operationstechnik (RARC vs. ORC) auf die Komplikationsrate jedweden Schweregrades ($OR=0,82$; $95\%CI=0,53-1,25$), noch in Bezug auf schwere Komplikationen ermitteln (Clavien-Dindo-Klassifikation ≥ 3 ; $OR=1,08$; $95\%CI=0,69-1,67$) (Satkunasivam et al., 2019).

Ist man sich der Limitationen bezüglich der Vergleichbarkeit bewusst, die durch Unterschiede im Studiendesign bedingt sind, so können in der Gegenüberstellung

zum aktuellen Stand der Wissenschaft interessante Übereinstimmungen, aber auch Abweichungen gefunden werden.

Als möglicher Prädiktor postoperativer Komplikationen wird das Tumorstadium (T-Stadium) vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage kontrovers bewertet. Bostrom et al. untersuchten in ihrer retrospektiven, monozentrischen Studie 258 Patienten, die sich 1986-2005 einer radikalen Zystektomie bei Blasenkarzinom unterzogen hatten. Sie identifizierten für einen postoperativen Zeitraum von 90 Tagen einen extravasikalen Tumor (entsprechend einem T-Stadium ≥ 3) als signifikanten Risikofaktor für schwere Komplikationen (Bostrom et al., 2009).

Zu einem anderen Ergebnis kamen Ramani et al. in ihrer monozentrischen Studie, deren Daten aus dem Zeitraum 1970-2005 stammen. Bei ihnen erhielten 846 Patienten eine radikale Zystektomie bei blaseneigenen ($n=647$), aber auch blasenfremden Tumoren ($n=199$), ungeachtet von vorangegangenen Behandlungen und Pathologien. Das T-Stadium war hier weder Prädiktor für Komplikationen nach 30 Tagen postoperativ, noch nach 60 Tagen (Ramani et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit konnte das pT-Stadium für den Zeitraum von 30 Tagen postoperativ das Signifikanzniveau nicht erreichen. Für den postoperativen Zeitraum von 90 Tagen jedoch zeigte es sich als Prädiktor für die Komplikationsrate.

Angesichts der differenten Studienbedingungen und Resultate sind zukünftig weitere prospektive, randomisierte Studien zur endgültigen Beurteilung und Einordnung des fraglich bestehenden Einflusses auf die Komplikationsrate nötig.

Das Geschlecht als unabhängige Variable zeigt sich in der vorliegenden Analyse nicht als Prädiktor für die Komplikationsraten. Gleichermäßen ergab das Geschlecht bei Roghmann et al. für seine 535 Patienten nach radikaler Zystektomie (06/2003-02/2012) weder einen Prädiktor für Komplikationen im Allgemeinen, noch für schwere Komplikationen (Roghmann et al., 2014). Das männliche Geschlecht zeigt sich dabei leicht erhöht gegenüber der vorliegenden Studie (77 % vs. 71 %) (Roghmann et al., 2014).

Auch Bostrom et al. konnten bei ihren 258 Patienten mit radikaler Zystektomie bei Blasenkarzinom (1986-2005) keinen Zusammenhang des Geschlechts zu den Komplikationsraten erkennen (Bostrom et al., 2009).

Hingegen finden sich jedoch auch Untersuchungen, die das Geschlecht als Prädiktorvariable identifizierten. Lavalley et al. erfassten Daten von 2303 Patienten, die im Zeitraum von 01/2006-12/2012 eine radikale Zystektomie erfuhren. Das weibliche Geschlecht zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten jedweder postoperativer Komplikation im Zeitraum von 30 Tagen nach der radikalen Zystektomie. Bei Lavalley et al. ist der Anteil männlicher Patienten im Vergleich zu der vorliegenden Studie erhöht (79 % vs. 71 %) (Lavalley et al., 2014).

Zu dem selben Ergebnis für den längeren Zeitraum von 90 Tagen postoperativ kamen Takada et al. in ihrer retrospektiven Multi-Center-Studie. Hierfür analysierten sie Daten von 928 Patienten, die mit offener radikaler Zystektomie, pelviner Lymphadenektomie und Harndeviation im Zeitraum 1997-2010 behandelt wurden (Takada et al., 2012). Hierbei liegt der Anteil männlicher Patienten mit 77 % ebenfalls leicht über dem männlichen Anteil des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie (71 %).

Zusammenfassend zeigen sich somit bei bedingt vergleichbarer Geschlechtsverteilung verschiedene Aussagen über das Geschlecht als Prädiktorvariable. Eine endgültige Einordnung steht somit weiterhin aus.

In der vorliegenden Studie erwies sich das Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) nicht als signifikanter Prädiktor für die Komplikationsrate. Analog erwies sich das Alter auch bei Roghmann et al. für seine 535 Patienten nach radikaler Zystektomie (06/2003-02/2012) weder als Prädiktor für Komplikationen im Allgemeinen, noch für schwere Komplikationen. Er teilte hierfür das Alter ab >50 bis ≤80 Jahren in Lebensdekaden ein (Roghmann et al., 2014).

Young et al. unterteilten 81 Patienten mit radikaler Zystektomie im Zeitraum von 05/2013-06/2015 dem Alter entsprechend in zwei Kohorten (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Bezüglich der Endpunkte leichte und schwere Komplikationen konnte das Alter keine signifikante Vorhersage erbringen (Young et al., 2017). Im Vergleich zu beachten ist dabei die Operationsform. Bei Young et al. erhielten 68 Patienten (84 %) eine laparoskopische radikale Zystektomie, die übrigen 13 Patienten (16 %) wurden offen operiert (Young et al., 2017). Demgegenüber erhielten in der vorliegenden Studie alle Patienten (100 %) eine offene radikale Zystektomie.

Doch es finden sich auch zahlreiche Studien mit divergenten Ergebnissen.

Bostrom et al. konnten für ihre 258 Patienten, die sich 1986-2005 bei Blasenkarzinom einer radikalen Zystektomie unterzogen, einen signifikanten Zusammenhang des Alters für schwere Komplikationen während des stationären Aufenthalts bei Patienten ≥ 65 Jahren zeigen. Für einen Zeitraum von 90 Tagen postoperativ ergab sich jedoch keine Signifikanz (Bostrom et al., 2009).

Bei Lavallee et al. (n=2303; Zeitraum: 01/2006-12/2012) zeigte sich das Alter als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten jedweder postoperativer Komplikationen im Zeitraum von 30 Tagen nach radikaler Zystektomie (Lavallee et al., 2014). Dabei zeigt sich eine vergleichbare Altersstruktur. Lavallee et al. benennen 48 % der Patienten >70 Jahre. In der vorliegenden Studie verfallen 46 % auf die Alterskohorte ≥ 70 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten zeigt sich gegenüber der vorliegenden Studie erhöht (79 % vs. 71 %) (Lavallee et al., 2014).

Analog hierzu zeigte sich das Alter (<70 vs. ≥ 70 Jahre) bei der bereits genannten multiinstitutionellen, retrospektiven Studie von Takada et al. (n=928; Zeitraum: 1997-2010) für den Zeitraum von 90 Tagen nach radikaler Zystektomie als unabhängiger Risikofaktor für Komplikationen jeden Grades (Takada et al., 2012).

Vergleicht man die Studienteilnehmer bei Takada et al. mit der vorliegenden Studie, so zeigen sich die Geschlechtsverteilung (77 % männlich vs. 70,9 % männlich) sowie das mediane Alter (70 Jahre vs. 68 Jahre) vergleichbar (Takada et al., 2012).

Ein möglicher Einfluss der angewandten Art der Harnableitung auf das Auftreten postoperativer Komplikationen nach radikaler Zystektomie wird kontrovers beurteilt. So gibt es Studien, die einen solchen Einfluss belegen (Takada et al., 2012) und andere, die, ebenso wie die vorliegende Studie, einen solchen Einfluss nicht oder nur bedingt auffinden konnten (Abe et al., 2014; Lavallee et al., 2014).

So erwies sich die Art der Harnableitung bei Takada et al. in ihrer multiinstitutionellen, retrospektiven Studie mit 928 Patienten, die 1997-2010 mittels radikaler Zystektomie, pelviner Lymphadenektomie und Harnableitung behandelt wurden, als signifikanter Prädiktor für jedwede und für schwere Komplikationen (Takada et al., 2012).

Zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen hingegen Abe et al., die zwei verschiedene Arten der Harnableitung gegenüberstellten: das Ileum-Conduit und die Neoblase. Sie schlossen dafür in ihre multiinstitutionelle, retrospektive Studie 668 Patienten ein, die sich 1997-2010 einer offenen radikalen Zystektomie mit Harnableitung mittels Ileum-

Conduit (n=493) oder Neoblase (n=175) unterzogen und teilten sie entsprechend der angewandten Harnableitung in zwei Gruppen. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate ($p=0,5909$). Die Neoblasen-Kohorte hatte jedoch weniger schwere Komplikationen (modifiziertes Clavien-System Grad 3-5) zu bezeichnen ($p=0,0271$) (Abe et al., 2014).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Lavalley et al. Sie konnten bei der Untersuchung ihrer 2303 Patienten nach radikaler Zystektomie (01/2006-12/2012) die kontinente Harnableitung nicht als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Zeitraum von 30 Tagen nach radikaler Zystektomie identifizieren (Lavalley et al., 2014).

Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Auch diese konnte die Art der Harnableitung weder für den postoperativen Zeitraum von 30 Tagen, noch von 90 Tagen als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen ermitteln.

Der nächste Abschnitt befasst sich mit der Auseinandersetzung bezüglich der Variable Blutverlust, die sich in der vorliegenden Arbeit weder für einen postoperativen Zeitraum von 30, noch von 90 Tagen als Prädiktor zeigen konnte.

Ebenso erwies sich der Blutverlust bei Takada et al. weder als Prädiktor für Komplikationen im Allgemeinen, noch für schwere Komplikationen. In Gegenüberstellung der Daten zeigt sich der mediane Blutverlust mit 1300 ml (100-19500 ml) deutlich erhöht gegenüber der vorliegenden Studie mit 600 ml (100-4000 ml) (Takada et al., 2012).

Bostrom et al. hingegen identifizierten in ihrer Studie einen extensiven Blutverlust (>3 l) als signifikanten Risikofaktor für schwere Komplikationen. Auch hier zeigt sich der mediane Blutverlust mit 1700 ml (300-14700 ml) deutlich erhöht gegenüber der vorliegenden Arbeit (Bostrom et al., 2009). Eine Vergleichbarkeit zeigt sich zudem begrenzt durch die gegebene Definition eines extensiven Blutverlusts (>3 l), da in der vorliegenden Studie lediglich zwei Patienten (1,3 %) einen Blutverlust >2500 ml aufweisen.

Eine abschließende Beurteilung scheint anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich. Weitere Studien sind abzuwarten.

Der BMI zeigt in anderen Untersuchungen analog zur vorliegenden Analyse keine signifikante Beziehung zur Komplikationsrate (Lavallee et al., 2014; Takada et al., 2012), wobei es auch hier Gegenmeinungen gibt (Roghmann et al., 2014).

Bei der bereits genannten Studie von Lavallee et al. konnte der BMI ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$ vs. $< 25 \text{ kg/m}^2$) sich nicht als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten jedweder postoperativer Komplikationen nach radikaler Zystektomie erweisen. Dabei zeigt sich der mediane BMI mit 28 kg/m^2 leicht erhöht zur vorliegenden Studie mit rund 26 kg/m^2 (Lavallee et al., 2014).

Zur selben Beurteilung kamen auch Takada et al. Diese untersuchten den Einfluss des BMI auf die postoperative Komplikationsrate nach offener radikaler Zystektomie in zwei Varianten: kontinuierlich und kategorisiert ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ vs. $< 23 \text{ kg/m}^2$). Beide Varianten zeigten sich weder als Einflussfaktor für Komplikationen im Allgemeinen, noch für schwere Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen postoperativ (Takada et al., 2012).

Konträr hierzu erwies sich der BMI in der bereits vorgestellten Studie von Roghmann et al. sowohl als Risikofaktor für Komplikationen im Allgemeinen (OR=1,08; $p=0,001$), als auch für schwere Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation 3-4) (OR=1,07; $p=0,009$) im postoperativen Zeitraum von 90 Tagen nach radikaler Zystektomie. Der mediane BMI ist hier mit $27,1 \text{ kg/m}^2$ zu benennen (Roghmann et al., 2014).

Es stehen sich in der aktuellen Literatur somit durchaus gegensätzliche Aussagen gegenüber, deren abschließende Bewertung gegenwärtig nicht erfolgen kann.

Im folgenden Abschnitt wird die untersuchte Prädiktorvariable ACCI auf ihre prognostische Wertigkeit betrachtet.

Bei der vorliegenden Studie nahm der ACCI ($n=169$) den Minimalwert von 0 und Maximalwert von 14 ein. Der Modalwert betrug 3 (21,3 %), der Median 4 und der Mittelwert lag bei 4,64. Der ACCI erwies sich hier als Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage. Für den Zeitraum von 90 Tagen postoperativ erreichte er das Signifikanzniveau jedoch nicht.

Vergleicht man dies mit den Ergebnissen anderer Studien, so ergeben sich primär deutliche Überschneidungen in der grundsätzlichen Funktion des ACCI als Prädiktorvariable, jedoch zeigen sich bei genauerer Betrachtung auch wichtige Unterschiede im Detail.

Roghamann et al. identifizierten für ihre 535 Patienten nach radikaler Zystektomie (06/2003-02/2012) den präoperativ ermittelten CCI \geq 3 als unabhängigen Risikofaktor für Komplikationen im Allgemeinen sowie für schwere Komplikationen (Roghamann et al., 2014). Kritisch zu beachten ist hierbei jedoch die Verwendung des CCI, anstatt des altersadjustierten Scores ACCI, der auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde.

Der ACCI berechnet sich analog zum CCI aus vorliegenden Komorbiditäten, beachtet jedoch auch zusätzlich das Alter als unabhängigen Risikofaktor, indem ein der Lebensdekade des Patienten entsprechender Zahlenwert hinzu addiert wird (Mursi et al., 2013).

Ergänzend sei hier eine Studie von Mursi et al. aus dem Jahr 2013 erwähnt. Sie untersuchten in ihrer Single-Center-Studie bei 31 Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen, den Effekt präoperativ gemessener klinischer Variablen auf die 30-/90-Tages-Morbidität. Der ACCI-Mittelwert bei Mursi et al. ist dabei gut vergleichbar zur vorliegenden Studie (4,58 vs. 4,64), auch wenn sich das mediane Alter der Patienten deutlich unterscheidet (58,4 Jahre vs. 67,2 Jahre).

Der ACCI zeigte sich hier als Prädiktor für frühe postoperative Komplikationen bis 30 Tage ($p < 0,001$). Jedoch ergab sich keine Assoziation zu dem postoperativen Komplikationsgrad ($p = 0,971$) sowie zur intraoperativen Komplikationsrate ($p > 0,05$) (Mursi et al., 2013). Als Schwäche der genannten Studie sollte jedoch die geringe Fallzahl beachtet werden, die die Autoren selbst einräumen (Mursi et al., 2013).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Tyritzis et al. mit ihren 81 untersuchten Patienten nach radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie in den Jahren 2000-2009. Einen ACCI >6 sahen sie assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen im postoperativen Zeitraum von 90 Tagen. Dabei wiesen bei Tyritzis et al. 14,8 % einen ACCI >6 auf, was einen vergleichbaren Prozentsatz zu den vorliegenden Ergebnissen darstellt (16,6 %) (Tyritzis et al., 2012).

Es finden sich in der Literatur auch vereinzelt nachgewiesene exogene Variablen, die bei der vorliegenden Analyse nicht betrachtet wurden. Hier sind vor allem folgende zu nennen: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Operationszeit, Voroperationen, präoperative Sepsis, erniedrigtes Serum-Albumin, präoperative Radiotherapie (Bostrom et al., 2009; Lavallee et al., 2014; Sui et al., 2016; Takada et al., 2012).

Die in der vorliegenden Studie untersuchte unabhängige Variable NLR wurde bereits in einer Vielzahl von Studien als Prädiktorvariable für die Endpunkte overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), recurrence-free survival (RFS) und disease-specific survival (DSS) nach radikaler Zystektomie identifiziert (Bhindi et al., 2016; Hermanns et al., 2014; Kawahara et al., 2016; Ozcan et al., 2015; Rajwa et al., 2018; Tan et al., 2017; Viers et al., 2014; Wang et al., 2019).

Darüber hinaus konnte für andere Tumorarten und Krankheitsbilder ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhter NLR und schweren Komplikationen im Verlauf gezeigt werden.

In ihrer 583 Patienten umfassenden retrospektiven Kohortenstudie (2004-2012) wiesen Josse et al. eine präoperativ erhöhte NLR ($\geq 2,3$) als signifikant mit schweren perioperativen Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation ≥ 3) bei kolorektaler Resektion im Rahmen eines vermuteten oder bestätigten kolorektalen Karzinoms nach (OR=2,25; 95 %CI=1,12—4,52) (Josse et al., 2016).

Kumamoto et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 84 Patienten, die sich bei distalem Cholangiokarzinom oder ampullärem Karzinom einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen (2008-2016). Hier zeigte sich die am Vortag der Operation ermittelte NLR ($> 2,0$; OR=6,77; 95 %CI=2,44-21,13; $p < 0,001$) als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen (Kumamoto et al., 2018). Zudem zeigten Micic et al. in ihrer 136 Patienten umfassenden Studie, dass eine erhöhte NLR ($\geq 4,18$) eine schwere Cholezystitis mit einer Sensitivität von 78 % und Spezifität von 74 % vorhersagen konnte und somit statistisch signifikant eine Differenz in der Schwere der Erkrankung prognostizieren kann. Alle Patienten erhielten eine laparoskopische Cholezystektomie bei Cholezystitis und wurden entsprechend der NLR in zwei Kohorten eingeteilt (NLR $\geq 4,18$; n=23 und NLR $< 4,18$; n=113) (Micic et al., 2018).

Ob die NLR aber auch Einfluss auf die Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie hat, blieb bisher offen.

Die vorliegende univariate Analyse „Komplikationen bis 30 Tage postoperativ“ fand eine schwache Signifikanz für die präoperativ erfasste NLR mit $p=0,039$. Die multivariate Analyse zeigte diesbezüglich keine Signifikanz. Ebenso konnte sich die NLR für den Zeitraum von 90 Tagen nicht als Prädiktorvariable zeigen. Zur

genaueren Beurteilung und Einordnung insbesondere in Betrachtung der radikalen Zystektomie bei Harnblasenkarzinom fehlen derzeit noch weitere vergleichbare Studien.

Der als Entzündungsparameter bekannte und gängige Laborparameter CRP ist ein in bisherigen Studien häufig untersuchter Prognosefaktor. Als Endpunkte findet man allerdings fast ausnahmslos Überlebensraten.

So gibt es zahlreiche Studien und auch Metaanalysen, die das CRP bei soliden Tumorentitäten als unabhängigen, signifikanten Prognosefaktor für OS, CSS und progression-free survival (PFS) nachweisen konnten (Kawahara et al., 2016; Obata et al., 2013; Shrotriya et al., 2015). Dieser Nachweis gelang auch explizit für das Blasenkarzinom (Grimm et al., 2016; Guo et al., 2018; Mbeutcha et al., 2016; Morizane et al., 2012; Shrotriya et al., 2015; Yoshida et al., 2008).

Inwieweit das CRP jedoch eine mögliche Prädiktorvariable für die Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie darstellt, scheint weitestgehend ungeklärt.

Trabelssi et al. untersuchten in ihrer multizentrischen, retrospektiven Studie 313 Patienten, die eine radikale Zystektomie von 01/2013-07/2016 erhielten. Die dort verwendeten Harnableitungsformen zeigen eine gute Vergleichbarkeit zu der vorliegenden Studie (Ileum-Conduit: 58 % vs. 52 %; Neoblase: 31 % vs. 33 %; Ureterokutaneostomie: 12 % vs. 11 %). Sie ermittelten ein CRP>150 mg/l am vierten postoperativen Tag als starke Prädiktorvariable für die Komplikationsrate ($p<0,001$; OR=81,42; 95 %CI=25,6-258,3) (Trabelssi et al., 2018).

Inwieweit aber ein bereits präoperativ ermitteltes CRP eine Aussage zu postoperativen Komplikationen nach radikaler Zystektomie treffen kann, wurde in der bisherigen Literatur nicht zufriedenstellend betrachtet.

In diesem Kontext tragen die Ergebnisse der vorliegenden Analysen Neues auf diesem Gebiet bei.

Als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage erwiesen sich in der multivariaten Analyse das Δ CRP(präop zu 5POD) ($p=0,030$; OR=2,61; 95 %CI=1,10-6,22) und das präopCRP ($p=0,047$; OR=2,43; 95 %CI=1,01-5,81).

Für den Zeitraum von 90 Tagen konnte in der multivariaten Analyse das präopCRP mit $p=0,002$; OR=4,27; 95 %CI=1,70-10,75 als Prognosevariable ermittelt werden.

Dabei ist das Δ CRP(präop zu 5POD) definiert als Differenz des zuletzt präoperativ gemessenen CRP zum CRP am fünften postoperativen Tag ($\leq 163,1$ mg/l vs. $>163,1$ mg/l). Das präopCRP beschreibt das zuletzt präoperativ gemessene CRP ($\leq 3,6$ mg/l vs. $>3,6$ mg/l).

Diese Studie konnte hiermit, entsprechend der Zielsetzung, einen neuen Prädiktor für die hohe Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie ermitteln, mit dessen Hilfe in Zukunft drohende postoperative Komplikationen potentiell früher erkannt werden und entsprechend effizienter entgegengewirkt werden kann.

Soweit dies bekannt ist, ist die vorliegende Studie die erste, die das präoperativ erfasste CRP (präopCRP) sowie seine frühe postoperative Dynamik (Δ CRP(präop zu 5POD)) als starke Prädiktorvariablen für die Komplikationen im postoperativen Verlauf der radikalen Zystektomie identifizieren konnte.

Die Prognose postoperativer Komplikationen bis zu 90 Tage nach Intervention durch das bereits präoperativ erfasste CRP ist für den klinischen Alltag besonders bedeutsam und insofern nutzbringend, dass bereits präoperativ Risiken besser eingeschätzt und erforderliche Gegenmaßnahmen früher ergriffen werden können.

Eine weitere Validierung dieser Ergebnisse durch unabhängige, prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien ist anzustreben.

4.1.4 Transfusionen

Bereits in den 1970er Jahren konnten Opelz et al. einen starken positiven Effekt auf das Transplantatüberleben bei Nierentransplantation (verstorbener Organspender) zeigen, wenn vor dem Transplantationszeitpunkt eine allogene Bluttransfusion erfolgt war (Opelz and Terasaki, 1978). Seitdem steht der immunmodulierende Effekt von Bluttransfusionen und dessen Mechanismen im wissenschaftlichen Diskurs (Remy et al., 2018).

Bisherige Studien betrachteten daher hauptsächlich den diskutierten negativen Effekt der Bluttransfusionen als Einflussvariable auf die Überlebensraten und das Tumorreizidiv (Abel et al., 2014; Blumberg and Heal, 1990; Cata et al., 2016; Kluth et al., 2014; Rivas et al., 2016; Vetterlein et al., 2018; Wang et al., 2015) oder ihren Einfluss auf die Komplikationsraten nach radikaler Zystektomie (Bostrom et al., 2009; Sui et al., 2016).

Zahlreiche Studien kommen zu dem Ergebnis, dass perioperative Bluttransfusionen mit einem schlechteren onkologischen Outcome (all-cause mortality, cancer-specific

mortality, cancer recurrence) verbunden sind (Abel et al., 2014; Cata et al., 2016; Wang et al., 2015). Dies begründet die Notwendigkeit, den Einsatz perioperativer Bluttransfusionen im klinischen Alltag sorgsam abzuwägen.

Es finden sich jedoch nur vereinzelt Studien, die Bluttransfusionen als Zielvariable ihrer Untersuchungen einsetzten. Daher befasst sich der anschließende Abschnitt mit den in der vorliegenden Studie untersuchten Einflussfaktoren auf perioperative Transfusionen bei radikaler Zystektomie.

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten 52,6 % der Patienten perioperativ allogene Bluttransfusionen, was intraoperative und postoperative Transfusionen beinhaltet. Vergleichbare Studien benennen für ihre Patientenkollektive mit radikaler Zystektomie perioperative Transfusionsraten von 39-82 % (Abel et al., 2014; Kluth et al., 2014; Novotny et al., 2007; Sui et al., 2016; Vetterlein et al., 2018).

Für die Zielvariable „Transfusionen“ zeigten in der univariaten Analyse fünf Einflussvariablen eine Signifikanz. Diese waren das pT-Stadium, die Art der Harnableitung, der Blutverlust, der ACCI und das Geschlecht.

Vier davon zeigten in der multivariaten Analyse ebenfalls signifikante Ergebnisse. Diese waren die Art der Harnableitung ($p=0,011$; $OR=3,14$; $95\%CI=1,29-7,62$), der Blutverlust ($p<0,0001$; $OR=8,36$; $95\%CI=3,52-19,89$), der ACCI ($p=0,035$; $OR=2,82$; $95\%CI=1,08-7,39$) und das Geschlecht ($p=0,001$; $OR=5,88$; $95\%CI=2,15-16,12$). Das pT-Stadium konnte das Signifikanzniveau hingegen nicht erreichen ($p=0,201$; $OR=1,71$; $95\%CI=0,75-3,89$).

Young et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Transfusionsrate bei radikaler Zystektomie hat, was sich mit den vorliegenden Ergebnissen deckt. Untersucht wurden hierfür Daten von 81 Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie im Zeitraum 05/2013-06/2015 unterzogen. Dabei bildeten sie zwei nach Alter separierte Kohorten (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) (Young et al., 2017).

Ergänzend sei die prospektive, europäische Multi-Center-Studie von Vetterlein et al. genannt, die 679 Patienten aus 18 europäischen Tertiärzentren in Deutschland, Österreich und Italien erfasste, die in 01/2011-12/2011 eine radikale Zystektomie erfuhren. Das Alter konnte sich in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger

Risikofaktor für den Erhalt perioperativer Bluttransfusionen durchsetzen ($p=0,2$; $OR=0,98$; $95\%CI=0,96-1,01$) (Vetterlein et al., 2018).

Durch das prospektive Studiendesign und die hohe Fallzahl ist bei Vetterlein et al. im Vergleich zur vorliegenden, retrospektiven Studie mit geringerem Studienumfang dabei von einer höheren wissenschaftlichen Aussagekraft auszugehen.

Andere konnten zeigen, dass bei einem solchen operativen Eingriff Frauen deutlich mehr Transfusionen benötigen und somit das Geschlecht eine signifikante Einflussvariable auf die Transfusionsrate bei radikaler Zystektomie darstellt.

So untersuchten Novotny et al. in ihrer retrospektiven Studie die Daten von 516 Patienten mit radikaler Zystektomie in 04/1993-08/2005. Insgesamt erhielten 425 Patienten (82,4 %) intraoperative und/oder postoperative Bluttransfusionen. Im Detail wurden 329 Patienten (63,8 %) intraoperativ und 305 (59,1 %) postoperativ transfundiert. Weibliche Patienten benötigten signifikant mehr Bluttransfusionen als Männer ($p<0,001$) (Novotny et al., 2007). Differenziert zu beachten ist hierbei eine deutlich erhöhte Transfusionsrate bei Novotny et al. gegenüber der vorliegenden Studie, sowohl für Transfusionen insgesamt (82,4 % vs. 52,6 %), als auch für rein intraoperative (63,8 % vs. 13,7 %) und postoperative (59,1 % vs. 46,9 %) Bluttransfusionen. Dabei besonders hervorzuheben ist die stark unterschiedliche intraoperative Transfusionsrate (Novotny et al., 2007).

Auch die bereits oben erwähnte Untersuchung von Vetterlein et al. bestimmte in ihrer multivariaten logistischen Regressionsanalyse das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für den Erhalt perioperativer Bluttransfusionen ($p<0,001$; $OR=5,05$; $95\%CI=2,62-9,71$) (Vetterlein et al., 2018).

Analog zu diesen Ergebnissen zeigt sich das Geschlecht in der vorliegenden multivariaten Analyse mit $p=0,001$ und $OR=5,88$ als Prädiktorvariable für perioperative Bluttransfusionen.

Die von Vetterlein et al. als signifikante Prädiktoren ermittelten exogenen Variablen BMI ($p<0,001$; $OR=0,91$; $95\%CI=0,87-0,95$) und pT-Stadium ($p=0,041$; $OR=1,59$; $95\%CI=1,02-2,48$) können in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden. Jedoch zeigt sich eine Konformität zu den auch in der vorliegenden Studie als signifikant ermittelten unabhängigen Variablen Art der Harnableitung (kontinent vs.

inkontinent; $p=0,013$; $OR=0,38$; $95\%CI=0,18-0,82$) und dem geschätzten Blutverlust ($p<0,001$; $OR=1,32$; $95\%CI=1,23-1,40$) (Vetterlein et al., 2018).

Insbesondere vor dem Hintergrund der derzeit raren Datenlage bezüglich Einflussfaktoren auf die perioperative Transfusionsrate als Zielvariable scheinen die Ergebnisse der vorliegenden Analysen von Interesse. Kritisch zu bedenken ist hierbei jedoch die begrenzte Evidenz der vorliegenden Arbeit, die durch das retrospektive, monozentrische Studiendesign sowie die relativ niedrige Fallzahl bedingt wird.

Für eine abschließende Beurteilung und Einordnung müssen somit zukünftige Analysen abgewartet werden.

4.1.5 Progress

Es folgt die Erörterung der Ergebnisse bezüglich der Prognosevariable Progress.

In der vorliegenden Studie erlitten 26 der insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten nach radikaler Zystektomie einen Progress im Beobachtungszeitraum der Studie, was einem prozentualen Anteil von 14,9 % entspricht. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen der radikalen Zystektomie und dem Auftreten eines Progresses lag bei 10 Monaten.

Für die Prognosevariable Progress konnten in der univariaten Analyse zwei unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden: das pT-Stadium und der pN-Status. In der folgenden multivariaten Analyse zeigte sich das pT-Stadium weiterhin signifikant ($p=0,005$; $HR=5,26$; $95\%CI=1,66-16,64$), wohingegen der pN-Status das Signifikanzniveau nicht erreichte ($p=0,098$; $HR=2,28$; $95\%CI=0,86-6,03$).

Die vorliegende Studie identifiziert somit das pT-Stadium als signifikante Prädiktorvariable, was sich mit den Ergebnissen anderer vergleichbarer Studien deckt (Abel et al., 2014; Kluth et al., 2014; Sargos et al., 2018; Shim and Kwon, 2017; Tan et al., 2017; Vetterlein et al., 2018).

Auch für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom konnten Studien das pT-Stadium als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs identifizieren (Lu et al., 2019).

So untersuchten Lu et al. 477 Patienten, die sich in 01/2012-12/2016 einer transurethralen Resektion der Blase bei nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom

(Ta-T1) unterzogen und ermittelten das Tumorstadium als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs (HR=3,132; 95 %CI=2,002-5,614; p=0,002) (Lu et al., 2019). Vergleicht man das Patientenkollektiv der genannten Studie mit der hier vorliegenden, so bilden sich das Durchschnittsalter (64 Jahre vs. 67 Jahre) sowie die Geschlechtsverteilung (82,2 % männlich vs. 70,9 % männlich) ähnlich ab.

Kritisch zu bedenken ist jedoch die deutliche Differenz der in die Studien mit einbezogenen Tumorstadien (Ta-T1 vs. pTis-pT4b). Zudem unterscheidet sich die betrachtete Intervention grundlegend (TUR-B vs. radikale Zystektomie), was einen direkten Vergleich zur vorliegenden Studie limitiert.

Eine hohe Übereinstimmung der Untersuchungsfaktoren und somit gute Vergleichbarkeit ergibt sich zu der retrospektiven, multiinstitutionellen Studie von Kluth et al.

Das Patientenkollektiv umfasste 2895 Patienten aus sechs Einrichtungen, die sich im Zeitraum 1998-2010 einer radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie bei Urothelkarzinom der Blase unterzogen. Ein Krankheitsrezidiv wurde definiert als Lokalrezidiv im Operationsfeld, der regionalen Lymphknoten und/oder Fernmetastasen.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Krankheitsrezidiv konnten in der multivariaten Analyse unter anderem das pT-Stadium, der pN-Status und der Resektionsrand ermittelt werden (Kluth et al., 2014).

Damit decken sich die Ergebnisse bezüglich des pT-Stadiums als Prognoseinstrument, wohingegen der pN-Status und der R-Status in der vorliegenden Studie keine Signifikanz in der multivariaten Analyse aufweisen.

Insgesamt ergibt sich bei ähnlichem Studiendesign eine gute Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie. Eine beachtenswerte Limitation ergibt sich jedoch im multiinstitutionellen Charakter bei Kluth et al., der gegenüber einer monozentrischen Studie regelhaft eine größere Zahl von unterschiedlichen Operateuren und Pathologen in die Analyse mit einbezieht.

Angeführt werden soll zudem ein Vergleich zu der Multicenter-Studie von Shim et al. aus Korea. Deren Patientenkollektiv bestand aus 346 Patienten mit Urothelkarzinom, die sich im Zeitraum 2007-2015 einer Roboter-assistierten radikalen Zystektomie unterzogen. Als signifikante Prädiktorvariablen für ein Rezidiv wurden das pT-

Stadium sowie ein positiver Resektionsrand ermittelt (Shim and Kwon, 2017). Damit teilen die Autoren die ermittelte Vorhersagefähigkeit bezüglich des pT-Stadiums mit der vorliegenden Studie. Der Resektionsstatus (R-Status) hingegen konnte in der vorliegenden Arbeit keine Signifikanz erreichen.

Bei einem Vergleich der oben genannten Studie zu der vorliegenden ist jedoch die Differenz der Operationsform kritisch zu bedenken (Roboter-assistierte vs. offene radikale Zystektomie). Ergänzend ergibt sich die bereits im letzten Abschnitt genannte Limitation der Vergleichbarkeit bei erhöhter Anzahl differenter Chirurgen und Pathologen bei multiinstitutionellem Charakter der herangezogenen Studie.

Weiterhin ergibt sich ein interessanter Vergleich zu der systematischen Übersichtsarbeit von Sargos et al., in der diese zwischen 01/1980-06/2015 veröffentlichte Literatur aus der PubMed-Datenbank und anderen Quellen heranzogen und hierbei 32 Studien in die finale Auswertung mit einbezogen (Sargos et al., 2018).

Dabei definierten sie das lokoregionale Rezidiv als Rezidiv des Weichgewebes innerhalb der Beckenregion unterhalb L5/S1 beziehungsweise der Aortenbifurkation. Rezidive im Bereich der Harnröhre und der Harnleiter wurden ausgeschlossen, ebenso wie nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome. Dabei ergab sich eine Korrelation des pT-Stadiums zum lokoregionalen Rezidiv, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt.

Zudem zeigte sich, dass Patienten mit positivem Lymphknotenstatus gegenüber Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung eine signifikant verschlechterte Prognose, welche ein Rezidiv-freies-Überleben inkludiert, haben. Zudem konnten das Geschlecht und die Art der Harnableitung nicht als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv deklariert werden (Sargos et al., 2018). Auch hier ergeben sich folglich vergleichbare Aussagen zur vorliegenden Arbeit.

Auch die NLR wurde, konträr zur vorliegenden Analyse, in anderen Untersuchungen als Einflussvariable benannt (Mbeutcha et al., 2016; Tan et al., 2017).

In der wissenschaftlichen Diskussion steht unter anderem, dass eine erhöhte Anzahl Neutrophiler Granulozyten mit zunehmenden Entzündungsparametern sowie eine Lymphozytopenie zu einer veränderten Immunantwort beitragen und somit die Migration und Proliferation des Tumors beeinflusst werden, wobei die

Pathophysiologie zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt ist (Getzler et al., 2018; Tan et al., 2017).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Tan et al. 84 Patienten, die sich von 01/2002-06/2012 einer radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie bei Blasenkarzinom unterzogen. Dabei ermittelten sie eine erhöhte präoperative NLR $\geq 2,7$ ($p=0,007$; HR=6,999; 95 %CI=1,712-28,606), ein erhöhtes pathologisches T-Stadium ($p=0,007$; HR=7,223; 95 %CI=1,701-30,662) sowie eine Lymphknotenbeteiligung ($p=0,004$; HR=12,519; 95 %CI=2,218-70,650) als unabhängige Risikofaktoren erhöhter Rezidivraten (Tan et al., 2017).

Die präoperative NLR wurde dabei als kontinuierliche Variable analysiert und ein cut-off-Wert von 2,7 ermittelt.

In der vorliegenden Studie konnte die präoperativ erfasste NLR ($\leq 2,32$ vs. $>2,32$) in der univariaten Analyse das erforderliche Signifikanzniveau nicht erreichen ($p=0,640$; HR=1,23; 95 %CI=0,49-2,84) und wurde somit für die multivariate Analyse nicht zugelassen.

Als Differenz zur vorliegenden Studie ist jedoch zu nennen, dass bei Tan et al. nur Patienten mit freiem Resektionsrand in der finalen histologischen Untersuchung zur Studie herangezogen wurde. Zudem unterscheiden sich die cut-off Werte bezüglich der NLR. Zusätzlich ist die limitierte Aussagekraft bei geringer Fallzahl des eingeschlossenen Patientenkollektivs kritisch zu bedenken.

Mbeutcha et al. verwerteten im retrospektiven Design Daten von 1117 Patienten aus vier Einrichtungen mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom, die mittels TUR-B im Zeitraum 1996-2007 behandelt wurden. Ein Krankheitsrezidiv wurde definiert als Tumorrückfall in der Harnblase ungeachtet vom Tumorstadium.

Den cut-off-Wert für eine erhöhte NLR legten die Autoren mit $\geq 2,5$ fest.

360 Patienten (32,2 %) zeigten eine erhöhte NLR entsprechend der oben genannten Definition. Für diese Patienten ergab sich in der multivariaten Analyse eine um 27 % erhöhte Rezidivrate gegenüber Patienten mit einer niedrigen NLR ($p=0,013$; subhazard ratio=1,27; 95 %CI=1,05-1,53) (Mbeutcha et al., 2016). Damit stehen die Ergebnisse der Studie konträr zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der die NLR nicht als Einflussvariable für einen Progress ermittelt wurde.

In der Gesamtbetrachtung ist kritisch anzumerken, dass der cut-off-Wert für die NLR bei Mbeutcha et al. entsprechend der bisherigen Literatur gewählt und nicht aus dem Datensatz der eigenen Studie ermittelt wurde.

Zudem unterscheidet sich das Patientenkollektiv von der vorliegenden Studie, da Mbeutcha et al. ausschließlich Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom in ihre Studie einschlossen.

Getzler et al. untersuchten in ihrer prospektiven Single-Center-Kohortenstudie 113 Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom, die in 12/2013-08/2016 eine transurethrale Resektion des Blasentumors erfuhren. Den cut-off-Wert der NLR legten die Autoren in Bezug auf frühere eigene Studien auf $>2,5$ fest.

56,6 % der Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum der Studie ein Rezidiv. Dabei ermittelten die Autoren, dass eine erhöhte $NLR > 2,5$ signifikant mit der Rezidivrate ($p=0,003$), aber auch dem Alter ($p=0,0001$) und dem T-Stadium ($p=0,01$) korreliert (Getzler et al., 2018).

Im direkten Vergleich zu der vorliegenden Studie muss die differente Patientenkohorte bezüglich des eingeschlossenen T-Stadiums (nicht-muskelinvasiv vs. muskelinvasiv) sowie der invasiven Therapie (TUR-B vs. radikale Zystektomie) beachtet werden. Dies kann auch als Erklärungsansatz der höheren Rezidivrate bei Getzler et al. gegenüber der vorliegenden Arbeit verwendet werden (56,6 % vs. 14,9 %). Inwieweit die Ergebnisse der NLR als mögliche Prädiktorvariable damit vergleichbar sind zum Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, müssen weitere Studien zeigen.

Ergänzend zu den in der vorliegenden Studie untersuchten Einflussfaktoren finden sich in der Literatur weitere untersuchte Prädiktorvariablen für das Auftreten eines Rezidivs beziehungsweise eines Progresses. Wiederholt wurden dabei perioperative Bluttransfusionen als Risikofaktor eines Rezidivs ermittelt (Abel et al., 2014; Kluth et al., 2014; Wang et al., 2015).

Es folgen exemplarisch die Zusammenfassungen einiger dieser Studien.

Bei Abel et al. erhielten 67 % der 360 untersuchten Patienten mit radikaler Zystektomie bei Blasenkarzinom (01/2003-12/2012) perioperative Bluttransfusionen mittels Erythrozytenkonzentraten. Hierbei zeigten sich intraoperative

Bluttransfusionen mit oder ohne postoperativen Bluttransfusionen als unabhängiger Risikofaktor für ein vermindertes rezidivfreies Überleben, rein postoperative Bluttransfusionen hingegen nicht (Abel et al., 2014).

Bei der bereits oben zitierten Studie von Kluth et al. (n=2895) wiesen perioperative Bluttransfusionen in der univariaten Analyse eine Assoziation zu einem Krankheitsrezidiv auf, die jedoch in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erzielen konnten ($p=0,06$; $HR=1,13$; $95\%CI=0,99-1,28$) (Kluth et al., 2014).

Konträr hierzu zeigen sich Ergebnisse von Vetterlein et al. Die Daten ermittelten sie aus einem Patientenpool bestehend aus 679 Frauen und Männern, die sich zwischen 01/2011-12/2011 einer radikalen Zystektomie in einem der eingeschlossenen 18 Zentren in Deutschland, Österreich und Italien unterzogen. In ihrer multivariaten Regressionsanalyse bezüglich des Krankheitsrezidivs konnte der Erhalt einer perioperativen Bluttransfusion nach Anpassung bezüglich klinisch-pathologischer Kovariaten nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert werden ($p=0,9$; $HR=0,96$; $95\%CI=0,54-1,70$) (Vetterlein et al., 2018).

Beim Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurden alle radikalen Zystektomien als offene Operation durchgeführt, weshalb die Operationstechnik keine unabhängige Variable darstellt. Ergänzend sei jedoch erwähnt, dass laut Bochner et al. die Operationstechnik (offen vs. laparoskopisch) keinen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable Rezidiv hat (Bochner et al., 2018).

Hierfür randomisierten Bochner et al. 118 Patienten mit Blasenkarzinom im Zeitraum 03/2010 bis 03/2013 in die folgenden zwei Kohorten: offene radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie oder Roboter-assistierte radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie. Auch wenn kein signifikanter Einfluss der Operationstechnik auf die Rezidivrate nachgewiesen wurde, ergab sich doch ein Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für lokale/abdominale Rezidive bei der Roboter-assistierte radikale Zystektomie. Zur weiteren Verifizierung dieser Beobachtung sind jedoch weitere randomisierte Studien abzuwarten (Bochner et al., 2018).

4.2 Methodische Schwierigkeiten und Limitationen

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen zu benennen, wobei die größte im retrospektiven Studiendesign liegt.

Diese Arbeit ist damit durchaus zur Aufstellung etwaiger Hypothesen geeignet, die aber durch nachfolgende, unabhängige, prospektive Multi-Center-Studien validiert werden sollten.

Zudem muss als Single-Center-Studie ein gewisser Selektionsbias bezüglich der Patientenkohorte angenommen werden. Die Universitätsmedizin Mannheim als Haus der Maximalversorgung behandelt regelhaft Patienten, die bereits präoperativ als komplexe Fälle mit zu erwartendem schwierigen Verlauf betrachtet werden. Zudem beeinflusst das hohe Operationsvolumen die Erfahrung der Operateure, womit eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere, insbesondere kleinere, Kliniken limitiert wird.

Ergänzend muss ein Informationsbias durch die genaue Erfassung der Komplikationen im Rahmen der Dissertation angenommen werden.

Im klinischen Alltag ist ein Datenverlust insbesondere leichter Komplikationen häufig zu beobachten. Es ist daher anzunehmen, dass durch sehr präzises Aufarbeiten der Daten und durch die thematische Fokussierung auf postoperative Komplikationen in der vorliegenden Arbeit insbesondere Komplikationen niedriger Schweregrade deutlich häufiger erfasst wurden.

Gleichzeitig muss in der vorliegenden Studie, insbesondere durch das retrospektive Studiendesign bedingt, eine eingeschränkte Datenqualität durch mangelnde Dokumentation singulärer Messwerte angegeben werden.

So muss auch von einer lückenhaften Wiedervorstellung im eigenen Haus bei Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Entlassung aus dem Krankenhaus ausgegangen werden.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die fehlende Differenzierung der Behandlungsintention der radikalen Zystektomie (kurativ vs. palliativ) dar.

Ebenso können Confounder-Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Schwäche dieser Studie liegt in der Begrenzung der Patientenzahl sowie des Beobachtungszeitraums, wenngleich diese in Gegenüberstellung zu anderen vergleichbaren Untersuchungen durchaus solide erscheinen.

Nichtsdestotrotz hat die vorliegende Studie auch einige nennenswerte Stärken.

Es mussten keine Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, was sich positiv auf die Datenqualität auswirkt.

Außerdem kann mithilfe der leitliniengerechten Erfassung der Komplikationen anhand der Clavien-Klassifikation eine optimale Vergleichbarkeit zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten sichergestellt werden.

Durch das retrospektive Studiendesign kann ein Behandlerbias ausgeschlossen werden, der negative Effekte auf die Aussagekraft der Ergebnisse hätte.

Desweiteren wird eine unbeeinflusste Datenerhebung deklariert. Eine indirekte oder direkte Beeinflussung der Datenerhebung durch Ziele der späteren Nutzung kann durch das retrospektive Design bestmöglich ausgeschlossen werden. Überdies liegen keine Interessenkonflikte vor.

Es ist eine ethische Unbedenklichkeit gegeben.

4.3 Ausblick für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten

Die Integration der vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Prognosevariablen „Komplikationen bis 30 Tage postoperativ“ sowie „Komplikationen bis 90 Tage postoperativ“ zeigte eine kontroverse Datenlage.

Der präoperativ ermittelte ACCI bewies seine prognostische Wertigkeit für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage. Das pT-Stadium konnte als Prädiktor für die Komplikationsrate für den postoperativen Zeitraum von 90 Tagen ermittelt werden.

Ein weiterer Parameter konnte seine prognostische Wertigkeit sowohl für frühe als auch für späte postoperative Komplikationen beweisen: das CRP.

Der als Entzündungsparameter bekannte und gängige Laborparameter CRP ist ein in zahlreichen Studien und Metaanalysen untersuchter Prognosefaktor bei soliden Tumorentitäten für den Endpunkt Mortalität.

In der Literatur finden sich Berichte für andere Tumorarten, die höhere CRP-Raten mit aggressiveren Tumoren, höheren Tumorstadien und einem schlechteren Outcome assoziieren. Für bestimmte Tumorarten konnte ein erhöhtes CRP mit einer signifikant verschlechterten Prognose in Verbindung gesetzt werden. Dies gelang unter anderem für das Maligne Pleuramesotheliom, das Pankreaskarzinom, das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, das Mammakarzinom und hepatozelluläre

Karzinome (Ghanim et al., 2012; Janik et al., 2017; Nishikawa et al., 2013; O'Dowd et al., 2010; Pierce et al., 2009; Szkandera et al., 2014).

Inwieweit es eine mögliche Prädiktorvariable für die Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie darstellt, wurde in der bisherigen Literatur nicht zufriedenstellend betrachtet. In diesem Kontext tragen die Ergebnisse der vorliegenden Analysen Neues auf diesem Gebiet bei.

Als Prädiktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bis 30 Tage erwiesen sich in der multivariaten Analyse das Δ CRP(präop zu 5POD) ($p=0,030$; OR=2,61; 95 %CI=1,10-6,22) und das präopCRP ($p=0,047$; OR=2,43; 95 %CI=1,01-5,81).

Für den Zeitraum von 90 Tagen konnte in der multivariaten Analyse das präopCRP mit $p=0,002$ (OR=4,27; 95 %CI=1,70-10,75) als Prädiktor für postoperative Komplikationen ermittelt werden.

Dabei ist das Δ CRP(präop zu 5POD) definiert als Differenz des zuletzt präoperativ gemessenen CRP zum CRP am fünften postoperativen Tag ($\leq 163,1$ mg/l vs. $>163,1$ mg/l). Das präopCRP beschreibt das zuletzt präoperativ gemessene CRP ($\leq 3,6$ mg/l vs. $>3,6$ mg/l).

Soweit dies bekannt ist, ist die vorliegende Studie die erste, die das präoperativ erfasste CRP (präopCRP) sowie seine frühe postoperative Dynamik (Δ CRP(präop zu 5POD)) als starke Prädiktorvariablen für die Komplikationen im postoperativen Verlauf der radikalen Zystektomie identifizieren konnte.

Die Prognose postoperativer Komplikationen bis zu 90 Tage nach Intervention durch das bereits präoperativ erfasste CRP ist für den klinischen Alltag besonders bedeutsam und insofern nutzbringend, dass bereits präoperativ Risiken besser eingeschätzt und erforderliche Gegenmaßnahmen früher ergriffen werden können.

Die gute Verfügbarkeit der CRP-Bestimmung bei gleichzeitig verhältnismäßig geringem Kostenaufwand stellen ideale Voraussetzungen zur Einsetzbarkeit als Prognoseinstrument dar.

Diese Studie konnte hiermit, entsprechend der Zielsetzung, einen neuen Prädiktor für die hohe Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie ermitteln, mit dessen Hilfe in Zukunft drohende postoperative Komplikationen potentiell früher erkannt werden und entsprechend effizienter entgegengewirkt werden kann.

Eine weitere Validierung dieser Ergebnisse durch unabhängige, prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien ist anzustreben.

In Fortführung des Gedankens scheint für zukünftige Studien eine Untersuchung anderer Entzündungsparameter als mögliche Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen nach radikaler Zystektomie von Interesse. Dabei wären Parameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), das Procalcitonin (PCT) und Interleukine, wie beispielsweise das Interleukin-6, denkbar.

Weitere prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien, die diesen denkbaren Zusammenhang untersuchen, sind erstrebenswert.

Zudem scheint unter Einbeziehung der neuesten Erkenntnisse wissenschaftlicher Arbeiten eine Entwicklung und Validierung neuartiger Scores denkbar, die durch eine gezielte Kombination mehrerer Risikofaktoren eine bessere prognostische Aussagekraft erzeugen könnten.

Für andere Tumorarten und Krankheitsbilder konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhter NLR und schweren Komplikationen im Verlauf gezeigt werden. Die vorliegende Studie untersuchte jedoch, soweit dies bekannt ist, als erste, ob dieser Zusammenhang so auch für die radikale Zystektomie gegeben ist. Zwar konnte in der univariaten Analyse eine schwache Signifikanz festgestellt werden, diese zeigte sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht mehr. Eine Erweiterung der raren Datenlage durch unabhängige, prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien, die diesen denkbaren Zusammenhang weiter verfolgen, ist wünschenswert.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die offene radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie ist der Goldstandard zur kurativen Therapie des nicht-metastasierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.

Als großer chirurgischer Eingriff der Urologie ist sie mit vergleichbar hohen Komplikationsraten sowie entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken verbunden. So wird die Rate an schweren Komplikationen mit bis zu 30 % beschrieben und die 30-Tage-Mortalität liegt bei 2-5 %.

Betrachtet man das altersabhängige Auftreten des Harnblasenkarzinoms im Kontext des demographischen Wandels, so muss mit einer Zunahme an Patienten mit Indikation zur radikalen Zystektomie gerechnet werden. Eine Abschätzung des perioperativen Risikos ist essentiell für die Therapieplanung, die Aufklärung der Patienten sowie das postoperative Management.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es daher, bekannte Risikofaktoren für perioperative Komplikationen nach offener radikaler Zystektomie zu validieren und neue Faktoren zu identifizieren.

Insgesamt wurden 175 Patienten in diese monozentrische Studie eingeschlossen, die sich in 01/2011-12/2013 in der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim einer offenen radikalen Zystektomie unterzogen.

Die Datenerhebung erfolgte aus der klinikinternen Operationsdatenbank, der SAP-basierten Datenbank, dem Laborwerteserver sowie archivierten Patientenakten. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software JMP 14[®] (SAS Institute Inc., Cary, INC, USA) mittels uni- und multivariablen logistischen Regressionsmodellen, um die Vorhersagekraft der untersuchten Parameter auf die klinischen Endpunkte zu analysieren. Primärer Endpunkt war dabei das Auftreten von Komplikationen nach offener radikaler Zystektomie.

Das mittlere Alter betrug 67,17 (\pm 9,84) Jahre. Die häufigste angewandte Form der Harnableitung stellte das Ileum-Conduit (52,33 %) dar, gefolgt von der Ileum-

Neoblase (33,14 %). Die Rate schwerer Komplikationen (Clavien 3-5) belief sich auf 18,9 % bis 30 Tage postoperativ bzw. 29,7 % bis 90 Tage postoperativ.

In der multivariaten Analyse konnte neben bekannten Faktoren wie dem pathologischen Tumorstadium (pT-Stadium) das präoperativ erfasste C-reaktive Protein (präopCRP) ($\leq 3,6$ mg/l vs. $> 3,6$ mg/l) Komplikationen im postoperativen Zeitraum von 30 sowie von 90 Tagen vorhersagen. Für den Zeitraum von 30 Tagen postoperativ erwiesen sich zudem die Differenz des zuletzt präoperativ gemessenen CRP zum CRP am fünften postoperativen Tag (Δ CRP(präop zu 5POD)) ($\leq 163,1$ mg/l vs. $> 163,1$ mg/l) sowie der Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) (< 6 vs. ≥ 6) als Prädiktoren. Ebenso erwies sich das pT-Stadium als Prädiktor für einen Progress. Als Prädiktoren für perioperative Transfusionen konnten in der multivariaten Analyse die Art der Harnableitung, der Blutverlust, der ACCI und das Geschlecht ermittelt werden.

Der als Entzündungsparameter bekannte Laborparameter C-reaktives Protein (CRP) ist ein in zahlreichen Studien und Metaanalysen untersuchter Prognosefaktor bei soliden Tumorentitäten für den Endpunkt Mortalität nach chirurgischer Resektion. Inwieweit es eine mögliche Prädiktorvariable für die Komplikationsrate und -schwere nach radikaler Zystektomie darstellt, wurde in der bisherigen Literatur nicht zufriedenstellend betrachtet.

Daher konnte diese Studie erstmals das präoperativ erfasste CRP (präopCRP) sowie seine frühe postoperative Dynamik (Δ CRP(präop zu 5POD)) als starke Prädiktorvariablen für die Komplikationen im postoperativen Verlauf der radikalen Zystektomie identifizieren.

Insbesondere die Vorhersagefähigkeit postoperativer Komplikationen durch das bereits präoperativ erfasste CRP für einen postoperativen Zeitraum von bis zu 90 Tagen scheint für den klinischen Alltag nutzbringend.

Die gute Verfügbarkeit der CRP-Bestimmung bei gleichzeitig verhältnismäßig geringem Kostenaufwand stellen ideale Voraussetzungen zur Einsetzbarkeit als Prognoseinstrument dar.

Da sich die hauptsächliche Limitation dieser Studie durch das retrospektive Studiendesign ergibt, ist eine weitere Validierung der Ergebnisse durch unabhängige, prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien anzustreben.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Abdollah, F., Sun, M., Schmitges, J., Thuret, R., Djahangirian, O., Jeldres, C., Tian, Z., Shariat, S.F., Perrotte, P., Montorsi, F., *et al.* (2012). Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Annals of surgical oncology* 19, 309-317.

Abdollah, F., Sun, M., Shariat, S.F., Schmitges, J., Djahangirian, O., Tian, Z., Jeldres, C., Perrotte, P., Montorsi, F., and Karakiewicz, P.I. (2011). The importance of pelvic lymph node dissection in the elderly population: implications for interpreting the 2010 National Comprehensive Cancer Network practice guidelines for bladder cancer treatment. *The Journal of urology* 185, 2078-2084.

Abe, T., Takada, N., Shinohara, N., Matsumoto, R., Murai, S., Sazawa, A., Maruyama, S., Tsuchiya, K., Kanzaki, S., and Nonomura, K. (2014). Comparison of 90-day complications between ileal conduit and neobladder reconstruction after radical cystectomy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 21, 554-559.

Abel, E.J., Linder, B.J., Bauman, T.M., Bauer, R.M., Thompson, R.H., Thapa, P., Devon, O.N., Tarrell, R.F., Frank, I., Jarrard, D.F., *et al.* (2014). Perioperative blood transfusion and radical cystectomy: does timing of transfusion affect bladder cancer mortality? *European urology* 66, 1139-1147.

Abern, M.R., Owusu, R.A., Anderson, M.R., Rampersaud, E.N., and Inman, B.A. (2013). Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 11, 477-484.

Abraham, N., and Albayati, S. (2011). Enhanced recovery after surgery programs hasten recovery after colorectal resections. *World journal of gastrointestinal surgery* 3, 1-6.

Albisinni, S., Rassweiler, J., Abbou, C.C., Cathelineau, X., Chlosta, P., Fossion, L., Gaboardi, F., Rimington, P., Salomon, L., Sanchez-Salas, R., *et al.* (2015). Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU international* 115, 937-945.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., and Deutsche Krebshilfe (2020): S3-Leitlinie

Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms
Online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf, Stand: 2021, January 24.

Badner, N.H., Nielson, W.R., Munk, S., Kwiatkowska, C., and Gelb, A.W. (1990). Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 37, 444-447.

Bassi, P., and Pagano, F. (2007). Invasive Bladder Cancer.

Bhindi, B., Hermanns, T., Wei, Y., Yu, J., Richard, P.O., Wettstein, M.S., Templeton, A., Li, K., Sridhar, S.S., Jewett, M.A., *et al.* (2016). Identification of the best complete blood count-based predictors for bladder cancer outcomes in patients undergoing radical cystectomy. *British journal of cancer* 114, 207-212.

Bisgaard, T., and Kehlet, H. (2002). Early oral feeding after elective abdominal surgery--what are the issues? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 18, 944-948.

Blumberg, N., and Heal, J.M. (1990). Transfusion-induced immunomodulation and its possible role in cancer recurrence and perioperative bacterial infection. *The Yale journal of biology and medicine* 63, 429-433.

Bochner, B.H., Dalbagni, G., Marzouk, K.H., Sjoberg, D.D., Lee, J., Donat, S.M., Coleman, J.A., Vickers, A., Herr, H.W., and Laudone, V.P. (2018). Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *European urology*.

Bochner, B.H., Dalbagni, G., Sjoberg, D.D., Silberstein, J., Keren Paz, G.E., Donat, S.M., Coleman, J.A., Mathew, S., Vickers, A., Schnorr, G.C., *et al.* (2015). Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *European urology* 67, 1042-1050.

Bochner, B.H., Sjoberg, D.D., and Laudone, V.P. (2014). A Randomized Trial of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy. *New England Journal of Medicine* 371, 389-390.

Bohm, M., vom Dorp, F., Schostak, M., and Hakenberg, O.W. (2013). [Urine cytology - update 2013. A systematic review of recent literature]. *Der Urologe Ausg A* 52, 1207-1224.

Bostrom, P.J., Kossi, J., Laato, M., and Nurmi, M. (2009). Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU international* 103, 191-196.

Cata, J.P., Lasala, J., Pratt, G., Feng, L., and Shah, J.B. (2016). Association between Perioperative Blood Transfusions and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Bladder Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of blood transfusion* 2016, 9876394.

Cina, S.J., Epstein, J.I., Endrizzi, J.M., Harmon, W.J., Seay, T.M., and Schoenberg, M.P. (2001). Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Human pathology* 32, 630-637.

Collins, J.W., Hosseini, A., Adding, C., Nyberg, T., Koupparis, A., Rowe, E., Perry, M., Issa, R., Schumacher, M.C., Wijburg, C., *et al.* (2017). Early Recurrence Patterns Following Totally Intracorporeal Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the EAU Robotic Urology Section (ERUS) Scientific Working Group. *European urology* 71, 723-726.

Daabiss, M. (2011). American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian Journal of Anaesthesia* 55, 111-115.

Dindo, D., Demartines, N., and Clavien, P.A. (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.

Farrow, G.M., Utz, D.C., Rife, C.C., and Greene, L.F. (1977). Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer research* 37, 2794-2798.

Finks, J.F., Osborne, N.H., and Birkmeyer, J.D. (2011). Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *The New England journal of medicine* 364, 2128-2137.

Froehner, M., Brausi, M.A., Herr, H.W., Muto, G., and Studer, U.E. (2009). Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *European urology* 56, 443-454.

Gandaglia, G., Karl, A., Novara, G., de Groote, R., Buchner, A., D'Hondt, F., Montorsi, F., Stief, C., Mottrie, A., and Gratzke, C. (2016). Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: A comparison of two high-volume referral centers. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42, 1736-1743.

Gasser, T., ed. (2015). *Basiswissen Urologie*, 6., überarbeitete Auflage edn (Berlin, Heidelberg: Springer).

Getzler, I., Bahouth, Z., Nativ, O., Rubinstein, J., and Halachmi, S. (2018). Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio improves recurrence prediction of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC urology* 18, 90.

Ghanim, B., Hoda, M.A., Winter, M.P., Klikovits, T., Alimohammadi, A., Hegedus, B., Dome, B., Grusch, M., Arns, M., Schenk, P., *et al.* (2012). Pretreatment serum C-reactive protein levels predict benefit from multimodality treatment including radical surgery in malignant pleural mesothelioma: a retrospective multicenter analysis. *Annals of surgery* 256, 357-362.

Gondo, T., Nakashima, J., Ohno, Y., Choichiro, O., Horiguchi, Y., Namiki, K., Yoshioka, K., Ohori, M., Hatano, T., and Tachibana, M. (2012). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* 79, 1085-1091.

Gonzalez-Lemonnier, S., Bovaira-Forner, M., Penarrocha-Diago, M., and Penarrocha-Oltra, D. (2010). Relationship between preoperative anxiety and postoperative satisfaction in dental implant surgery with intravenous conscious sedation. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 15, e379-382.

Goossens-Laan, C.A., Gooiker, G.A., van Gijn, W., Post, P.N., Bosch, J.L., Kil, P.J., and Wouters, M.W. (2011). A systematic review and meta-analysis of the relationship between hospital/surgeon volume and outcome for radical cystectomy: an update for the ongoing debate. *European urology* 59, 775-783.

Grimm, T., Buchner, A., Schneevoigt, B., Kretschmer, A., Apfelbeck, M., Grabbert, M., Jokisch, J.F., Stief, C.G., and Karl, A. (2016). Impact of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer-specific survival in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a single-center study. *World journal of urology* 34, 703-708.

Guo, Y., Cai, K., Mao, S., Zhang, J., Wang, L., Zhang, Z., Liu, M., Zhang, W., Wu, Y., Yan, Y., *et al.* (2018). Preoperative C-reactive protein/albumin ratio is a significant predictor of survival in bladder cancer patients after radical cystectomy: a retrospective study. *Cancer management and research* 10, 4789-4804.

Hagan, M.P., Winter, K.A., Kaufman, D.S., Wajzman, Z., Zietman, A.L., Heney, N.M., Toonkel, L.M., Jones, C.U., Roberts, J.D., and Shipley, W.U. (2003). RTOG 97-06:

initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 57, 665-672.

Hauer, H., Moss, A., Berg, A., Bischoff, S.C., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N., *et al.* (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". *Adipositas* 8.

Hautmann, R., ed. (2014). *Urologie*, 5., aktualisierte Auflage 2014 edn (Berlin, Heidelberg: Springer).

Hautmann, R.E., Abol-Enein, H., Davidsson, T., Gudjonsson, S., Hautmann, S.H., Holm, H.V., Lee, C.T., Liedberg, F., Madersbacher, S., Manoharan, M., *et al.* (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *European urology* 63, 67-80.

Hautmann, R.E., de Petriconi, R.C., and Volkmer, B.G. (2010). Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *The Journal of urology* 184, 990-994; quiz 1235.

Hautmann, R.E., Volkmer, B.G., Schumacher, M.C., Gschwend, J.E., and Studer, U.E. (2006). Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World journal of urology* 24, 305-314.

Hermanns, T., Bhindi, B., Wei, Y., Yu, J., Noon, A.P., Richard, P.O., Bhatt, J.R., Almatar, A., Jewett, M.A., Fleshner, N.E., *et al.* (2014). Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictor of adverse outcomes in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *British journal of cancer* 111, 444-451.

Humphrey, P.A., Moch, H., Cubilla, A.L., Ulbright, T.M., and Reuter, V.E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology* 70, 106-119.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans (2012). Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100, 1-538.

Izquierdo, L., Peri, L., Leon, P., Ramirez-Backhaus, M., Manning, T., Alcaraz, A., Roupret, M., Solsona, E., Rubio, J., Sengupta, S., *et al.* (2015). The role of

cystectomy in elderly patients - a multicentre analysis. *BJU international* 116 Suppl 3, 73-79.

Janik, S., Bekos, C., Hacker, P., Raunegger, T., Ghanim, B., Einwallner, E., Beer, L., Klepetko, W., Müllauer, L., Ankersmit, H.J., *et al.* (2017). Elevated CRP levels predict poor outcome and tumor recurrence in patients with thymic epithelial tumors: A pro- and retrospective analysis. *Oncotarget* 8, 47090-47102.

Jawaid, M., Mushtaq, A., Mukhtar, S., and Khan, Z. (2007). Preoperative anxiety before elective surgery. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 12, 145-148.

Jlala, H.A., French, J.L., Foxall, G.L., Hardman, J.G., and Bedforth, N.M. (2010). Effect of preoperative multimedia information on perioperative anxiety in patients undergoing procedures under regional anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 104, 369-374.

Jocham, D., Stepp, H., and Waidelich, R. (2008). Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *European urology* 53, 1138-1148.

Johnston, M., and Carpenter, L. (1980). Relationship between pre-operative anxiety and post-operative state. *Psychological medicine* 10, 361-367.

Jokisch, J.F., Ganswindt, U., Hentrich, M., Stief, C., and Karl, A. (2015). [Diagnosis and therapy of bladder cancer]. *MMW Fortschritte der Medizin* 157, 42-45.

Jones, R., Latinovic, R., Charlton, J., and Gulliford, M.C. (2007). Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ (Clinical research ed)* 334, 1040.

Josse, J.M., Cleghorn, M.C., Ramji, K.M., Jiang, H., Elnahas, A., Jackson, T.D., Okrainec, A., and Quereshy, F.A. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 18, O236-242.

Karl, A., Tritschler, S., Zaak, D., Tilki, D., Stief, C., and Burger, M. (2010). Diagnostische Verfahren beim Harnblasenkarzinom : Standards und aktuelle Entwicklungen. 49.

Kaufman, D.S., Winter, K.A., Shipley, W.U., Heney, N.M., Chetner, M.P., Souhami, L., Zlotecki, R.A., Sause, W.T., and True, L.D. (2000). The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective

bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *The oncologist* 5, 471-476.

Kaufman, D.S., Winter, K.A., Shipley, W.U., Heney, N.M., Wallace, H.J., 3rd, Toonkel, L.M., Zietman, A.L., Tanguay, S., and Sandler, H.M. (2009). Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 73, 833-837.

Kawahara, T., Furuya, K., Nakamura, M., Sakamaki, K., Osaka, K., Ito, H., Ito, Y., Izumi, K., Ohtake, S., Miyoshi, Y., *et al.* (2016). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC cancer* 16, 185.

Kessler, T.M., Burkhard, F.C., Perimenis, P., Danuser, H., Thalmann, G.N., Hochreiter, W.W., and Studer, U.E. (2004). Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *The Journal of urology* 172, 1323-1327.

Klos, S. (2016). Klinisch relevante präoperative Angst als Prädiktor für die Krankenhausverweildauer bei operativen Patienten, Vol Berlin (Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin).

Kluth, L.A., Xylinas, E., Rieken, M., El Ghouayel, M., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Chun, F.K., Boorjian, S.A., Lee, R.K., *et al.* (2014). Impact of peri-operative blood transfusion on the outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU international* 113, 393-398.

Koch-Institut, R. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014 (Robert Koch-Institut).

Koch-Institut, R., and e.V., G.d.e.K.i.D. (2019). Krebs in Deutschland 2015/2016.

Kowalewski, K.F., Müller, D., Mühlbauer, J., Hendrie, J.D., Worst, T.S., Wessels, F., Walach, M.T., von Hardenberg, J., Nuhn, P., Honeck, P., *et al.* (2020). The comprehensive complication index (CCI): proposal of a new reporting standard for complications in major urological surgery. *World journal of urology*.

Kriegmair, M.C., Ritter, M., Michel, M.S., and Bolenz, C. (2017). [Modern endoscopic imaging tools for urothelial carcinoma of the urinary bladder]. *Aktuelle Urologie* 48, 296-305.

Kumamoto, Y., Kaizu, T., Tajima, H., Nishizawa, N., Ei, S., Igarashi, K., and Watanabe, M. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative morbidity in patients with distal cholangiocarcinoma. *Molecular and clinical oncology* 9, 362-368.

Kwiatkowska, M., Dybowski, B., Kuczkiewicz-Siemion, O., Osiecki, R., Smigielska, K., Gonczar, S., Poletajew, S., and Radziszewski, P. (2017). Factors affecting one-year survival after radical cystectomy: A prospective study. *Central European journal of urology* 70, 238-244.

Lavallee, L.T., Schramm, D., Witiuk, K., Mallick, R., Fergusson, D., Morash, C., Cagiannos, I., and Breau, R.H. (2014). Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. *PLoS one* 9, e111281.

Lee, R.K., Abol-Enein, H., Artibani, W., Bochner, B., Dalbagni, G., Daneshmand, S., Fradet, Y., Hautmann, R.E., Lee, C.T., Lerner, S.P., *et al.* (2014). Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU international* 113, 11-23.

Lehmann, J., Retz, M., and Stöckle, M., eds. (2005). *Blasenkarzinom* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

Li, K., Lin, T., Fan, X., Xu, K., Bi, L., Duan, Y., Zhou, Y., Yu, M., Li, J., and Huang, J. (2013). Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer treatment reviews* 39, 551-560.

Lu, M., Chen, S., Zhou, Q., Wang, L., Peng, T., and Wang, G. (2019). Predicting recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer (Ta-T1): A study based on 477 patients. *Medicine* 98, e16426.

Madersbacher, S., Schmidt, J., Eberle, J.M., Thoeny, H.C., Burkhard, F., Hochreiter, W., and Studer, U.E. (2003). Long-term outcome of ileal conduit diversion. *The Journal of urology* 169, 985-990.

Mak, R.H., Hunt, D., Shipley, W.U., Efsthathiou, J.A., Tester, W.J., Hagan, M.P., Kaufman, D.S., Heney, N.M., and Zietman, A.L. (2014). Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32, 3801-3809.

Mbeutcha, A., Shariat, S.F., Rieken, M., Rink, M., Xylinas, E., Seitz, C., Lucca, I., Mathieu, R., Roupret, M., Briganti, A., *et al.* (2016). Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology* 34, 483.e417-483.e424.

McCabe, J.E., Jibawi, A., and Javle, P.M. (2007). Radical cystectomy: defining the threshold for a surgeon to achieve optimum outcomes. *Postgraduate medical journal* 83, 556-560.

Mehrsai, A., Mansoori, D., Taheri Mahmoudi, M., Sina, A., Seraji, A., and Pourmand, G.H. (2004). A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. *Urology journal* 1, 85-89.

Micic, D., Stankovic, S., Lalic, N., Dukic, V., and Polovina, S. (2018). Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio for Prediction of Severe Cholecystitis. *Journal of medical biochemistry* 37, 121-127.

Mitin, T., Hunt, D., Shipley, W.U., Kaufman, D.S., Uzzo, R., Wu, C.L., Buyyounouski, M.K., Sandler, H., and Zietman, A.L. (2013). Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 14, 863-872.

Morgan, T.M., Barocas, D.A., Keegan, K.A., Cookson, M.S., Chang, S.S., Ni, S., Clark, P.E., Smith, J.A., Jr., and Penson, D.F. (2012). Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? *The Journal of urology* 188, 2139-2144.

Morizane, S., Iwamoto, H., Yao, A., Isoyama, T., Sejima, T., and Takenaka, A. (2012). Serum C-reactive protein level is a significant prognostic indicator in patients with advanced urothelial cancer treated with gemcitabine-cisplatin or carboplatin - preliminary results. *Central European journal of urology* 65, 62-66.

Mursi, K., ElFayoumy, H., Saad, I., Tawakol, A., and Badawy, H. (2013). The effect of preoperative clinical variables on the 30- and 90-day morbidity and mortality after radical cystectomy: A single-centre study. *Arab journal of urology* 11, 152-158.

Nishikawa, H., Arimoto, A., Wakasa, T., Kita, R., Kimura, T., and Osaki, Y. (2013). Pre-treatment C-reactive protein as a prognostic factor for recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Anticancer research* 33, 1181-1188.

Noldus, J., Niegisch, G., Pycha, A., and Karl, A. (2018). [Radical cystectomy and urinary diversion-what is important?]. *Der Urologe Ausg A* 57, 673-678.

Novotny, V., Hakenberg, O.W., Wiessner, D., Heberling, U., Litz, R.J., Oehlschlaeger, S., and Wirth, M.P. (2007). Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *European urology* 51, 397-401; discussion 401-392.

O'Dowd, C., McRae, L.A., McMillan, D.C., Kirk, A., and Milroy, R. (2010). Elevated preoperative C-reactive protein predicts poor cancer specific survival in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 5, 988-992.

Obata, J., Kikuchi, E., Tanaka, N., Matsumoto, K., Hayakawa, N., Ide, H., Miyajima, A., Nakagawa, K., and Oya, M. (2013). C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with localized upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Urologic oncology* 31, 1725-1730.

Opelz, G., and Terasaki, P.I. (1978). Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *The New England journal of medicine* 299, 799-803.

Otto, W., Denzinger, S., Fritsche, H.M., Burger, M., Wieland, W.F., Hofstadter, F., Hartmann, A., and Bertz, S. (2011). The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU international* 107, 404-408.

Ozcan, C., Telli, O., Ozturk, E., Suer, E., Gokce, M.I., Gulpinar, O., Oztuna, D., Baltaci, S., and Gogus, C. (2015). The prognostic significance of preoperative leukocytosis and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 9, E789-794.

Palapattu, G.S., Haisfield-Wolfe, M.E., Walker, J.M., BrintzenhofeSzoc, K., Trock, B., Zabora, J., and Schoenberg, M. (2004). Assessment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology* 172, 1814-1817.

Parekh, D.J., Messer, J., Fitzgerald, J., Ercole, B., and Svatek, R. (2013). Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *The Journal of urology* 189, 474-479.

Pierce, B.L., Ballard-Barbash, R., Bernstein, L., Baumgartner, R.N., Neuhaus, M.L., Wener, M.H., Baumgartner, K.B., Gilliland, F.D., Sorensen, B.E., McTiernan, A., *et al.* (2009). Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, 3437-3444.

Pycha, A., Comploj, E., Martini, T., Trenti, E., Mian, C., Lusuadi, L., Lodde, M., Mian, M., and Palermo, S. (2008). Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *European urology* 54, 825-832.

Rajwa, P., Zyczkowski, M., Paradysz, A., Bujak, K., and Bryniarski, P. (2018). Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *European review for medical and pharmacological sciences* 22, 3027-3037.

Ramani, V.A., Bromage, S.J., and Clarke, N.W. (2009). A contemporary standard for morbidity and outcome after radical cystectomy. *BJU international* 104, 628-632.

Remy, K.E., Hall, M.W., Cholette, J., Juffermans, N.P., Nicol, K., Doctor, A., Blumberg, N., Spinella, P.C., and Norris, P.J. (2018). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. 58, 804-815.

Rivas, J.G., Gregorio, S.A., Ledo, J.C., Gomez, A.T., Sebastian, J.D., and de la Pena Barthel, J.J. (2016). The role of perioperative blood transfusion on postoperative outcomes and overall survival in patients after laparoscopic radical cystectomy. *Journal of cancer research and therapeutics* 12, 146-149.

Rogmann, F., Trinh, Q.D., Braun, K., von Bodman, C., Brock, M., Noldus, J., and Palisaar, J. (2014). Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 21, 143-149.

Rubben, H., Bubenzer, J., Bökenkamp, K., Lutzeyer, W., and Rathert, P. (1979). Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology.

Sabir, E.F., Holmang, S., Liedberg, F., Ljungberg, B., Malmstrom, P.U., Mansson, W., Wijkstrom, H., and Jahnsen, S. (2013). Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scandinavian journal of urology* 47, 483-490.

Sargos, P., Baumann, B.C., Eapen, L., Christodouleas, J., Bahl, A., Murthy, V., Efstathiou, J., Fonteyne, V., Ballas, L., Zaghloul, M., *et al.* (2018). Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer:

A systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer treatment reviews* 70, 88-97.

Satkunasivam, R., Tallman, C.T., Taylor, J.M., Miles, B.J., Klaassen, Z., and Wallis, C.J.D. (2019). Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy: A Meta-analysis of Oncologic, Perioperative, and Complication-related outcomes. *European urology oncology* 2, 443-447.

Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., and Weidner, W., eds. (2014). *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (Springer).

Serretta, V., Morgia, G., Altieri, V., Di Lallo, A., Ruggiero, G., Salzano, L., Battaglia, M., Falsaperla, M., Zito, A., Sblendorio, D., *et al.* (2010). A 1-year maintenance after early adjuvant intravesical chemotherapy has a limited efficacy in preventing recurrence of intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU international* 106, 212-217.

Shephard, E.A., Stapley, S., Neal, R.D., Rose, P., Walter, F.M., and Hamilton, W.T. (2012). Clinical features of bladder cancer in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 62, e598-604.

Shim, J.S., and Kwon, T.G. (2017). Oncologic Outcomes and Predictive Factors for Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma: Multicenter Study from Korea. 32, 1662-1668.

Shiple, W.U., Winter, K.A., Kaufman, D.S., Lee, W.R., Heney, N.M., Tester, W.R., Donnelly, B.J., Venner, P.M., Perez, C.A., Murray, K.J., *et al.* (1998). Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16, 3576-3583.

Shrotriya, S., Walsh, D., Bennani-Baiti, N., Thomas, S., and Lorton, C. (2015). C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PloS one* 10, e0143080.

Sidler, D., and Huynh-Do, U. (2015). Urindiagnostik im 21. Jahrhundert: alles andere als obsolet (*Praxis : Schweizerische Rundschau für Medizin = Revue Suisse de Médecine*).

Spahn, M., and Boxler, S. (2015). [Urinary diversion in elderly patients]. *Der Urologe Ausg A* 54, 1753-1757.

Stimson, C.J., Chang, S.S., Barocas, D.A., Humphrey, J.E., Patel, S.G., Clark, P.E., Smith, J.A., Jr., and Cookson, M.S. (2010). Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *The Journal of urology* 184, 1296-1300.

Stolzenburg, J.U., Tuerk, I., and Liatsikos, E.N. (2011). *Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe* (Springer Berlin Heidelberg).

Sui, W., Onyeji, I.C., Matulay, J.T., James, M.B., Theofanides, M.C., Wenske, S., and DeCastro, G.J. (2016). Perioperative blood transfusion in radical cystectomy: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program database. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 23, 745-750.

Sylvester, R.J., Oosterlinck, W., and Witjes, J.A. (2008). The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *European urology* 53, 709-719.

Szkandera, J., Stotz, M., Absenger, G., Stojakovic, T., Samonigg, H., Kornprat, P., Schaberl-Moser, R., Alzoughbi, W., Lackner, C., Ress, A.L., *et al.* (2014). Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *British journal of cancer* 110, 183-188.

Takada, N., Abe, T., Shinohara, N., Sazawa, A., Maruyama, S., Shinno, Y., Sato, S., Mitsuhashi, K., Sato, T., Sugishita, K., *et al.* (2012). Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU international* 110, E756-764.

Tan, Y.G., Eu, E., Lau Kam On, W., and Huang, H.H. (2017). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse survival outcomes and advanced tumor staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Asian journal of urology* 4, 239-246.

Tester, W., Caplan, R., Heaney, J., Venner, P., Whittington, R., Byhardt, R., True, L., and Shipley, W. (1996). Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 14, 119-126.

Tester, W., Porter, A., Asbell, S., Coughlin, C., Heaney, J., Krall, J., Martz, K., Venner, P., and Hammond, E. (1993). Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 25, 783-790.

Trabelssi, M., Thuret, R., Droupy, S., Costa, P., Rebillard, X., and Poinas, G. (2018). [Postoperative C-reactive protein is a reliable marker to detect complications after radical cystectomy]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 28, 282-290.

Tyritzis, S.I., Anastasiou, I., Stravodimos, K.G., Alevizopoulos, A., Kollias, A., Balangas, A., Katafigiotis, I., Leotsakos, I., Mitropoulos, D., and Constantinides, C.A. (2012). Radical cystectomy over the age of 75 is safe and increases survival. *BMC geriatrics* 12, 18.

Tyritzis, S.I., Gaya, J.M., Wallestedt-Lantz, A., Pini, G., Everaerts, W., de Naeyer, G., Palou, J., Kelly, J., and Wiklund, N.P. (2019). Current role of robotic bladder cancer surgery. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 71, 301-308.

Van Der Molen, A.J., Cowan, N.C., Mueller-Lisse, U.G., Nolte-Ernsting, C.C., Takahashi, S., and Cohan, R.H. (2008). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *European radiology* 18, 4-17.

Vetterlein, M.W., Gild, P., Kluth, L.A., Seisen, T., Gierth, M., Fritsche, H.M., Burger, M., Protzel, C., Hakenberg, O.W., von Landenberg, N., *et al.* (2018). Peri-operative allogeneic blood transfusion does not adversely affect oncological outcomes after radical cystectomy for urinary bladder cancer: a propensity score-weighted European multicentre study. *121*, 101-110.

Viers, B.R., Boorjian, S.A., Frank, I., Tarrell, R.F., Thapa, P., Karnes, R.J., Thompson, R.H., and Tollefson, M.K. (2014). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *European urology* 66, 1157-1164.

Wallis, C., Khana, S., Hajjha, M., Nam, R.K., and Satkunasivam, R. (2017). Radical cystectomy in patients with disseminated disease: An assessment of perioperative outcomes using the National Surgical Quality Improvement Program database. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 11, 244-248.

Wang, R., Yan, Y., and Liu, S. (2019). Comparison of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy. *2019*, 3628384.

Wang, Y.L., Jiang, B., Yin, F.F., Shi, H.Q., Xu, X.D., Zheng, S.S., Wu, S., and Hou, S.C. (2015). Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* *10*, e0130122.

Wessels, F., Lenhart, M., Kowalewski, K.F., Braun, V., Terboven, T., Roghmann, F., Michel, M.S., Honeck, P., and Kriegmair, M.C. (2020). Early recovery after surgery for radical cystectomy: comprehensive assessment and meta-analysis of existing protocols. *World journal of urology* *38*, 3139-3153.

Wetsch, W.A., Pircher, I., Lederer, W., Kinzl, J.F., Traweger, C., Heinz-Erian, P., and Benzer, A. (2009). Preoperative stress and anxiety in day-care patients and inpatients undergoing fast-track surgery. *British journal of anaesthesia* *103*, 199-205.

Wiesner, C., Bonfig, R., Stein, R., Gerharz, E.W., Pahernik, S., Riedmiller, H., and Thuroff, J.W. (2006). Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World journal of urology* *24*, 315-318.

Yoshida, S., Saito, K., Koga, F., Yokoyama, M., Kageyama, Y., Masuda, H., Kobayashi, T., Kawakami, S., and Kihara, K. (2008). C-reactive protein level predicts prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemoradiotherapy. *BJU international* *101*, 978-981.

Young, M.J., Elmussareh, M., Weston, P., and Dooldeniya, M. (2017). Radical cystectomy in the elderly - Is this a safe treatment option? *Arab journal of urology* *15*, 360-365.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Anhang 1: Clavien-Klassifikation: postoperative Komplikationen, frei nach (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. et al., 2020)

Clavien Grad 1	Abnormer postoperativer Verlauf; keine Intervention notwendig (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
Clavien Grad 2	Leichte Komplikationen; Notwendigkeit medikamentöser Intervention, Gabe von Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung
Clavien Grad 3	Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erfordern
3a	ohne Vollnarkose
3b	mit Vollnarkose
Clavien Grad 4	Lebensbedrohliche Komplikationen; intensivmedizinische Therapie erforderlich
4a	Versagen eines Organs
4b	Versagen mehrerer Organe
Clavien Grad 5	Tod infolge der Komplikationen

Adaptiert nach Dindo et al. (Dindo et al., 2004)

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Siebenborn, Mona
Geburtsdatum: 15.02.1993
Geburtsort: Essen
Familienstand: ledig
Vater: Dipl.-Phys. Matthias Siebenborn
Mutter: Dr. med. Afsaneh Siebenborn

SCHULISCHER WERDEGANG

1999 – 2003 Grundschule Waibstadt
2003 – 2005 Adolf-Schmitthenner-Gymnasium Neckarbischofsheim
2005 – 2012 Robert-Mayer-Gymnasium Heilbronn
13.06.2012 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2012/13 Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der
Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-
Universität zu Heidelberg
08.09.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.10.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22.11.2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
28.11.2018 Approbation als Ärztin

9 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Philipp Erben, durch den diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde. Er hat die thematische Eingrenzung und inhaltliche Ausrichtung dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst und sie mit seiner konstruktiven Kritik bereichert.

Für vielfältige Unterstützung und unermüdliche Geduld in der Betreuung bin ich Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Kriegmair zu großem Dank verpflichtet. Durch sein großes Engagement, zahlreiche Ideen und fachliche Hinweise konnte die Fertigstellung dieser Arbeit realisiert werden.

Von Herzen danken möchte ich außerdem meinem Freund, der auch in schwierigen Lebenslagen immer für mich da ist.

Mein letzter Dank gilt meinen wundervollen Eltern, die mich immer unterstützen und mir durch ihren bedingungslosen Rückhalt meinen Weg erst ermöglicht haben.