

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel)

Prospektive Evaluation des neuen Mannheimer enhanced recovery after  
surgery (ERAS) Protokoll für die radikale Zystektomie

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

vorgelegt von  
Isabelle Sophie Bußhoff

aus  
Bocholt  
(2022)

Dekan: Herr Prof. Sergij Goerd  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Maximilian Kriegmair

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
1.1 Das Harnblasenkarzinom .....	2
1.2 Radikale Zystektomie. ....	8
1.3 Die Harnableitung .....	15
1.4 Frühkomplikationen der radikalen Zystektomie .....	26
1.5 Enhanced recovery after surgery (ERAS) .....	34
1.6 ERAS bei der radikalen Zystektomie .....	39
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Studie .....	49
2 MATERIAL UND METHODEN .....	50
2.1 Studiendesign .....	50
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	52
2.3 ERAS Mannheimer Standard Protokoll .....	52
2.4 Erfassung der perioperativen Daten .....	63
2.5 Statistische Analyse der perioperativen Daten .....	66
3 ERGEBNISSE .....	68
3.1 Deskriptive des Patientenkollektivs .....	68
3.2 Datenvergleich der Patientencharakteristika .....	75

3.3	Onkologische Ergebnisse .....	75
3.4	Datenvergleich der onkologischen Parameter .....	76
3.5	Onkologisches Follow-up.....	77
3.6	Datenvergleich der postoperativen Parameter .....	80
3.7	Logistische Regressionsanalyse für die Komplikations- und die 30-Tage Wiederaufnahmerate .....	92
4	DISKUSSION .....	94
4.1	Überblick.....	94
4.2	Perioperatives Outcome .....	95
4.3	Diskussion des Gesamtergebnisses und Ausblick .....	105
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	109
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	111
7	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	125
8	TABELLARISCHER ANHANG .....	126
9	LEBENS LAUF .....	130
10	DANKSAGUNG .....	131

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCI	Altersjustierter Charlson-Comorbidity-Index
ASA	American Society for Anesthesiologist
ASS	Acetylsalicylsäure
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BMI	Body-Maß-Index
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomografie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERAS	Enhanced recovery after surgery
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
MMC	Mitomycin
NMIBC	Non-muscle invasive bladder cancer
PDK	Periduralkatheter
PONV	Postoperative nausea and vomiting
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
UC	Ureterocutaneostomie
UICC	Union internationale contre le cancer

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Das Harnblasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom ist ein maligner Tumor, welcher von der die Harnblase auskleidenden Schleimhaut (Urothel) ausgeht. Nach dem Prostatakarzinom ist das Harnblasenkarzinom die zweithäufigste Tumorentität des Urogenitaltraktes.<sup>1</sup> Die Rate an Neuerkrankungen von invasiven Harnblasenkarzinomen beträgt jährlich ca. 16.479 Personen (davon 4.250 Frauen) in Deutschland. Betrachtet man zusätzlich die nicht-invasiven papillären und in situ-Tumore, beträgt die Inzidenz an Harnblasenkarzinomen knapp 30.000 Personen pro Jahr.<sup>2</sup> Das Harnblasenkarzinom ist eine altersabhängige Erkrankung und tritt meist ab dem 60. Lebensjahr auf, wobei der Inzidenz Gipfel im siebten Lebensjahrzehnt erreicht wird.<sup>2</sup>

### 1.1.1 Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gelten das aktive und passive Tabakrauchen.<sup>2</sup> Weiter gelten aromatische Amine als Risikofaktor. Die Exposition gegenüber diesen Karzinogenen spielte historisch in vielen Berufen wie dem Bergbau oder in der Glas-, Leder- und Textilindustrie eine Rolle. Aufgrund der langen Latenzzeit (30-50 Jahre) zwischen Karzinogenexposition und dem Auftreten der Erkrankung werden auch heute noch berufsbedingte Harnblasenkarzinome registriert, auch wenn die besagten Arbeitsstoffe heutzutage weitestgehend aus dem Berufsalltag entfernt werden konnten.<sup>1, 2</sup> Des Weiteren gehören Umweltfaktoren wie Arsen im Trinkwasser und Luftverschmutzung zu Risikofaktoren. Zudem sind einige Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, hier vor allem bei Patienten<sup>1</sup> welche orale Antidiabetika wie Pioglitazon einnehmen<sup>3</sup>, mit einem erhöhten Risiko eines Harnblasenkarzinoms der Harnblase assoziiert.<sup>2</sup> Auch durch die, in der Krebstherapie eingesetzte, ionisierende Strahlung und Chemotherapeutika kann das Risiko gesteigert werden. Zudem beeinflusst die genetische Komponente die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Patient - In dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit im Singular und Plural nur das generische Maskulinum verwendet. Die weibliche und diverse Form ist selbstverständlich immer miteingeschlossen.

### 1.1.2 Klassifikation

Das Harnblasenkarzinom wird nach der WHO-Klassifikation in nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome (NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer) und muskelinvasive Harnblasenkarzinome (MIBC – muscle invasive bladder cancer) unterteilt.<sup>4</sup> Das Staging des Harnblasenkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation<sup>5</sup> (siehe Tabelle 1) und die Stadieneinteilung gemäß der UICC<sup>2</sup> (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation<sup>5</sup> des Harnblasenkarzinoms der Harnblase nach den S3-Leitlinien-Harnblasenkarzinom<sup>6</sup>**

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (CIS): „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein:
- T2a	- Oberflächlich (innere Hälfte)
- T2b	- Tief (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
- T3a	- Mikroskopisch
- T3b	- Makroskopisch
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
- T4a	- Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
- T4b	- Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)

<sup>2</sup> UICC - Union international contre le cancer

N3	Metastasen der Lymphknoten an der Ateria iliaca communis
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung<sup>6</sup>**

Stadieneinteilung	T	N	M
<b>Stadium 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>Stadium 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2a-b	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stadium IV</b>	T4b	N0	M0
	Jedes T	N1-3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Die Graduierung gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation ist in Tabelle 3 dargestellt, wobei die ehemals 3-stufige-Graduierung in der aktuellen Klassifikation umgestellt wurde (PUNLMP<sup>3</sup>, low grade, high grade).<sup>7</sup> Die „low-grade“ Karzinome zeigen durch eine hohe genetische Stabilität nahezu keine Tendenz zu einem Voranschreiten des Tumorwachstums (Progression), neigen aber zu einer hohen Rate an wiederaufgetretenen Tumoren (Rezidiv).<sup>8</sup> Im Gegenteil dazu haben die „high-grade“ Karzinome eine genetische Instabilität und neigen neben Progression auch zur Metastasierung.<sup>8</sup> Neben dem Harnblasenkarzinom finden sich in der Harnblase selten auch andere maligne Tumorentitäten, sie werden histologisch in Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome unterteilt.

<sup>3</sup> PUNLMP-papillary urothelial neoplasia of low malignant potential

**Tabelle 3: WHO-Graduierung des Harnblasenkarzinoms<sup>7</sup>**

Tumorart	Aktuelles WHO-Grading 2016 [alte Version WHO 1973]
Carcioma in situ	<b>High grade</b>
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential (PUNLMP)*	<b>PUNLMP</b> <i>[Grad 1 – gut differenziert]</i>
Nicht-invasives papilläres Harnblasenkarzinom, niedriggradig	<b>Low grade</b> <i>[Grad 1-2 – mäßig differenziert]</i>
Nicht-invasives papilläres Harnblasenkarzinom, hochgradig	<b>High grade</b> <i>[Grad 2-3 - schlecht differenziert]</i>
Alle muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (T2-T4)	<b>High grade</b>

\* PUNLMP-papillary urothelial neoplasia of low malignant potential

Zur Stratifizierung des Risikos können die nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome einer Risikogruppe nach der EORTC<sup>4</sup> zugeordnet werden (siehe Tabelle 4). Je nach Risikogruppe unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und eine Progression der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen, sodass sich das Therapie- und Nachsorgeregime je nach Risikogruppe unterscheidet.<sup>2</sup>

**Tabelle 4: Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms nach der EORTC aus den aktuellen S3-Leitlinien-Harnblasenkarzinom<sup>6</sup>**

Risikogruppe	Tumorstadien
<b>Low-risk NMIBC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solitär pTa G1 &lt;3cm</li> <li>- Solitär pTa G2 (low grade) &lt; 3cm</li> <li>- PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)</li> </ul>
<b>Intermediate-risk-NMIBC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solitär pTa G1 ≥ 3cm</li> <li>- Multifokal pTa G1</li> <li>- Solitär pTa G2 (low grade) ≥ 3cm</li> <li>- Multifokal pTa G2 (low grade)</li> <li>- pTa G2 (high grade)</li> <li>- jeder pTa G2 (wenn kein genaues Grading bekannt ist)</li> <li>- jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, welches innerhalb von 12 Monaten rezidiert</li> </ul>

<sup>4</sup> EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer

<b>High-risk NMIBC</b>	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle T1 Tumore</li> <li>- alle G3 (high grade) Tumore</li> <li>- jedes CIS</li> <li>- multiple rezidivierende und große Tumore (&gt;3 cm) Ta G1/G2 (wenn die genannten Voraussetzungen gleichzeitig vorliegen)</li> <li>- Aggressive histologische Varianten des Harnblasenkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante</li> </ul>
------------------------	--

### 1.1.3 Therapie

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms ist vom jeweiligen Tumorstadium und Grading abhängig. Nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome werden mittels einer transurethralen Resektion der Harnblase (TUR-B) mit dem Ziel der vollständigen Tumorentfernung und histologischen Sicherung lokal reseziert.<sup>6</sup> In der Regel sollte bei allen Patienten mit high-grade Tumoren (außer einem primärem CIS), bei pT1-Tumoren und bei in der primären TUR-B inkomplett resezierten Tumoren eine TUR-B Nachresektion nach spätestens 6 Wochen stattfinden.<sup>6</sup> Zudem wird für low-risk Karzinome eine einmalige Frühinstallationstherapie mit Mytomicin C (MMC) als intravesikale Rezidivprophylaxe empfohlen. Bei intermediär- und besonders bei high-risk Harnblasenkarzinomen sollte eine regelmäßige intravesikale Immuntherapie (Installationstherapie) mit Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) oder eine Chemotherapie-Installation erfolgen.<sup>6, 8</sup> Es wird eine regelmäßige Nachsorge für alle Patienten mit low-, intermediated- und high-risk Harnblasenkarzinomen empfohlen.<sup>6</sup>

Für muskelinvasive Harnblasenkarzinome ( $\geq T2$ ) ist die radikale Zystektomie (siehe 1.2) mit Harnableitung die Therapie der Wahl, für nicht-muskelinvasive high-risk Harnblasenkarzinomen kann die Zystektomie ebenfalls eine Therapiemöglichkeit darstellen.<sup>6</sup> Zusätzlich kann bei fortgeschrittenen Tumorstadien zur Prognoseverbesserung eine perioperative Chemotherapie stattfinden.<sup>6</sup> Die neoadjuvante Chemotherapie zielt dabei auf das Downstaging des Tumors ab, um eine verbesserte Operabilität zu erreichen sowie auf die Therapie von Mikrometastasen für ein verbessertes Überleben. Sie wird bei den klinischen Tumorstadien T2-T4, cN0/cN+, cM0 eingesetzt und sollte in 3-4 Zyklen als Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie gegeben werden. Die adjuvante Chemotherapie

sollte bei Patienten mit klinisch fortgeschrittenen Tumorstadien ( $\geq T3$ ) und/oder einer lymphogenen Metastasierung (N+) erfolgen. Sie zielt auf die Therapie einer frühen Metastasierung ab, um das Überleben der Patienten zu verbessern und sollte ebenfalls als cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie in 3-4 Zyklen gegeben werden.<sup>6, 9</sup> Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen, die sich einer radikalen Zystektomie kurativer Intention unterziehen, sollten eine regelmäßige Nachsorge erhalten.

Alternativ zur radikalen Zystektomie ist beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom mit kurativer Zielsetzung auch die trimodale, primär organerhaltende Therapie zu erwägen.<sup>6</sup> Die trimodale Therapie besteht aus einer initialen, kompletten TUR-B gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie, hierbei sollte eine separate Probeentnahme aus Tumorgrund und -rand in der TUR-B erfolgen.<sup>6</sup> Vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie ist eine Nachsorge mittels TUR-B indiziert, sollte sich hierbei ein invasiver Resttumor ( $T \geq 1$ ) darstellen, besteht eine kurative Therapieoption in einer anschließenden Salvage-Zystektomie.<sup>6</sup>

#### 1.1.4 Nachsorge

Die Nachsorge dient primär der Früherkennung von Tumorrezidiven (Lokalrezidive, Urethrarezidive, Rezidive des oberen Harntraktes und Fernmetastasen), aber auch metabolische Veränderungen, funktionelle Störungen und der psychoonkologisch-soziale Status sollten Beachtung in der Nachsorge finden.<sup>6</sup> Bei lokal begrenzten Tumoren ( $\leq pT2$   $pN0$   $cM0$ ) folgen die Nachsorgeintervalle mittels Bildgebung (CT) erst im 6-Monatsrhythmus (1-2. Nachsorgejahr) und später jährlich (3.-5. Nachsorgejahr), bei fortgeschrittenen Tumorstadien ( $\geq T3$  und/oder  $pN1$ ) erfolgt eine sechs monatige Nachsorge bis einschließlich des dritten Nachsorgejahres, danach alle zwölf Monate. Die erste Nachsorge erfolgt unabhängig vom Tumorstadium nach 3-6 Monaten.<sup>6</sup>

#### 1.1.5 Prognose

Das pathologische Tumorstadium (pT), der pathologische Lymphknotenstatus (pN) und ebenso der Resektionsstatus (R) gelten als die wichtigsten Prognosefaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs und das krankheitsspezifische Überleben bei Patienten mit Harnblasenkarzinom, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen haben.<sup>6</sup> Dabei verschlechtern ein höheres Tumorstadium und ein positiver Lymphknotenstatus die Prognose.<sup>8</sup> Insgesamt entwickeln 5-15% der Zystektomie-Patienten ein

Lokalrezidiv im kleinen Becken, bei etwa 70% dieser Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs ebenfalls eine Fernmetastasierung vor.<sup>10</sup> Weiter entwickeln bis zu 50% der Patienten innerhalb der ersten 24 Monate nach einer radikalen Zystektomie Fernmetastasen, die typischen Lokalisationen liegen dabei in der Lunge, den Knochen und der Leber.<sup>10</sup>

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, abhängig vom UICC-Stadium, ist in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Relatives 5 Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, in Deutschland (Angaben in Prozent)<sup>2</sup>**

UICC-Stadium	Männer	Frauen
<b>I</b>	81 %	83 %
<b>II</b>	55 %	46 %
<b>III</b>	42 %	47 %
<b>IV</b>	17 %	12 %
<b>unbekannt</b>	55 %	42 %

## 1.2 Radikale Zystektomie.

Die radikale Zystektomie, vom griechischen küstis = Blase und ektemnein = herausschneiden, ist definiert als operative Entfernung der Harnblase (En-bloc-Entfernung) mit zusätzlicher Resektion des perivesikalen Fettgewebes, des viszeralen Peritoneum und der pelvinen Lymphknoten. Darüber hinaus ist die Bildung einer neuen Harnableitung im Anschluss an die Resektion notwendig. Die radikale Zystektomie gilt bei kurativer Intention als Therapie der ersten Wahl bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom.<sup>11-14</sup> Der Eingriff wird geschlechterspezifisch durchgeführt und beinhaltet beim Mann, neben dem oben Genannten, zusätzlich die Entfernung der Prostata und der Samenblase, weshalb hier auch die Bezeichnung der Zystoprostatovesikulektomie verwendet wird.<sup>15</sup> Bei der Frau wird eine sogenannte vordere Exenteration des weiblichen Beckens durchgeführt, welche neben der Harnblasenentfernung und dem oben Genannten auch die Entfernung des Uterus, der Adnexe und der vorderen Vaginalwand beinhaltet.<sup>15</sup>

### 1.2.1 Geschichte

Die erste vollständige Zystektomie wurde im Jahre 1887 von dem deutschen Chirurg Bernhard Bardenheuer durchgeführt.<sup>16</sup> Sein Vorhaben, beide Harnleiter in den Darm zu implantieren, misslang jedoch aufgrund von starken Blutungen, woraufhin die Patientin an den Folgen einer Urämie 14 Tage nach der Operation verstarb.<sup>16</sup> Noch lange bis ins 20. Jahrhundert waren die Ergebnisse der vollständigen Entfernung der Harnblase entmutigend, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 1952 gerade einmal 9%.<sup>17</sup> Durch die Verfeinerung der Operationstechnik und Verbesserung der intensivmedizinischen Versorgung sowie durch die Einführung von Antibiotika konnten die Ergebnisse der Zystektomie erheblich verbessert werden. Zudem konnte durch die Entfernung der pelvinen Lymphknoten erstmals von kurativer Intention mittels radikaler Zystektomie gesprochen werden und die Lokalrezidivrate sichtlich gesenkt werden.<sup>18</sup> Trotz sich stetig weiterentwickelnden Operationstechniken, sind die Mortalitäts- und Morbiditätsraten nach radikaler Zystektomie auch heute noch vergleichsweise hoch<sup>19-22</sup>, wodurch Verbesserungen und Modifizierungen im gesamten perioperativen Prozess weiterhin relevant bleiben.

### 1.2.2 Indikation radikale Zystektomie

Die Indikationsstellung für die chirurgische Therapie des Harnblasenkarzinoms in Form einer radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie erfolgt in erster Linie mit kurativer Intention bei Erstdiagnose von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen<sup>23</sup> und ist der Goldstandard zur Therapie des nicht metastasierten, muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ( $\geq$  pT2).<sup>6</sup> Die operative Therapie in Form der radikalen Zystektomie sollte dabei bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie innerhalb von 3 Monaten nach Erstdiagnosestellung erfolgen.<sup>6</sup> Weiterhin können endoskopisch nicht sanierbare Tumore, highest-risk NMIBC und Rezidive unter und nach einer Installationstherapie der Harnblase (sog. Therapieversager), Indikationen für die radikale Zystektomie darstellen,<sup>6</sup> da diese bei einem Rezidiv, trotz vorheriger Installationstherapie mit BCG, ein erhöhtes Risiko für Metastasierung und Progression aufweisen. Speziell zählen hierzu die nichtmuskelinvasiven High-risk-Harnblasenkarzinome, inklusive dem Carcinoma in situ, siehe auch Tabelle 3 und Tabelle 4. Zudem gelten endoskopische nicht resektable Harnblasenkarzinome zu den weiteren Indikationen für eine radikale Zystektomie.<sup>23</sup>

Auch weitere maligne Neubildungen der Harnblase, wie zum Beispiel das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom der Harnblase, gehören zur Indikationsstellung der radikalen Zystektomie, da diese häufig aufgrund ihrer Tumorbilogie ein aggressives Wachstum zeigen und hierdurch eine kurative Therapie durch eine TUR-B nur in seltenen Fällen möglich ist.<sup>23</sup> Auch das Urachuskarzinom zählt zu den weiteren malignen Neubildungen der Harnblase und gibt in Abhängigkeit vom Stadium und der Operabilität die Indikationsstellung zur Zystektomie. Im lokal begrenzten Stadium wird eine partielle Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie empfohlen,<sup>6</sup> in fortgeschrittenen Stadien und bei präoperativ unklarer Histologie kann auch eine radikale Zystektomie indiziert sein.

Ebenfalls können metastasierte Erkrankungen oder lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinome im Rahmen der palliativen Therapie durch eine radikale Zystektomie therapiert werden, sofern durch die operative Therapie tumorassoziierte Symptome wie beispielsweise eine rezidivierende Makrohämaturie, Schmerzen oder Fistelbildung beseitigt werden können.<sup>6, 23</sup>

#### 1.2.2.1 Nicht-onkologische, einfache Zystektomie

Bei einigen Patienten kann auch ohne eine onkologische Erkrankung der Harnblase die Indikation zur Zystektomie gegeben sein. Hierzu zählen u.a. Patienten mit benignen Erkrankungen der Harnblase, wie der konservativ nicht beherrschbaren interstitiellen und abakteriellen Zystitis und der durch chronische Entzündung entstandenen Schrumpfblase.<sup>24</sup> Auch bei Patienten mit neurogenen Blasenfehlfunktionen, beispielsweise bei Spina bifida, kann eine Zystektomie indiziert sein.<sup>25</sup> Die nicht-onkologische Zystektomie wird als einfache Zystektomie, ohne Entfernung der pelvinen Lymphknoten durchgeführt.<sup>24</sup> Da in dieser Studie alle Patienten mit nicht-onkologischer Zystektomie ausgeschlossen wurden, wird auf eine detaillierte Ausführung verzichtet.

#### 1.2.3 OP-Ablauf

Ziel der operativen Versorgung ist eine vollständige, radikale Resektion des Harnblasenkarzinoms mit pelviner Lymphadenektomie<sup>18, 26</sup> und Bildung einer Harnableitung.<sup>23</sup> Zu Beginn muss für jeden Patienten eine genaue OP-Planung mit der Wahl der jeweiligen Harnableitung (1.3) stattgefunden haben.<sup>23</sup>

Das Standardverfahren der radikalen Zystektomie ist die offene Operationstechnik mit Durchführung einer medianen Laparotomie nach Stein und Skinner<sup>15</sup>. Alternativ ist die laparoskopische radikale Zystektomie, häufig auch Roboter-assistiert, möglich.<sup>23</sup> In dieser Studie wurden alle Patientin in offener OP-Technik operiert, sodass auf die Darstellung der laparoskopischen Zystektomie verzichtet wird.

Der standardisierte OP-Ablauf der in dieser Studie verwendeten OP-Technik wird im Folgenden skizziert:

Der Patient wird auf dem Rücken mit überstreckter Lendenwirbelsäule und leicht abgespreizten Beinen gelagert. Präoperativ erfolgt nach der Hautdesinfektion die sterile Anlage eines transurethralen Katheters. Es erfolgt dann eine mediane Laparotomie mit linksseitiger Umschneidung des Nabels mit anschließender Präparation bis zur Faszie. Nach Eröffnung der Faszie und des Peritoneums erfolgt zur Beurteilung der Resektabilität zunächst eine palpatorische Beurteilung des Beckens und der tumorbefallenen Harnblase. Nachdem das Retroperitoneum exponiert wurde, werden die lateralen Harnblasenpfeiler im Bereich der Gefäßnervenkreuzung freipräpariert und angezügelt in Richtung Blase separiert. Falls der Erhalt des neurovaskulären Bündels beim Mann nicht angestrebt wird, sollte eine tiefe pararektale Absetzung der Harnblasenpfeiler erfolgen. Im Falle einer nervenerhaltenden Operationstechnik werden die posterolateral verlaufenden Nervenbündel, welche für die erektile Funktion und Kontinenz erforderlich sind, im Bereich des Harnblasenhalses analog der nervenerhaltenden Prostatektomie erhalten.<sup>6,23</sup> Dieses Verfahren ist jedoch nur für Patienten mit niedrigem Tumorstadium (maximal pT2a) möglich,<sup>23</sup> wobei die onkologischen Gesichtspunkte stets an vorderster Stelle stehen sollten. Zudem dürfen präoperativ keine Einschränkungen der Sexualfunktion gegeben sein.<sup>23</sup>

Die Ureteren werden prävesical, kurz vor der Detrusoreinmündung, durchtrennt und anschließend folgt die Resektion eines ca. 2mm langen Uretersegments beidseits, welche jeweils zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt werden. Sind die Absetzungsränder in der Schnellschnittuntersuchung tumorfrei wird die Harnblase nun vollständig entfernt. Bei Nachweis von Dysplasien oder eines Karzinoms am Absetzungsrand eines Harnleiters erfolgt die Nachresektion bis zur Tumor- und Dysplasiefreiheit. Für die Entfernung der Harnblase wird diese im Bereich des prärektalen Fettgewebes mittels dorsaler Dissektion geborgen. Bei Männern liegt die Schnittführung idealerweise dorsal der Denovillier'schen Faszie, siehe Abbildung 1.

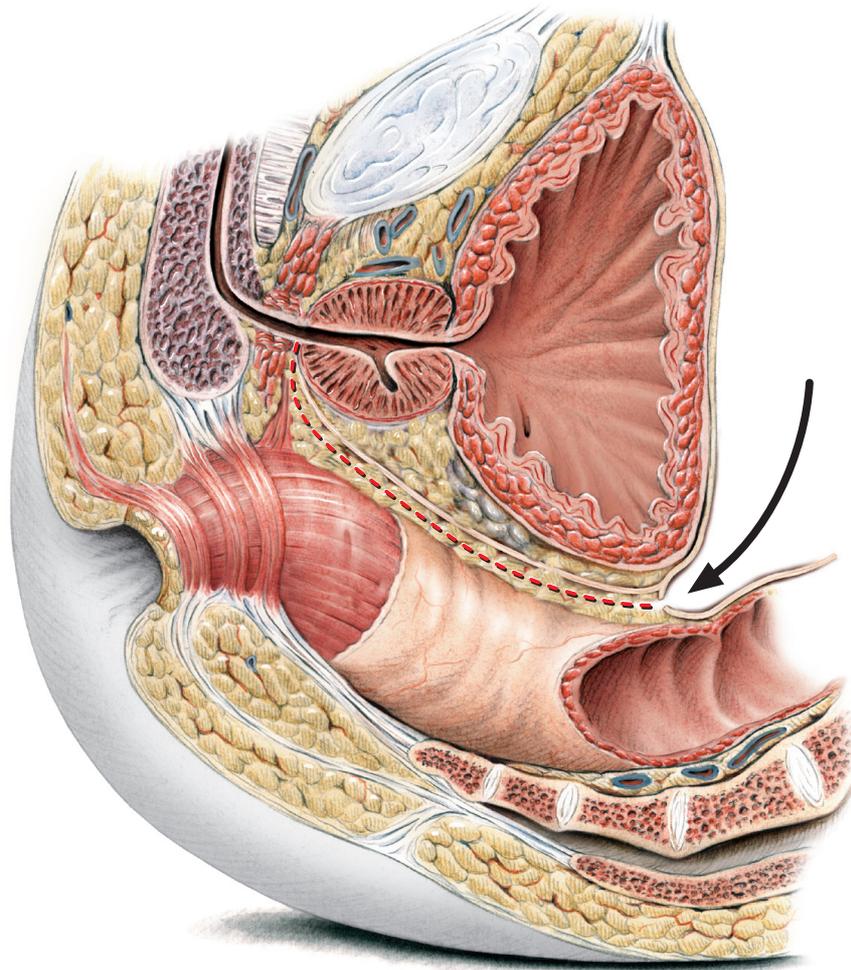


Abbildung 1: Schnitfführung der radikalen Zystektomie beim Mann zur Entwicklung des Denovilliers-Raumes zwischen Rektum und hinterer Schicht der Denovillier-Faszie (aus © Stephan Spitzer, Medizinische Illustration mit freundlicher Genehmigung von S.Spitzer)

Bei Frauen liegt die Schnitfführung entlang der ventrolateralen Vaginalwand, siehe Abbildung 2. Es besteht auch die Möglichkeit für sexuell aktive Frauen mit abweichenden Schnitfführungen den Scheidenerhalt anzustreben, da es in der Regel keine negativen Auswirkungen auf die onkologischen Ergebnisse hat<sup>27</sup>, sich teilweise sogar positiv auf die Beckenbodenfunktion auswirken kann, besonders bei einer Urethra erhaltenden Operation.<sup>23</sup>

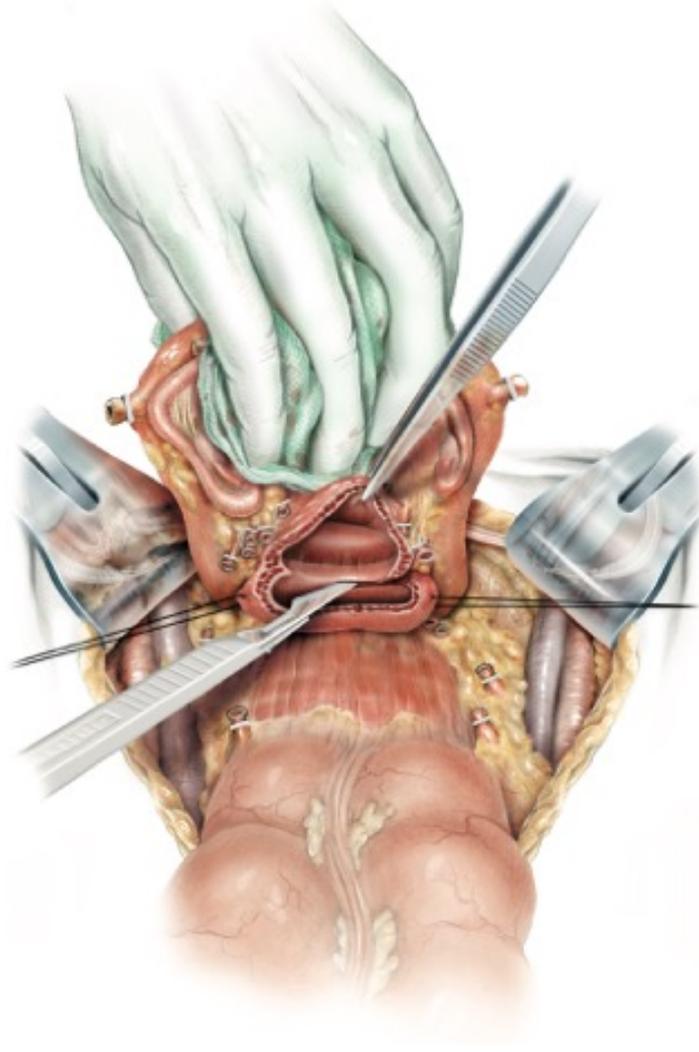


Abbildung 2: Schnittführung der radikalen Zystektomie bei der Frau entlang der lateralen und anterioren Vaginalwand (aus © Stephan Spitzer, Medizinische Illustration mit freundlicher Genehmigung von S.Spitzer)

Es folgt die pelvine Lymphadenektomie. Da Lymphknotenmetastasen auch auf der kontralateralen Seite der Primärlokalisierung des Harnblasenkarzinoms auftreten können, ist es wichtig, die Lymphadenektomie bilateral durchzuführen<sup>28</sup>. Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist Gegenstand der aktuellen Forschung und ein Konsens diesbezüglich wurde noch nicht erreicht. Die S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom empfiehlt hier die bilaterale pelvine Lymphadenektomie, in welcher die Lymphknoten entlang der A. und V. iliaca externa, der A. iliaca interna und in der Fossa obturatoria entnommen werden.<sup>6</sup> Bei der hier verwendeten OP-Technik wurde eine modifizierte pelvine Lymphadenektomie folgendermaßen durchgeführt: Entnahme der Lymphknoten beidseits, begonnen wird an der A. und V. iliaca externa, die dorsale anatomische Begrenzung ist hierbei der N.obturatorius, von dort weiter entlang der A. und V. iliaca interna bis zum oberen Blasenpfeiler, inklusive des kaudalen Drittels der A.iliaca communis.

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien oder bildgebendem Verdacht auf tumorokkupierte Lymphknoten außerhalb dieses Areal wurde eine extendierte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Dazu werden auch paraaortale und parakavale Lymphknoten sowie präsakrale Lymphknoten um die A.iliaca communis bzw. A. mesenterica inferior reseziert. Durch die extendierte Lymphadenektomie kann das tumorfreie Überleben vermutlich verbessert werden, bisher konnte der therapeutische Nutzen einer ausgedehnten Lymphadenektomie jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden, die Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien stehen noch aus.<sup>6</sup> In einigen retrospektiven Studien konnte ein positiver Effekt der extendierten Lymphknotenentfernung auf das Rezidiv-freie und krankheitsspezifische Überleben beobachtet werden,<sup>29, 30</sup> jedoch war das Evidenzniveau zu gering, um einen eindeutigen therapeutischen Vorteil zu beweisen.<sup>23</sup>

Nach einer Standard-Lymphadenektomie finden sich bei ca. einem Viertel der Patienten, die eine radikale Zystektomie erhalten haben, pelvine Lymphknotenmetastasen.<sup>31</sup> Durch die extendierte Lymphadenektomie werden mehr Lymphknoten entfernt, wodurch die Wahrscheinlichkeit, Lymphknotenmetastasen zu diagnostizieren, erhöht wird.<sup>32</sup>

Der weitere Verlauf gestaltet sich je nach gewählter Harnableitung unterschiedlich. Ist ein orthotoper Harnblasenersatz, wie die Neoblase oder der urethrale Pouch vorgesehen, wird die Urethra präsphinkter abgesetzt und Anastomosennähte an der entsprechenden Stelle zur späteren Anastomosenbildung mit dem orthotopen Reservoir gelegt. Zum Ausschluss einer Tumordinfiltration ist eine Schnellschnittdiagnostik des urethralen Absetzungsrandes notwendig, da beispielsweise eine histologisch nachgewiesene Stromainvasion in der prostatistischen Harnröhre einen erheblichen Risikofaktor für eine Harnröhrenrezidiv darstellt.<sup>6</sup> Sollte das Harnblasenkarzinom in die Urethra infiltrierte sein, ist eine orthotope Harnableitung nicht durchführbar und eine Urethrektomie erforderlich. Wenn kein Tumorbefall im urethralen Absetzungsrand nachzuweisen ist, kann beim Mann auf eine Urethrektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie verzichtet werden, ebenso stellt das Carcinoma in situ in der Harnblase per se keine Indikation zur Urethrektomie beim Mann dar. Bei Frauen sollte eine Urethrektomie immer erfolgen, außer es ist eine orthotope Harnableitung geplant und die Vaginalwand ist frei von Tumordinfiltration.<sup>6</sup>

Im weiteren Operationsverlauf folgt nun die Bildung der Harnableitung, siehe 1.3.

### 1.3 Die Harnableitung

Nach der radikalen Zystektomie ist eine alternative Form der Harnableitung erforderlich, um den Urin von den Ureteren bei nun fehlender Harnblase abzuleiten. Dazu wird ein neues Urinreservoir gebildet, in welches der Urin abgeleitet werden kann. Das Reservoir kann dabei entweder aus einem externen Urinbeutel oder einem internen Urinreservoir bestehen, wobei das interne Reservoir aus ausgeschalteten Darmsegmenten gebildet wird.

#### 1.3.1 Form der Harnableitung

Die Form der Harnableitung kann in eine kontinente und eine inkontinente Harnableitungsform unterschieden werden.

Definiert ist die inkontinente Harnableitung als Ausleitung des Urins durch die Haut, es wird hierbei eine dauerhafte Kontinuität der Urinableitung erhalten.<sup>33</sup> Die Harnableitung kann hierbei direkt durch die Haut (Ureterokutaneostomie) oder mit Hilfe eines zwischengeschalteten, weitlumigen Harntransportorgans aus Dünn- oder Dickdarmsegmenten (Stoma) beispielsweise in Form des Ileum-Conduits erfolgen<sup>33</sup>.

Die kontinente Harnableitung ist gekennzeichnet durch die Bildung eines internen Reservoirs aus Dünn- oder Dickdarmsegmenten als Blasenersatz.<sup>34</sup>

Prinzipiell können die Darmsegmente für das Reservoir aus Magen, Ileum, Ileozökalem Übergang oder Kolon entnommen werden, wobei die Verwendung von Magen in der heutigen Chirurgie allenfalls eine untergeordnete Rolle spielt.<sup>35</sup> Ziel sollte dabei sein, ein Reservoir aus Darm zu kreieren, welches ein möglichst großes Volumen an Urin aufnehmen kann, ohne dabei zu hohe Reservoirdrücke, eine zu starke Resorption oder einen Reflux in die Nieren zu entwickeln.<sup>34</sup> Um die Funktion der Blase als Speicher- und Entleerungsfunktion möglichst ursprungsnah zu rekonstruieren und einen entsprechenden Reflux-Schutz zu gewährleisten, werden die Darmschlingen detubularisiert und somit durch beispielsweise W-förmige Detubularisierung (Ileum-Neoblase) ein Niederdruckreservoir geschaffen, welches neben einem 3-fach höherem Volumen auch einen Reflux-Schutz bietet.<sup>34, 35</sup> Außerdem besteht die Möglichkeit von antirefluxiven Implantationstechniken<sup>36</sup>, welche bei der analen Harnableitung unabdingbar sind, ansonsten den refluxiven Techniken<sup>37</sup>,<sup>38</sup> jedoch im Punkt postoperativer Implantationsstenosen nach stehen und daher eine Verwendung gegebenenfalls abzuwägen ist.<sup>25</sup>

Neben der inkontinenten/kontinenten Form der Harnableitung, wird zudem zwischen einer orthotopen und einer heterotopen Form unterschieden. Bei der orthotopen Form wird die Harnableitung an Stelle der ehemaligen Harnblase rekonstruiert, im Gegensatz dazu erfolgt die heterotope Harnableitung an anderer Stelle.<sup>35</sup>

Funktionell können die kontinenten Harnableitungen in den orthotopen kontinenten Blasenersatz, die heterotope kontinente (kutane) Harnableitung und die anale Harnableitung eingeteilt werden.<sup>25</sup> Die orthotope Variante kommt einer natürlichen Art der Harnableitung am nächsten, da das neue Reservoir die alte Harnblase ersetzt und dieses an den intakten Schließmuskel der Harnröhre angeschlossen wird.<sup>35</sup> Für den orthotopen Blasenersatz kann Dünndarm (Ileum-Neoblase), wie überwiegend in dieser Studie, oder auch das Ileumzökalsegment und ebenso Dickdarmsegment verwendet werden.<sup>34</sup> Bei der heterotropen kontinenten Variante wird als Urinreservoir ein Pouch aus Dünn- oder Dickdarmsegmenten gebildet, welcher dann mittels Selbstkatheterismus regelmäßig entleert werden kann.<sup>35</sup> In dieser Studie wurde beispielsweise der aus Ileozökalsegmenten gebildete heterotrope kutane Pouch verwendet. Bei der kontinenten analen Harnableitung werden die Harnleiter direkt ins Rektosigmoid implantiert, die Urinausleitung erfolgt hierbei zusammen mit der Stuhlentleerung über den Analsphinkter (Mainz-Pouch-II).<sup>34</sup> Im Folgenden werden nun die in dieser Studie verwendeten Arten der Harnableitung näher erläutert.

#### Ureterokutaneostomie (UC)

Diese Art der inkontinenten Harnableitung ist die einfachste Form. Es werden ein oder beide Harnleiter direkt in die Abdominalhaut implantiert und der Urin direkt über die Haut ausgeleitet.<sup>33</sup> Die in dieser Studie verwendete Technik war die Transureterokutaneostomie, bei der die Ausleitung beider Harnleiter auf einer Seite erfolgt. Es wird zuerst ein Harnleiter bis zum unteren Nierenpol freipräpariert und auf der ipsilateralen Seite durch die Bauchwand ausgeleitet. Der kontralaterale Harnleiter wird trichterförmig spatuliert (Trichterbildung) und spannungsfrei eingenäht. Im Anschluss erfolgt die Einlage und Annaht einer MJ-Harnleiterschiene.

Allgemein ist die UC heute eine weniger häufig verwendete Art der inkontinenten Harnableitungen, aber für sehr komorbide Patienten durchaus eine gute Alternative, da auf einen Darmeingriff verzichtet werden kann.<sup>33</sup> Dieses hat eine Verkürzung der Operationszeit und der Komplikationsrate zur Folge.

### Ileum-Conduit

Das Ileum-Conduit ist die am häufigsten verwendete inkontinente Harnableitung und ist den anderen inkontinenten Harnableitungen durch eine kürzere Operationszeit und geringe Komplikationsraten sowohl intra- als auch postoperativ überlegen.<sup>39</sup>

In dieser Studie wurde das Ileumoconduit nach der Methode von Bricker<sup>40</sup> aus terminalen Ileum gebildet. Hierzu wird ein ca. 20cm langes Ileumsegment etwa 15cm proximal der Ileozökalklappe unter Sicherung der Blutversorgung ausgeschaltet. Es folgt die Wiederherstellung der Ileumkontinuität mittels einreihiger, zweischichtiger fortlaufender seromuskulärer Naht. Im Anschluss erfolgt die Ureterimplantation mit refluxiver Technik am oralen Ende des Conduits nach Wallace<sup>37</sup>, hierzu werden beide Harnleiter auf einer Strecke von 2cm längs inzidiert und die Enden in der Wallace-Platte mittels Seit-zu-Seit-Anastomose zusammengeführt. Zuvor wird der linke Harnleiter nach Unterfahrung des Mesosigmas auf die kontralaterale Seite gebracht. Das aborale Ende des Conduits wird in der Regel als Stoma an der rechten Seite unterhalb des Bauchnabels eingenäht und der Urin dann hierüber abgeleitet.

### (Ileum-)Neoblase

Die Ileum-Neoblase gehört zu den orthotopen kontinenten urethralen Harnableitungsformen und die Bildung erfolgte in dieser Studie in der Regel aus Dünndarm.<sup>25</sup> Neben den oben genannten Voraussetzungen für kontinente Harnableitungsformen muss bei einer orthotopen urethralen Ableitungsform zudem ein funktionsfähiger externer Sphinkter und eine ausreichend lange und funktionelle Harnröhre gegeben sein.<sup>25</sup> Die Operationstechnik in dieser Studie orientiert sich größtenteils an der Methode nach Hautmann<sup>41</sup>, die Harnleiterimplantation erfolgt jedoch abweichend in einem gemeinsamen Schornstein, dem Studer-Rohr<sup>42</sup>:

Zu Beginn werden, ca. 20cm vor der Bauhin'schen Klappe, 60cm Ileum zur Ausschaltung gewählt. Es folgt eine M-förmige Anlegung der auszuschaltenden Dünndarmschlingen. Hierbei wird der Fußpunkt der zukünftigen Neoblase gewählt. Zeitgleich erfolgt die Inzision der Serosa des Mesenteriums von dem ausgeschalteten Ileumsegment. Anschließend folgen Ligaturen der Mesenterialgefäße und die Skelettierung des Mesenteriums. Wie auch beim Ileum-Conduit wird die Kontinuität des Ileums durch einreihige, zweischichtige fortlaufende seromuskuläre Nähte erhalten. Im weiteren Verlauf erfolgt nach Inzision des Ileumteilstücks eine M-förmige Adaptation der Schenkel. Hierbei bleiben die letzten 10cm des proximalen Endes in

ihrer Kontinuität erhalten, um der späteren Anastomose der Harnleiter als Studer-Schornstein<sup>42</sup> zu dienen. Anschließend wird das Reservoir aus einer Dünndarmplatte mit fortlaufenden Nähten gebildet, wobei das Dach der Ileumneoblase, welches sich unmittelbar neben der Einmündungsstelle des kontinuierlichen Ileumteilstückes befindet, vorerst offengehalten wird. Nun werden die zuvor in der Wallace-Platte vereinigten Harnleiter (Technik identisch zum Ileum-Conduit) in das orale Ende der Neoblase (Studer-Rohr<sup>42</sup>) mittels End-zu-End-Anastomose refluxiv implantiert. Aufgrund des niedrigen Drucks im Reservoir kann auf eine antirefluxive Implantation verzichtet werden.<sup>25</sup> Eine vorherige Einlage und Fixation der MJ-Harnleiterschienen sollte erfolgt sein. Im Anschluss wird die Neoblase mit der Urethra anastomosiert. Der Patient wird hierfür entlagert, die Neoblase ins kleine Becken eingebracht und ein mit 30ml geblockt eingeführter Dauerkatheter unter Zug gesetzt, sodass eine gesicherte Anastomose zwischen Harnröhre und Neoblase entsteht. Die Anastomosennähte werden spannungsfrei angebracht.

In Ausnahmefällen wurde in dieser Studie auch ein orthotoper Mainz-Pouch-I nach Thüroff<sup>43</sup> gebildet. Im Gegensatz zur Appendix bei dem kutanen Mainz-Pouch-I wird hier die Bauhin'sche Klappe des Ileozökalen Segmentes als antirefluxives Segment genutzt und der aus Ileum und Kolon gebildete Pouch wird nach der Anastomose um 180° gedreht. Somit liegt das terminale Ileum dorsokranial und an dem tiefsten Punkt des routierten Pouches wird dann die Urethra refluxiv nach Wallace-Technik<sup>37</sup> implantiert.

#### Heterotrope kutaner Nabelpouch

Der heterotrope kutane Nabelpouch ist die in dieser Studie verwendete Art der kutanen kontinenten Harnableitungsformen und beruht auf der Methode nach Kälble und Roth<sup>44</sup> unter Verwendung eines Ileo-Pouches mit „Fulda-Nippel“.

Vor der Anlage des Ileum-Pouches werden die nach proximal präparierten Harnleiter auf der rechten Seite zusammengeführt indem der linke Ureter oberhalb der A. mesenterica inferior zur kontralateralen Seite durchgeführt wird. Im Anschluss beginnt die Bildung des Ileum-Pouches.

Zu Beginn werden ca. 60-80cm Ileum, ca. 20cm Ileum proximal der Bauhin'schen Klappe, zur Ausschaltung ausgewählt. Der Absetzungsrand wird mittels gebogener Klemme (aboral) bzw. gerader Klemme (oral) an einem Haltefaden markiert. Für die Markierung des Studer-Rohrs<sup>42</sup>, wird ca. 10cm vor dem oralen Ende ein weiterer

Haltefaden eingesetzt. Für die Markierung des Fulda-Nippels<sup>45</sup> erfolgt dieses ca. 10cm vor dem aboralen Absetzungsrand. Es erfolgt eine W-förmige Anlegung des auszuschaltenden Ileum-Segments und die Inzision der Serosa des Mesenteriums von dem ausgeschalteten Dünndarmsegment. Anschließend werden die Mesenterialgefäße ligiert und das Mesenterium skelettiert. Durch einreihig, zweischichtige, fortlaufende, seromuskuläre Nähte wird die Kontinuität des Ileums erhalten und der Mesenterialschlitz verschlossen. Nun wird der Dünndarmanteil, der unmittelbar prävalvulär belassen und durch eine Zweitinzision abgetrennt wurde, über einen 18 Charr. Katheter geklemmt und das mesenterialferne Dünndarmsegment reseziert. Es folgt das sogenannte „Tapern“ mit Resektion, ohne Klammernähte, hierzu wird der verbliebene Ileumanteil über dem Katheter (18 Charr.) mittels fortlaufender, überwendlicher Maxonnaht komplett retubularisiert. Im Anschluss wird der aborale Teil des W-förmig gelegten Pouches so gebettet, dass jenes retubularisierte Ileumsegment zwischen die beiden Mesenterialwandungen der U-förmig gelegten Dünndarmsegmente zu liegen kommt. Am tiefsten Punkt des U-förmigen Dünndarmteils werden die Mesenterialfenster entsprechend geknotet, sodass die mesenterialnahen Serosanteile des Dünndarmsegments durch die Mesenterialfenster approximiert werden können. Anschließend erfolgt die Detubularisierung des gesamten Dünndarmsegmentes, mit Ausnahme der proximalen 25cm. Die detubularisierten Dünndarmanteile werden im Bereich des U-förmigen Segments (inkorporierter Ileumanteil) über das katheterisierbare Ileumsegment eingenäht. Weiter distal erfolgt die Naht des pouchnahen Stoma am medialen Punkt der U-förmigen Lippe. Hierbei wird eine partielle Fixation angewandt, die ein Gleiten des extramural gelegten Dünndarmsegments verhindern soll. Die übrigen Dünndarmanteile des detubularisierten Segments werden mittels fortlaufender Naht verschlossen und anschließend erfolgt die Bildung eines einsphärischen Reservoirs, indem das nun gänzlich tubularisiert vernähte Konglomerat aufeinander geklappt wird. Die beiden retroperitoneal durchgeführten Harnleiter werden nun in den oralen, tubularisiert belassenen Ileumanteil nach Vereinigung zur Wallace-Platte<sup>37</sup> implantiert. Es folgt die Anlage von Harnleiterschienen, diese verlaufen durch das gesamte tubuläre Dünndarmsegment und werden per Enterostomie am detubularisierten Pouch-Anteil ausgeleitet sowie im weiteren Verlauf als perkutane Schiene nach außen geleitet. Es wird eine perkutante Zystostomie eingelegt. Es befindet sich am Ende ein sphärisches Reservoir aus Dünndarm mit einem tubularisierten afferenten Loop

(Studerrohr). Durch die sphärische Rekonfiguration liegt der Loop am oberen Teil des Reservoirs und birgt somit einen relativen Refluxschutz, da der peristaltisch einströmende Urin als erstes in eine siphonartige Vertiefung des Pouches einströmt. Anschließend erfolgt die Bildung des Stomas über den Bauchnabel. Hierzu wird nach Eröffnung der Faszie des Musculus rectus abdominis der distale Anteil des rekonfigurierten und extramuraleingelegten Dünndarmsegments durchgezogen und in den Nabel eingenäht. Zudem wird der Pouch an der Bauchwand fixiert um bei zunehmender Reservoirfüllung ein Abrutschen ins kleine Becken zu verhindern<sup>25</sup> Weiter wird ein Blasenkatheter eingelegt und auf 5ml geblockt. Zudem wurden die beiden Harnleiterschienen perkutan ausgleitet und fixiert.

### 1.3.2 Wahl der Harnableitung

Die Wahl der Harnableitung sollte für jeden Patienten individuell und in Abhängigkeit seiner Begleitpathologien, intellektuellen Fähigkeit, Nierenfunktion und sozialer Kompetenz zum Selbst-Katheterismus getroffen werden, denn neben einem guten funktionellem Ergebnis, ist auch eine zufriedenstellende Lebensqualität ein wichtiges Kriterium.<sup>34</sup>

Primär besteht die Wahl für den Patienten zwischen einer kontinenten oder einer inkontinenten Harnableitung. Nach radikaler Zystektomie ist eine inkontinente Harnableitung in Form des Ileumconduits die meistgewählte Methode<sup>46</sup>. Gründe sind einerseits das hohe Alter der Zystektomie-Patienten, welche aufgrund der im Alter zunehmenden Komorbiditäten weniger Interesse an einer kontinenten Harnableitung zeigen<sup>33, 47</sup> Zudem ist das Ileumconduit einfacher in der Handhabung als die Neoblase oder der Pouch, da wegen der Notwendigkeit des „nach der Uhr“ miktionieren und des ggf. notwendigen Selbstkatheterismus die geistige Kapazität und Fingerfertigkeit erhalten sein muss<sup>25</sup> und somit eine höhere Compliance der Patienten erfordert.<sup>33</sup> Andererseits ist das Tumorstadium bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Operation bereits fortgeschritten<sup>11</sup> oder es liegt eine Infiltration der Urethra vor, was eine orthotope kontinente Rekonstruktion ausschließt. Weiter zeichnen sich die inkontinenten Harnableitungen durch frühere Rehabilitation und geringere Komplikationsraten aus.<sup>33</sup> Als zumindest relative Kontraindikationen für eine inkontinente Harnableitung mit Verwendung von Dünndarm- aber auch Dickdarmsegmenten gelten das Vorliegen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa sowie ein

Kurzdarmsyndrom.<sup>33</sup> Zudem kann eine Vorbestrahlung des Darms oder Beckens dazu führen, dass auf andere Darmabschnitte ausgewichen oder eine andere Art der Harnableitung gebildet werden muss.<sup>33</sup>

Die Ureterokutaneostomie sollte aufgrund einer hohen Stenoserate der Harnleiterimplantationsstelle und dem damit verbundenen hohen Risiko für Harnstauungsniere sowie für eine Niereninsuffizienz und der notwendigen dauerhaften Harnleiterschienenversorgung nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Bei multimorbiden Patienten kann diese Art der Harnableitung aber einen Kompromiss darstellen, da die fehlende Verwendung von Darm zu einer kürzeren OP-Zeit und einer geringen perioperativen Komplikationsrate führt und somit auch Patienten mit einem grenzwertig hohen operativen Risiko eine radikale Zystektomie erhalten können.

Die kontinenten Harnableitungen zeichnen sich durch die selbstbestimmte Urinentleerung aus, die Patienten müssen aber, aufgrund der Gefahr einer unvollständigen Reservoirentleerung sowie im schlimmsten Fall bei der Komplikation eines Harnverhaltes, auch in der Lage sein, einen intermittierenden Selbstkatheterismus durchzuführen zu können, wie er bei der kontinenten kutanen Form generell notwendig ist.<sup>25</sup> Einwandfreie funktionelle und onkologische Gegebenheiten, wie eine funktionsfähige Beckeninnervation, ein tauglicher Urethralosphinkter und die Tumorfreiheit im Bereich des kleinen Beckens und der Urethra bzw. der prostatistischen Harnröhre sind Voraussetzungen für eine orthotope, kontinente Harnableitung.<sup>25</sup> Das Malabsorptionssyndrom oder Kurzdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen, eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 50% (entsprechend der Altersnorm) und eine Leberzirrhose sind Kontraindikationen für alle Arten der kontinenten Harnableitung.<sup>34</sup> Da bei einer analen Harnableitung Dickdarmanteile verwendet werden, müssen alle Patienten, die eine anale Harnableitungsform wünschen, frei von entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa sowie Divertikulose sein.<sup>25</sup> Zusätzlich muss der Analsphinkter intakt sein und es dürfen keine höhergradigen Stauungsniere oder rezidivierenden Pyelonephritiden bekannt sein.<sup>25</sup>

Natürlich spielt auch die für die Rekonstruktion notwendige Verfügbarkeit von gesunden Darmanteilen sowie das Risiko einen Tumorbefall der Urethra zu erleiden eine große Rolle bei der Entscheidungsfindung.<sup>23</sup> Zudem sollten alle an der postoperativen Versorgung beteiligten Angehörige in die Entscheidung mit einbezogen werden.<sup>23</sup> Welche Form der Harnableitung mit einer höheren Lebensqualität

einhergeht lässt sich nicht pauschal sagen, da die Lebensqualität letztendlich von den Erwartungen des Patienten abhängt.<sup>34</sup> Wider der Erwartungen vieler, dass die Lebensqualität mit einer kontinenten Harnableitung höher ist, werden in einer Studie von Somani et al.<sup>48</sup> keine relevanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität bei einer kontinenten im Vergleich zur inkontinenten Harnableitung festgestellt. Dies zeigte erneut, dass die Auswahl der Harnableitung individuell und in partizipativer Entscheidungsfindung mit dem Patienten getroffen werden muss.

### 1.3.3 Therapiefolgen und Risiken der Harnableitung

Die Komplexität eines rekonstruktiven Eingriffes zur Harnableitung bedingt ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, wobei es sich um Langzeitfolgen der Harnblasenersatztherapie handelt.<sup>34</sup> Als komplikationsträchtigste intraoperative Schritte gelten die Harnleiterimplantation in das Darmsegment (ureterointestinale Anastomose), die Hautstomaanlage und Harnröhrenanastomose sowie die Bildung des Kontinenzmechanismus, weshalb diesbezüglich eine präoperative Aufklärung der Patienten unerlässlich ist.<sup>34</sup> Als allgemeine postoperative Komplikationen in Verbindung mit der ureterointestinale Anastomose können ein klinisch relevanter Reflux oder eine Stenose auftreten, beides führt konsekutiv zu einer Nierenschädigung.<sup>34</sup> Vor allem bei inkontinenten Harnableitungen, wie dem Ileum-Conduit, werden die Harnleiter refluxiv implantiert, was bei ca.16% der Patienten im Langzeitverlauf zu einer verschlechterten Nierenfunktion führt, obwohl beim Ileum-Conduit, wie auch bei der Ileum-Neoblase, ein Niederdruckreservoir besteht, was einen relevanten Reflux im Normalfall verhindern sollte.<sup>34</sup>

Die Komplikationsrate der ureterintestinalen Stenosen nach einer radikalen Zystektomie mit Harnableitung beträgt allgemein bis zu 10%<sup>49</sup>, bei den kontinenten Harnableitungen haben Studien zudem deutlich gezeigt, dass refluxive Implantationstechniken deutlich geringe ureterintestinale Stenosenraten aufzeigen als antirefluxive, die durch Reflux verursachten Pyelonephritiden waren jedoch bei beiden Implantationstechniken gleich.<sup>50, 51</sup>

Die Komplikation der Stomastenose beträgt bei kontinenten kutanen Harnableitungen (Mainz-Pouch-I) beim Stoma aus Ileum-Nippel ca. 15% und ist beim Stoma aus Appendix mit 23% etwas höher.<sup>52</sup> Bei inkontinenten Harnableitungen (Ileum-Conduit) variiert die Literatur zwischen Komplikationsraten von 5-15%.<sup>34</sup>

Eine weitere allgemeine Komplikation, die bei allen Formen der Harnableitung auftreten kann, ist der Harnwegsinfekt. Die asymptomatische Bakteriurie tritt bei ca. 80% der Patienten mit einer Harnableitung aus Ileum auf<sup>34</sup>, wobei etwa jeder Dritte Patient wegen einer klinisch symptomatischen Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) stationär aufgenommen werden muss<sup>49</sup>. Das Risiko, einen Harnwegsinfekt zu erleiden, ist bei der orthotopen kontinenten Neoblase höher als bei einem inkontinenten Ileum-Conduit.<sup>49</sup> Ursächlich für die Harnwegsinfektion können neben einem auffallend starkem Reflux oder einer ureterintestinalen Stenose bei den kontinenten Harnableitungsformen auch eine Restharnbildung sein.<sup>34</sup> Der Urin verbleibt bei den kontinenten Arten der Harnableitung länger im Darm-Reservoir, welches im Gegensatz zum ursprünglichen Urothel der Harnblase eine verminderte Fähigkeit hat, eine bakterielle Besiedelung zu verhindern.<sup>35</sup>

Als weitere Komplikation nach Einsatz von Darm bei der Harnableitung ist die Steinbildung zu nennen. Durch Restharnbildung, persistierende Harnwegsinfekte oder Kristallablagerungen bei vermehrter Schleimbildung im Reservoir kann es nach durchschnittlich 2-4 Jahren zur Bildung von Infektsteinen (Struvit) im Darmreservoir kommen.<sup>34</sup> Das Risiko einen Stein zu bilden hängt dabei stark von der Art der Harnableitung ab, es beträgt 5% beim Ileum-Conduit, 10% bei der Ileum-Neoblase und am höchsten ist es mit 15 % bei der kontinenten kutanen Harnableitung.<sup>49</sup> Eine vermehrte Schleimbildung ist jedoch nicht nur prädisponierend für die Steinbildung, auch die Schleimbildung selbst kann zur Auslösung von rezidivierenden Komplikationen der Harnentleerung und Harnverhalten führen<sup>35</sup>. Hiervon sind vor allem die kontinenten kutanen Harnableitungsformen (Pouch) betroffen.<sup>25</sup> Zudem sind alle Harnableitungsformen, besonders jedoch die kontinenten, für metabolische Komplikationen prädestiniert (siehe 1.3.4).

Eine letzte seltene, jedoch beachtliche Komplikation aller Arten der Harnableitung, ist die Entstehung von Sekundärtumoren. Hierbei handelt es sich am häufigsten um Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome sowie benigne Adenome, wobei ihre Entstehung fundamental von der Art des verwendeten Darmabschnittes bedingt ist.<sup>53</sup> Für gewöhnlich sind die Sekundärtumoren an der ureterintestinalen Anastomose lokalisiert und treten mit 0,13% signifikant höher bei kontinenten als bei inkontinenten (0,03%) Formen der Harnableitung auf.<sup>53</sup> Generell kann man sagen, dass bei kontinenten Harnableitungsformen mit Dickdarmsegmenten das Risiko einer Entartung größer ist als bei Dünndarmanteilen, die Ureterosigmoidostomie hat

beispielsweise ein 22-fach erhöhtes Risiko und die Ileum-Neoplase hat ein geringeres Risiko als der Pouch aus Ileozökalsegmenten.<sup>53, 54</sup> Pathophysiologisch lässt sich dieses durch die unterschiedliche Reaktion des Darmepithels bei Kontakt mit Urin erklären. Im Dünndarm erfolgt eine ausgeprägte Atrophie der Darmepithelien, im Dickdarm ist dieses nicht der Fall, wodurch es zu einer höheren Schleimproduktion (Mucine) kommt<sup>55</sup>, was mit der Bildung von Adenokarzinomen assoziiert ist.<sup>56</sup> Zudem setzen neutrophile Granulozyten aus dem Übergangsbereich von Darmepithel und Urothel an der ureterointestinalen Anastomose reaktive Sauerstoffradikale frei, welche die DNA<sup>5</sup> schädigen.<sup>34</sup> Bei den inkontinenten Harnableitungsarten besteht bei der Ureterokutaneostomie mit 2,58% das größte Entartungsrisiko, wohingegen das Ileum-Conduit nur zu 0,02% entartet.<sup>53</sup> Da das Zeitintervall zwischen radikaler Zystektomie bei einem Harnblasenkarzinom und Bildung eines Sekundärtumors in der Harnableitung ca. 6-7 Jahre beträgt, ist das postoperative Screening nach Sekundärtumoren ab dem 5. postoperativen Jahr ein wichtiger Bestandteil der operativen Nachsorge.<sup>53</sup>

Bezüglich der Re-Operationsraten zeigt die aktuelle Literatur geringere Raten beim Ileum-Conduit (22%) als bei den kontinenten Harnableitungsformen (29%) der Ileum-Neoblase und der kutanen Ableitung.<sup>49</sup> Es wird jedoch auch von einem nicht unerheblichen Einfluss bzw. Zusammenhang zwischen Fallzahlen an radikalen Zystektomien sowie der Erfahrung des Operateurs / der Operateurin und der Komplikationsrate, in Bezug auf eine optimale Patientenversorgung vor allem bei komorbiden und älteren Patienten, ausgegangen.<sup>47, 57</sup>

Neben den bisher genannten allgemeinen Komplikationen, die nach Rekonstruktion des unteren Harntraktes auftreten können, gibt es beim Ileum-Conduit die spezifische Komplikation der Conduit-Stenose. In diesem Fall geschieht aus bisher pathogenetisch nicht vollständig geklärter Ursache eine Umwandlung des Conduits zu einem dickwandigen Schlauch, der keine peristaltische Aktivität mehr aufweist.<sup>33</sup> Folgen sind Stenosen und Dilatationen des oberen Harntraktes, welche zu Teil- oder Vollresektion des Conduits führen können.<sup>58</sup> Weiter ist ein häufig auftretendes Problem bei inkontinenten Harnableitungen das Risiko von kutanen Komplikationen im Bereich des Stomas, in Form von erythematösen und pseudoverrukösen Hautveränderungen und Pilzinfektionen sowie auch von Stomastenosen.<sup>33</sup> Bei ca. 30% der Patienten mit

---

<sup>5</sup> DNA - Deoxyribonucleic acid

inkontinenten Harnableitungen treten diese stomalen oder peristomalen Komplikationen auf.<sup>59</sup> Mit einer hohen Komplikationsrate von bis zu 67%<sup>60</sup> und Strikturen von bis zu 75% bei einseitigen, doppelläufigen Stomata der UC,<sup>61</sup> gilt die Stomastenose als häufigste Komplikation der Ureterokutaneostomie. Sie wird bei der UC oft durch Ureterstrikturbildung bei nicht-dilatierten Ureteren verursacht<sup>33</sup>. Ebenso sind Pyelonephritiden, meist bedingt durch eine Dilatation des oberen Harntrakts, nicht unerheblich nach einer UC.<sup>60</sup> Insgesamt stellt die Ureterokutaneostomie unter den inkontinenten Harnableitungsformen jedoch die Methode mit den geringsten Komplikationsraten dar.<sup>62</sup>

Spezifische Komplikationen der kontinenten Harnableitungen betreffen vor allem Speicherstörungen des Urins, welche sich in einer Harninkontinenz äußern.<sup>25</sup> Die Kontinenzraten bei einer Ileum-Neoblase betragen in einer Studie von Kretschmer<sup>63</sup> tagsüber 54 % und nachts etwa 36%, die Kontinenz war hierbei definiert durch den Verbrauch von maximal einer Einlage mit  $\leq 10\text{mg}$  Urin pro Tag. Die Kontinenzraten bei dem Mainz-Pouch-I liegen sowohl tagsüber als auch nachts bei 92%, hier wurde Kontinenz über die Stomaabdeckung durch ein Pflaster definiert, welches lediglich zur Abdeckung und nicht zum Kontinenzschutz dienen durfte.<sup>64</sup> Neben des Problems der Inkontinenz besteht bei den orthopen kontinenten und heterotop kutan kontinenten Harnableitungen auch das Risiko eine Auslassstenose oder Pouchentleerungsstörung zu entwickeln, was die Notwendigkeit von intermittierendem Selbstkatheterismus oder einer endoskopischen Anastomosenschlitzung zur Folge haben kann.<sup>25</sup> Zudem ist eine Stoma-Stenose bei der Verwendung eines Appendix-Nabelstomas, wie es bei dem oben beschriebenen Mainz-Pouch-I verwendet wird, mit Komplikationsraten von bis zu 32% keine Seltenheit,<sup>64</sup> in Ausnahmefällen kann es hierbei zu einer Pouchruptur kommen.<sup>25</sup> Weiter können bei kontinenten Harnableitungen Komplikationen wie Fistelbildung und Anastomoseninsuffizienzen auftreten.<sup>25</sup>

#### 1.3.4 Gastrointestinale Langzeitfolgen

Allgemein ist zu beachten, dass der Darm ein resorbierendes Organ ist und über eine eigene Darmperistaltik verfügt.<sup>33</sup> Die Eigenperistaltik des Darms kann durch einen Längsschnitt mit anschließendem gekonntem Wiederverschluss an antimesenterialer Seite des eröffneten Darmsegments, effektiv ausgeschaltet werden (Detubularisierung und Rekonfiguration). Zudem wird durch die Detubularisierung und S-, N- oder W-förmige Erschaffung einer Darmplatte, eine Volumenoptimierung des Reservoirs

erreicht und ein großlumiges Niederdruckreservoir erschaffen.<sup>25, 35</sup> Auch die metabolische Komponente des Darms ist zu beachten, denn die physiologische Darmfunktion, Wasser und Elektrolyte zu resorbieren, ist bei dem Einsatz von Darm als Harnableitung nicht erwünscht. Durch eine stärkere Resorption von Elektrolyten (Chlorid) und geringere Sezernierung von Protonen ( $H^+$ ), sowie zusätzlicher Aufnahme von sauren Produkten (z.B. Ammonium) aus dem Urin, welche normalerweise ausgeschieden werden sollten, kann eine metabolische (hyperchlorämische) Azidose entstehen.<sup>35</sup> Diese tritt zu 15% als Komplikation bei inkontinenten Harnableitungen auf.<sup>65, 66</sup> Aufgrund der verlängerten Kontaktzeit von Urin und Darmschleimhaut im kontinenten Reservoir ist die Resorptionszeit länger und in Folge dessen die Komplikationsrate einer metabolischen Azidose mit bis zu 50% deutlich höher.<sup>67, 68</sup> Daher sind in der Nachsorge regelmäßige Kontrollen des Blut-pH und der Elektrolyte in Form von Blutgasanalysen notwendig.<sup>35</sup>

Weiter geht durch den Einsatz von Darm als Reservoir bei kontinenten und auch inkontinenten Ableitungen im Gastrointestinaltrakt Absorptionsfläche verloren, was somit zu metabolischen Komplikationen in Form von Malabsorptionen von Vitaminen und Gallensäuren führen kann.<sup>34</sup> Um sekundäre Folgen wie Osteoporose/Osteopenie durch Azidose, Vitamin D-Mangel oder Calciummangel, Vitamin B12 oder Folsäure-Mangel durch Malabsorptionssyndrome nach Dünndarmresektion oder Gallensäureverluste und dadurch indizierte Durchfälle zu vermeiden, ist eine Substitutionstherapie in der Regel notwendig.<sup>69</sup> Es berichten bis zu einem Drittel der Patienten über eine Erhöhung der Stuhlfrequenz (>3/Tag) nach Anlage eines Conduits und bis zu 50% nach Anlage eines Blasenersatzes.<sup>34</sup> Eine dauerhafte Substitution von Vitamin B12 ist bei 35% der Patienten Dünndarmsegmenten als Harnableitung nachgewiesen worden.<sup>70, 71</sup>

#### 1.4 Frühkomplikationen der radikalen Zystektomie

Die Komplikationen nach einer radikalen Zystektomie können in Früh- bzw. postoperative Komplikationen und Spätkomplikationen eingeteilt werden.<sup>23</sup> In dieser Studie wurde der Fokus jedoch auf die Früh- bzw. postoperativen Komplikationen gelegt.

Allgemein erleiden bis zu zwei Drittel der Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, eine oder mehrere Komplikationen, weshalb eine engmaschige postoperative Überwachung unerlässlich ist.<sup>72, 73</sup> Aufgrund der

effizienten Operationstechnik und verbesserter Anästhesie ist eine radikale Zystektomie aber in den meisten Fällen sicher durchführbar und die peri- bzw. frühpostoperative Mortalitätsrate mit unter 3%<sup>11, 20</sup> gering. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Komplikation sowie das operative Ergebnis sind multifaktoriell bedingt. Neben dem eigentlichen OP-Ablauf, den eventuell zuvor erfolgten präoperativen Behandlungen (Radio-/Chemotherapie, Installationstherapie) des Harnblasenkarzinoms, der Art der Harnableitung und der in der Regel vorliegenden Darmanastomose, haben auch das Patientenalter und das Vorhandensein von weiteren internistischen Vorerkrankungen oder Begleitpathologien im Becken Einfluss auf die Komplikationsentwicklung.<sup>23</sup> Aber auch die Erfahrung des Operateurs / der Operateurin und der behandelnden Klinik spielen eine Rolle bei der Entwicklung von Komplikationen.<sup>23</sup>

Als Frühkomplikation bezeichnet werden alle Komplikationen, die während der radikalen Zystektomie oder innerhalb von 90 Tagen danach auftreten, wobei die meisten Frühkomplikation durch die Harnableitung bedingt sind. Entsprechend dem Schweregrad (nach Clavien-Dindo<sup>74</sup>) und dem jeweilig betroffenem Organsystem (Tabelle 6) können sie eingeteilt werden. Das Risiko des hohen intraoperativen Blutverlustes besteht aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Beckenorgane, welche stark durchblutet sind und sich bei der radikalen Zystektomie einer Dissektion und Ligatur der Harnblasenpfeiler unterziehen müssen. Bis zu der Hälfte aller Zystektomie-Patienten benötigt aufgrund einer Blutungsanämie eine intra- oder postoperative Transfusion.<sup>23</sup> Auch die Zystektomie an sich, die gewählte Art der Harnableitung, die Lymphadenektomie oder die Darmanastomose kann chirurgische Frühkomplikationen wie einen mechanischen Dünndarmileus, eine Anastomoseninsuffizienz oder eine Faziendehiszenz (Blatzbauch) als seltene aber relevante Komplikation, bedingen.<sup>23</sup> Weiter können Anastomoseninsuffizienzen der Harnleiter die Entstehung von postoperativen Flüssigkeitsansammlungen in Form von Urinomen begünstigen, welche aufgrund der Gefahr einer Infektion oder Abzessbildung mittels Drainage oder gegeben falls offener Revision therapiert werden müssen.<sup>75</sup>

Nach operativen Eingriffen ist die Darmparalyse mit möglichem paralytischen Ileus im frühen postoperativen Verlauf eine der häufigsten gastrointestinalen Komplikationen<sup>23</sup>, daher wird das Thema „postoperativer Ileus“ in Abschnitt 1.4.1.1 ausführlich behandelt. Bis zu einem Viertel der Frühinfektionen sind darüber hinaus auf infektiöse Ursachen

zurück zu führen.<sup>23</sup> Neben urologischen Komplikationen wie dem Harnwegsinfekt können auch nichturologische Erkrankungen wie z.B. Pneumonien, Thrombosen, Lymphozelen, Darmmotilitätsstörungen, Wundheilungsstörungen oder Extravasate durch infektiöse Ursachen bedingt sein.<sup>23</sup> Das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, eines Myokardinfarktes oder anderen kardialen Ereignissen ist bei ca. 10% der Patienten als Frühkomplikation zu verzeichnen.<sup>76</sup> Thromboembolische Komplikationen treten bei ca. 5 % der Patienten auf.<sup>23</sup> Die Prävention thromboembolischer Ereignisse ist daher unerlässlich und empfiehlt sich idealerweise für 4-5 Wochen postoperativ, auch über den stationären Aufenthalt hinweg.<sup>23</sup> Zu den Spät- oder Langzeitkomplikationen zählen Hernienbildung, Anastomosenstrikturen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Nierenfunktionsstörungen, Steinbildung sowie weitere spezifische Komplikationen der Harnableitungen (siehe 1.3.3). Neben den funktionellen Langzeitkomplikationen sind auch postoperative Störungen der Sexualfunktion zu beachten. Diese hängen maßgeblich von der durchgeführten Operationstechnik und der primären Bestrebung nach onkologischer Sicherheit ab, dabei geht das reguläre operative Vorgehen beim Mann immer mit einer erektilen Dysfunktion einher.<sup>23</sup> Lediglich bei intraoperativem Nervenerhalt kann eine postoperative erektile Funktion noch vorhanden sein. Zu den sexuellen Dysfunktionen nach radikaler Zystektomie mit Harnableitung bei Frauen gehören vor allem Libido- und Lubrikationsstörungen.<sup>77</sup>

Zu den häufigsten nicht-operativ bedingten Komplikationen nach radikaler Zystektomie zählen ein postoperativer Ileus (1.4.1.1), Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis, pulmonale Komplikationen, insbesondere Pneumonie, Ateminsuffizienz und Re-Intubation, kardiale Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Myokardischämien oder Herzrhythmusstörungen und tiefe Venenthrombosen sowie die Lungenembolie.<sup>23</sup>

**Tabelle 6: Komplikationen und deren relative Häufigkeit nach radikaler Zystektomie<sup>23, 73, 77, 78</sup>**

Zeitpunkt des Auftretens der Komplikation	Art und Häufigkeit der Komplikation	Beschreibung
Intraoperativ		Akute Blutung Transfusionspflichtige Blutung

		Verletzung von Nachbarstrukturen, z. B. Rektum
<b>Frühkomplikationen</b>	Chirurgisch (ca. 25%)	Mechanischer Dünndarmileus Anastomoseninsuffizienz Symptomatische Lymphozele Urinome Beckenhämatom Wund-/Fasziendehiszenz
	Infektiös (ca. 20 %)	Pyelonephritis Sepsis Wundinfektion Harnwegsinfektion
	Gastrointestinal (ca. 20 %)	Paralytischer Ileus
	Pulmonal (ca. 10%)	Pneumonie Ateminsuffizienz Re-Intubation
	Kardial (ca. 10%)	Herzinsuffizienz Rhythmusstörungen Myokardinfarkt
	Thromboembolisch (ca. 5%)	Tiefe Venenthrombose Lungenembolie
<b>Spätkomplikationen</b>	Chirurgisch (ca. 5%)	Narbenhernie Bridenileus Fistelbildung Impotenz* Sexuelle Funktionsstörungen Frauen: Verminderte Libido Verminderte Lubrikation Dyspareunie
	Komplikationen der Harnblase (ca. 1-30%)	Bakteriurie und febrile Harnwegsinfektionen Harninkontinenz Ureteroenterische Stenose Parastomale Hernie Subvesikale Obstruktion Steinbildung Metabolische Dysfunktion

\* Häufigkeit in hohem Maße abhängig von der Operationstechnik

#### 1.4.1.1 Ileus

Der Ileus ist definiert als schwere Störung der Darmpassage, er kann sich durch vollständige Darmlähmung oder -verschluss zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild entwickeln. Allgemein wird zwischen einem paralytischem und einem mechanischen Ileus unterschieden.<sup>79</sup> Ein mechanischer Ileus entsteht durch eine Obstruktion des Darmlumens (Darmverschluss), entweder durch einen Verschluss im Inneren, beispielsweise aufgrund von Tumoren, Gallensteinen oder Fremdkörpern, oder durch eine Komprimierung des Darmlumens von außen, z.B. durch Adhäsionen (Verwachsungen). Auch Invagination, Inkarzeration oder Malrotation können als gefäßbedingte Ursache zu einem Strangulationsileus führen. Er kann sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm auftreten, findet sich aber häufiger im Dünndarm.<sup>79</sup>

Der paralytische (funktionelle) Ileus entsteht durch eine verminderte bzw. fehlende Eigenperistaltik des Darms. Der paralytische Ileus kann als primäre Ursachen Infektionen (z.B. bestehende Peritonitis), neurologische Störungen oder vaskuläre Störungen haben, aber auch medikamentös oder Eiweißmangel bedingt sein. Zudem kann sich ein paralytischer Ileus sekundär aus einem mechanischen Ileus entwickeln.<sup>79</sup>

Ein postoperativer Ileus ist multifaktorieller Genese und tritt nach chirurgischen Interventionen, vor allem bei Eingriffen mit mechanischer Darmmanipulation, meist als paralytischer Ileus auf. Faktoren, die zu der Darmparalyse beitragen sind pharmakologischer, inflammatorischer, metabolischer und hormoneller Natur, aber auch neurologische, psychologische und gastrointestinal-physiologische Faktoren tragen zur Entstehen eines Ileus bei.<sup>80</sup> Der pathophysiologische Mechanismus des postoperative Ileus beruht auf einer Dysregulation des extrinsischen, sympathischen und parasympathischen sowie dem intrinsischem gastrointestinalen Nervensystems, welche in einer frühen postoperativen Phase durch einen überwiegenden Anteil der sympathischen Impulse zur Hemmung der gastrointestinalen Motilität führt.<sup>80</sup> In einer zweiten Phase laufen postoperativ intramurale Entzündungsreaktionen ab, welche den gesamten Darm betreffen, also auch Darmsegmente, die intraoperativ gar nicht mechanisch manipuliert wurden. Diese Entzündungsprozesse verursachen eine Hemmung des Gastrointestinaltraktes und treten erst einige Stunden nach der Operation auf.<sup>80</sup>

Allgemein sollte die Darmmotilität 48h nach einem abdominalen Eingriff wiedererlangt sein, wobei beim Kolon prinzipiell auch 3-5 Tage als normal angesehen werden

können, hierbei gilt als klinisches Zeichen für die Rückkehr der Darmmotilität der erste postoperative Stuhlgang.<sup>81</sup>

Weitere Ursachen, welche die Entstehung eines postoperativen Ileus begünstigen, sind lange Liegezeiten bzw. fehlende Mobilisation. Eine frühe postoperative Mobilisation soll die Darmmotilität anregen, weshalb es auch zu empfehlen ist, etwaige Drainagen, Katheter und Venenverweilkanülen frühestmöglich zu entfernen, da hierdurch die Mobilisation des Patienten eingeschränkt sein kann.<sup>80</sup> Ein früher postoperativer Kostaufbau, kann sich über die Stimulation des gastrokolischen Reflexes, ebenfalls positiv auf die Darmmotilität auswirken<sup>82</sup>. Insbesondere das Kauen von Kaugummi kann durch vagale Stimulation positive Auswirkungen auf die Entstehung des Ileus haben<sup>83-85</sup>. Zudem haben auch perioperative Faktoren wie der Verzicht auf eine präoperative Darmpräparation, eine flüssigkeitsrestriktive Narkose und die Verwendung von laparoskopischer Technik<sup>82</sup> positiven Einfluss auf den postoperativen Ileus.<sup>80</sup> Im Bereich der Anästhesie besteht durch die Nutzung von periduraler Anästhesie (im Bereich Th6-Th8) auch die Möglichkeit die Inzidenz des postoperativen Ileus zu reduzieren, da sich die Unterbrechung der spinalen Reflexe positiv auf die Darmmotilität auswirken kann.<sup>58, 59</sup> Der Periduralkatheter (PDK) sollte auch postoperativ zur Analgesie genutzt und 48-72h belassen werden. Hierdurch können oral applizierte, systemisch wirksame Opioide eingespart werden, da diese als Nebenwirkung die Darmmotilität hemmen und somit einer der Hauptfaktoren sind, die einen postoperativen Ileus begünstigen.<sup>80, 86, 87</sup> Als alternative Schmerzmedikation werden daher zusätzlich zum Periduralkatheter und bei fehlendem PDK vor Ansetzen oraler Opioide nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID<sup>6</sup>) empfohlen.<sup>86</sup> Da bei einigen Patienten der Verzicht auf Opiate nicht möglich ist, können die unerwünschten peripheren Nebenwirkungen, wie die Motilitätsminderung des Darms, durch periphere Opiatrezeptorantagonisten wie Alvimopan (nur im angloamerikanischen Raum, da in Europa nicht zugelassen) oder Naloxon gemindert werden.<sup>80</sup>

Neben den bisher genannten präventiven und teils therapeutischen Maßnahmen zur Ileusbehandlung können noch weitere medikamentöse Stimulantien zur Rückkehr der Darmmotilität eingesetzt werden. Im klinischen Alltag zeigen allgemein gebräuchliche Abführmittel wie Makrogol, Laktulose oder das in dieser Studie häufig verwendete

---

<sup>6</sup> NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drug

Magnesiumsulfat eine gute Wirksamkeit.<sup>80</sup> Darüber hinaus können auch prokinetische Substanzen wie Erythromycin oder Metoclopramid verabreicht werden.<sup>80</sup>

Erythromycin beschleunigt jedoch nur die Magenentleerung, wohingegen Metoclopramid auch Einfluss auf den oberen Dünndarmtrakt hat und dort durch die Ausschüttung von Acetylcholin die Darmmotilität stimulieren kann.<sup>80</sup> Auch Neostigmin beeinflusst die Acetylcholinausschüttung und ist neben dem Dünndarm auch in Dickdarmabschnitten wirksam.<sup>82</sup> Auf die Einlage einer Magensonde kann in den meisten Fällen verzichtet werden, da dies kaum Einfluss auf die Erholung des Ileus hat, die Einlage kann aber in Einzelfällen, z. Bsp. bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen, symptomlindernd sein und gilt als Prophylaxe einer Aspirationspneumonie.<sup>88, 89</sup>

#### 1.4.1.2 Risikofaktoren der Frühkomplikationen

Prinzipiell ist das Risiko zur Komplikationsentwicklung mit steigendem Alter erhöht und die meisten Patienten, die eine radikale Zystektomie erhalten, sind älter als 65 Jahre.<sup>23</sup> Doch laut einer Studie von Clark et al.<sup>90</sup> kann das rein chronologische Alter nicht als alleiniger Prädiktor für eine Erhöhung der Komplikationsrate angesehen werden.

Dagegen spielen vorbestehende individuelle Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Risikoeinschätzung für eine Komplikationsentwicklung und auch die Art der gewählten Harnableitung hat einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Entwicklung von postoperativen Frühkomplikationen.<sup>34</sup>

Einer dieser Faktoren ist eine Adipositas, in der Regel gemessen an einem erhöhten Body-Maß-Index, welcher durch ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen und Narbenhernien die Komplikationsrate beeinflussen kann, wie Lawrentschuck et al.<sup>72</sup> bereits zeigte. In derselben Studie wurden auch das weibliche Geschlecht, vorangegangene Bestrahlungstherapie im Operationsgebiet, Voroperationen im abdominellen Bereich und das Vorhandensein eines lokal fortgeschrittenem Tumorstadiums als Faktoren mit Einfluss auf die Komplikationsrate identifiziert.<sup>72</sup>

Zusätzlich sind auch internistische Vorerkrankungen, insbesondere kardiopulmonale Ereignisse, Niereninsuffizienz, Darmerkrankungen und Autoimmunerkrankungen, an einer erhöhten Komplikationsrate beteiligt.<sup>23</sup>

Um das individuelle Risiko eines jeden Patienten präoperativ besser einschätzen zu können, finden Score-Systeme, zur besseren Darstellung und Vergleichbarkeit der

Komorbidität, ihre Anwendung. Für diese Studie wurden neben dem ASA-Score<sup>7</sup> auch verschiedene Komorbiditäten-Scores (1.4.2) verwendet, um zusammen mit der Beurteilung der onkologischen Situation eine Einschätzung des Risikos und des perioperativen Outcomes vorzunehmen.

#### 1.4.2 Komorbiditäten-Scores

Der Komorbiditätsstatus hat erheblichen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität eines Patienten, insofern, dass Komorbiditäten Komplikationen, auch mit Todesfolgen, verstärken können oder die therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten einschränken.<sup>91, 92</sup> Daher spielt die Erhebung des Komorbiditätsstatus eine entscheidende Rolle zur Verbesserung der perioperativen Patientenberatung und Implementierung neuer Versorgungsprozesse wie ERAS, da er das Überleben von Patienten mit einer (Blasen-)Krebserkrankung und die Wahrscheinlichkeit des perioperativen Todes vorhersagen kann.<sup>91-95</sup> Obwohl zahlreiche Studien die Assoziation von Überleben und Komorbiditäten bei radikaler Zystektomie bestätigt haben<sup>91, 93, 95-98</sup>, gibt es aktuell nur wenige Studien, welche die Vorhersagekraft verschiedener Komorbiditäts-Scores bei radikaler Zytsektomie untersuchten<sup>92, 96, 99</sup>, wodurch bisher auch nicht sicher belegt ist, welcher Komorbiditäten-Score der Optimale, für Patienten mit radikaler Zytsektomie bei Harnblasenkarzinomen, ist. In dieser Studie wurden der altersjustierte Charlson-Comorbidity-Index (ACCI), (Romano/Charlson)<sup>100</sup>, der Elixhauser-Comorbidity-Index (van Walvren/Elixhauser)<sup>101</sup> und der Combined-Comorbidity-Score (Gagne)<sup>102</sup> verwendet.

Der ACCI wurde ursprünglich 1986 von Charlson et al.<sup>103</sup> (Charlson-Comorbidity-Score) als reiner Komorbiditäten-Score zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität für Patienten in Längsschnittstudien entwickelt,<sup>103</sup> das Patientenalter wurde erst im Nachhinein mit einbezogen.<sup>100</sup> Der Charlson-Comorbidity-Index ist der heutzutage am meisten verwendete Score zur Risikoeinschätzung der Patienten in der Tumorchirurgie<sup>104</sup> und zeigt auch bei Patienten mit Harnblasenkarzinomen in Assoziation mit der 5-Jahres-Mortalitätsrate, gute prognostische Relevanz<sup>92</sup>. Auch der ACCI kann einen Beitrag zur Risikoeinschätzung der Mortalität bei der radikalen Zystektomie leisten.<sup>93</sup> Da der Charlson-Comorbidity-Score in seiner Anwendung

---

<sup>7</sup> (ASA-American Society for Anesthesiologist)

jedoch teilweise sehr begrenzt ist<sup>105</sup> und sich der Vorhersagewert je nach Patientengruppe unterscheidet, wurde im Laufe der Jahre ein weiterer Comorbidity Score (Elixhauser-Comorbidity-Score<sup>106</sup> bzw. der modifizierte Elixhauser-Comorbidity-Index nach van Walraven et al.<sup>101</sup>) entwickelt, der ein breiteres Patientenspektrum abdecken und die Komorbiditätsmessungen verbessern sollte.<sup>106</sup> Auch der Elixhauser-Comorbidity-Score<sup>106</sup> zeigt in der Anwendung bei Patienten prognostische Assoziation mit der Mortalitätsrate nach radikaler Zystektomie (90-Tage-Mortalität).<sup>92</sup> Der Combined-Comorbidity-Score<sup>102</sup> ist als eine weitere Modifizierung der Scores durch die Kombination der Klassifikationssysteme des Charlson-Age-Comorbidity-Score<sup>100</sup> und dem modifizierten Elixhauser-Score<sup>101</sup> entstanden.

### 1.5 Enhanced recovery after surgery (ERAS)

Enhanced recovery after surgery ist ein perioperatives multimodales Behandlungskonzept zur verbesserten Versorgung chirurgischer Patienten. Das ERAS-Konzept beruht auf der Zusammensetzung verschiedener evidenz-basierter Therapieansätze in der perioperativen Versorgung, welche in Kombination zu einer Verbesserung der postoperativen Ergebnissen geführt haben.<sup>107</sup>

Je nach Fachrichtung gibt es für größere chirurgische Eingriffe standardisierte ERAS®-Protokolle<sup>108</sup>, welche die verschiedenen evidenz-basierten Elemente für die perioperative Patientenversorgung enthalten.<sup>107</sup>

Zwei Prinzipien sind maßgeblich am Gesamtkonzept des ERAS-Modells beteiligt. Erstens, die Überprüfung und gegebenenfalls das Ersetzen von traditionellen Praktiken durch evidenzbasierende Methoden und zweitens, die umfassende interdisziplinäre Betreuung und Begleitung des Patienten vor, während und nach einem größeren chirurgischen Eingriff.<sup>108</sup>

Hierbei gilt es zu beachten, dass das chirurgische Outcome insbesondere durch das Zusammenspiel der verschiedenen ERAS Elemente und die multiprofessionelle Teamarbeit der unterschiedlichen Disziplinen verbessert werden kann.<sup>109</sup>

Umgesetzt wird ERAS am Patienten daher auch durch ein interdisziplinäres Team aus Chirurg\_innen, Anästhesisten und Anästhesistinnen, Pflegekräften und Physiotherapeut\_innen.<sup>109</sup>

Eine detaillierte Darstellung der ERAS-Kernelemente ist in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Kernelemente des ERAS-Protokolls der kolorektalen Chirurgie nach Gustafsson et al.<sup>110</sup>**

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Detailliertes Beratungsgespräch	Kurzwirksame Anästhetika, Vermeidung von langwirksamen Opioiden	Keine Magensonden routinemäßig
Kein Rauchen	Standardisiertes Anästhesieprotokoll zur Homöostaseerhaltung und zur Stressreduktion	Prävention von Übelkeit und Erbrechen
Ernährungsstatus erheben und bei Bedarf Gabe von oralen Nahrungsergänzungsmitteln	Offener chirurgischer Eingriff: Anästhesie/Analgesie epidural im mittleren Brustbereich	Vermeidung von Salz- und Wasserüberladung
Kein längeres Fasten	Laparoskopische Chirurgie: spinale oder Patientenkontrollierte Analgesie als Alternative zur epiduralen	Frühe Entfernung von Kathetern
Keine orale Darmpräparation	Nach Möglichkeit laparoskopische Chirurgie anwenden	Frühe orale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
Gabe von kohlenhydratreicher Flüssigkeit 2h vor der Anästhesie	Keine Routinedrainagen	Liberaler Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln
Keine Routinegabe von langwirksamen Sedierungsmitteln	Vermeidung von Salz- und Wasserüberladung	Postoperative Ileusprophylaxe: balancierter Flüssigkeitshaushalt; nicht-opioide Analgesie; Kauen von Kaugummi; Gabe von Magnesiumoxiden und Alvimopan

Antibiotikaphylaxe und Hautdesinfektion	Aufrechterhaltung der Normothermie	Entfernung des Blasenkatheters 1-2 Tage nach der OP
Thromboseprophylaxe	Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes durch Gabe von Flüssigkeitsmischungen mit Kolloiden und Kristalloiden	Kontrolle des Blutzuckers; Vermeidung von Insulinresistenzen und gegeben falls Insulinbehandlung bei Hyperglykämie
Keine Routineprämedikation	Verwendung von Vasopressoren zur Hypotonievorbeugung	Frühe Mobilisation

### 1.5.1 Geschichte

Das ERAS-Konzept hat seinen Ursprung in der kolorektalen Chirurgie (1.5.2), heute findet ERAS jedoch nahezu in allen chirurgischen Fachrichtungen Anwendung.<sup>111</sup> Der Grundgedanke für die Einführung von ERAS-Protokollen war, Faktoren wie eine verminderte postoperative Mobilisation, anhaltende Schmerzen und eine verzögerte Rückkehr der Darmaktivität, zu vermeiden, da sich gezeigt hatte, dass jene für eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer verantwortlich sind.<sup>112</sup>

In den 1990er Jahren wurde durch Prof. H. Kehlet erstmals ein multimodales Konzept zur Verbesserung des postoperativen „Outcomes“ nach chirurgischen Eingriffen veröffentlicht.<sup>113</sup> Das pathophysiologische Prinzip seines Konzepts basierte auf der Reduktion von dem mit Operationen assoziiertem physiologischem und psychologischem Stress<sup>114</sup>, wessen Entstehung durch neurale, endokrine und metabolische Stoffwechselsysteme während eines chirurgischen Eingriffes zurückzuführen ist<sup>115</sup>.

Kehlet war es gelungen, mit Hilfe dieses perioperativen Konzeptes die Krankenhausaufenthaltsdauer nach einem darmchirurgischen Eingriff auf 2, statt der sonst durchschnittlichen 9-10 Tage zu senken.<sup>116</sup>

Weitere Chirurgen\_innen etablierten dieses Programm als sogenannte „Fast-Track-Chirurgie“, es wurden standardisierte und generalisierte Protokolle auch für andere Fachbereiche auf Grundlage von evidenzbasierten modernen Therapieansätzen entwickelt, welche besonders von einem Verzicht auf Drainagen, einem frühen

Kostaufbau und perioperativem Flüssigkeitsmanagement sowie neuen Anästhesie- und Analgesieregimen und minimalinvasiven chirurgischen Techniken geprägt waren.<sup>114</sup> Ziel der Fast-Track-Chirurgie war es, postoperative Schmerzen und Organdysfunktionen zu minimieren und so eine verbesserte postoperative Erholung zu ermöglichen.<sup>114</sup>

Der Begriff ERAS® wurde erstmals im Jahre 2001 von einer Gruppe akademischer Chirurgen\_innen eingeführt, welche sich mit dem Ziel, die bestmögliche perioperative Versorgung von darmchirurgischen Patienten zu ermöglichen, zu einer Studiengruppe in London zusammen getan hatte.<sup>107</sup> Durch systematische Überprüfung bisheriger multimodalen Konzepte und Fast-Track-Protokollen wurde im Jahre 2005 das erste ERAS-Protokoll von Fearon et al.<sup>112</sup> für die kolorektale Chirurgie entwickelt. Viele Studien hatten gezeigt, dass die Implementierung von beispielsweise einer frühen Mobilisation und oralen postoperativen Ernährung oder einer adäquaten Schmerztherapie durch einen Periduralkatheter eine signifikante Senkung der Krankenhausaufenthaltsdauer erzielen kann.<sup>117</sup> Auf dieser Grundlage wurde mit traditionellen Praktiken gebrochen und die evidenz-basierten ERAS-Methoden eingesetzt. Das Interesse an diesem multimodalen Konzept unter dem Namen ERAS wuchs stetig, daher gründete sich im Jahre 2010 eine internationale, gemeinnützige und medizinische Organisation, die ERAS®-Society<sup>108</sup>, welche durch die Entwicklung von strukturierten Leitlinien ermöglichen wollte, zukünftig noch bessere Ergebnisse unter ERAS zu erzielen.<sup>109</sup>

Heute sorgt die ERAS®-Society für eine stetige Weiterentwicklung und Umsetzung von ERAS-Protokollen und ist Herausgeber von aktuellen Leitlinien nach dem ERAS-Prinzip für verschiedene fachspezifische Operation.<sup>111</sup> Aktuell werden in über 20 Nationen von der ERAS®-Society entwickelte Programme angewendet und neuste Erkenntnisse auf regelmäßigen internationalen ERAS Kongressen publiziert.<sup>111</sup>

### 1.5.2 Entwicklung ERAS aus der kolorektalen Chirurgie

Die Krankenhausaufenthaltsdauer nach großen offenen kolorektal-chirurgischen Eingriffen betrug ohne den Einsatz von ERAS-Elementen zwischen 5-10 Tagen<sup>118-120</sup> und auch die Komplikationsrate von bis zu 48%<sup>121</sup> war unter traditionellen Praktiken sehr hoch. Als Schlüsselfaktoren einer schnellen Genesung wurden die Vermeidung von chirurgischem Stress und die daraus resultierende Organdysfunktion identifiziert.<sup>113, 122</sup> Insbesondere postoperative Schmerzen und Immobilität gelten als

modifizierbare Faktoren, die zu einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und höheren Komplikationsrate führen können<sup>112</sup>. ERAS setzt mit seinen perioperativen Elementen genau an diesen Schlüsselfaktoren an.<sup>122</sup> Die nach großen chirurgischen Eingriffen häufigen postoperativen Komplikationen wie Ileus, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie die nach traditionellen Methoden übliche postoperative Routinenutzung von Drainagen, Sonden, intravenösen Zugängen gelten als limitierender Faktoren einer schnellen Entlassung.<sup>113</sup> Durch die Erkenntnisse von Kehlet et al.<sup>113</sup> und die Entwicklung der ERAS-Protokolle (1.5.1) konnte die gezielte Prävention dieser limitierenden Faktoren angegangen werden, eine revolutionäre Veränderung der kolorektalen Chirurgie.

Im Laufe der Jahre wurde ERAS im Fachgebiet der kolorektalen Chirurgie in vielen Studien angewendet, wobei die zielführenden ERAS Elemente in der kolorektalen Chirurgie die Anwendung von Laparoskopie<sup>123</sup>, epiduraler und kurz wirksamer Anästhetika, früher orale Nahrungsaufnahme und postoperative Mobilisierung waren<sup>124</sup>.

Im Einzelnen gehören, neben den bereits Genannten, die präoperative Beratung, die Vermeidung von präoperativem Fasten und die Gabe von kohlenhydratreiche Trinklösungen 2h präoperativ, ein balancierter Flüssigkeitshaushalt statt einer großvolumigen intravenösen Volumengabe intraoperativ<sup>125</sup>, sowie der Verzicht auf Drainagen und eine Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV-postoperative nausea and vomiting) zu den heutigen Kernelementen des ERAS®-Protokoll<sup>108</sup> (Tabelle 7).<sup>112</sup>

Unter ERAS konnte eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer<sup>116, 122, 126-128</sup> und der Komplikationsrate<sup>122, 126-128</sup> in der kolorektalen Chirurgie verzeichnet werden. Der Nachweis eines verbesserten Outcomes unter ERAS führte dazu, dass auch in anderen Fachrichtungen bei großen chirurgischen Eingriffen ERAS-Protokolle eingesetzt und in der Orthopädie<sup>129</sup> und Thoraxchirurgie<sup>130</sup> erste Erfolge erzielt werden konnten.

Die Anpassung der Protokolle und praktische Umsetzung in anderen Fachdisziplinen zeigte sich aber verzögert, nicht zuletzt, da der Erfolgsnachweis von ERAS in der kolorektalen Chirurgie auf initial auf retrospektiven, teilweise monozentrischen Studien basierte, wodurch die Aussagekraft bezüglich des Outcomes eingeschränkt war.<sup>126, 131</sup> Zudem wurde die Umsetzung von ERAS nicht immer strikt leitlinienkonform durchgeführt und auch die Anzahl der verwendeten ERAS-Elemente variierte in den

verschiedenen Studien.<sup>132</sup> Doch letztendlich konnten Metaanalysen mit randomisierten Kontrollstudien<sup>117, 133, 134</sup> die Effizienz von ERAS-Programmen in der kolorektalen Chirurgie sicher belegen und eine Implementierung auch für andere Fachrichtungen rechtfertigen.<sup>132</sup>

Heute finden ERAS-Protokolle neben den genannten Bereichen auch in der Anästhesie, bariatrische Chirurgie, Gynäkologie, Neurochirurgie, Allgemeinchirurgie, Pädiatrie und Urologie Anwendung.<sup>108</sup>

### 1.5.3 Perioperatives Outcome unter ERAS

Laut aktueller Studienlage kann die Anwendung von ERAS Programmen die Krankenhausaufenthaltsdauer um 2-3 Tage bzw. um 30% bei Patienten nach großen chirurgischen Operationen reduzieren und auch die Wiederaufnahme nahm trotz früherer Entlassung nicht zu.<sup>132</sup> Zudem konnte eine Verringerung der Komplikationsrate von bis zu 50% unter ERAS nachgewiesen werden, insbesondere die kardiovaskulären und respiratorischen Komplikationen konnten signifikant gesenkt werden.<sup>122, 128, 132</sup>

In der Wiederaufnahme- und Mortalitätsrate konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu traditionellen Methoden gezeigt werden.<sup>122, 126, 127</sup>

In einigen Studien konnte durch die Einführung eines ERAS-Protokolls außerdem eine Kosteneffizienz von bis zu 2000\$ pro Patienten verzeichnet werden.<sup>135</sup>

### 1.6 ERAS bei der radikalen Zystektomie

Die Urologie zählt zu den Fachrichtungen, in welcher die Etablierung von ERAS-Programmen mit großen Herausforderungen verknüpft ist.<sup>131</sup> Einerseits eignet sich die radikale Zystektomie hervorragend für das ERAS-Konzept, nicht nur, weil der Eingriff eine erhebliche chirurgische Herausforderung darstellt<sup>20</sup> und trotz roboterassistierter laparoskopischer Technik<sup>136</sup>, verbesserter Anästhesie und perioperativen Pflegeprotokollen eine weiterhin verhältnismäßig hohe Komplikationsrate von 30-64% hat<sup>137, 138</sup>, sondern auch weil sich das Patientenkollektiv in einem höherem Alter mit vielen Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen sowie einem häufigen Nikotinabusus zeigt.<sup>139</sup> Zystektomie-Patienten sind daher ideale Kandidaten für ein Konzept wie ERAS, da es auf die chirurgische Stressreduktion und Senkung der Komplikationen abzielt.<sup>139</sup>

Andererseits kann das ERAS-Protokoll für kolorektale Chirurgie<sup>140</sup> nicht unverändert auf den Eingriff der radikalen Zystektomie übernommen werden, da sich die operativen Schritte durch bestimmte Faktoren (Bildung einer Harnableitung, Dünndarmanastomose, intra- und extraperitonealer Zugang, Urin in der Abdominalhöhle, längere OP-Zeit, erhöhtes Transfusionsrisiko) und durch ein morbideres Patientenkontinuum voneinander unterscheiden.<sup>139, 141</sup> Es war daher notwendig, durch systematische Überprüfungen von ERAS-Programmen aus der kolorektalen Chirurgie<sup>142</sup> die Evidenz für einzelne ERAS-Elemente in der radikalen Zystektomie nachzuweisen und auf Grundlage dieser Evidenz eigens für die radikale Zystektomie abgestimmte ERAS-Protokolle zu erstellen.<sup>141</sup>

Auf der Grundlage dieser systematischen Überprüfung wurde von der ERAS®-Society im Jahre 2013 eine ERAS-Leitlinie für die radikale Zystektomie<sup>141</sup> entwickelt, deren aktuellen Empfehlungen in Abschnitt 1.6.1 dargestellt sind.

Die Wirksamkeit von ERAS in der Urologie wurde seither in zahlreichen Studien erprobt und viele Metaanalysen<sup>143-145</sup> zeigen auch einen Nutzen von ERAS-Programmen in Bezug auf das Outcome. Jedoch sind nur wenige dieser Studien randomisiert-kontrollierte Studien, der Großteil besteht aus retrospektiven oder prospektiv, nicht-randomisierten Studien mit teils geringer Patientenzahl, wodurch die Studienergebnisse zum Teil stark variieren und eine Implementierung von ERAS in den klinischen Alltag erschwert wird.<sup>143, 144</sup> Zudem konzentrierten sich die meisten Metaanalysen in ihrer systematischen Überprüfungen von ERAS-Implementierungen auf die ERAS Auswirkungen bezüglich des perioperativen Outcomes, ohne die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien in Bezug auf die verwendeten ERAS-Elemente zu berücksichtigen.<sup>143</sup> Meist erfolgte lediglich eine Unterscheidung in ERAS-Protokoll versus kein ERAS-Protokoll, ein Vergleich der einzelnen ERAS-Elemente fehlt. Durch die fehlende Differenzierung ist die Wirksamkeit der ERAS-Elemente im Einzelnen eingeschränkt, weshalb auch die aktuelle Leitlinie der ERAS®-Society<sup>146</sup> insgesamt nur 15 Studien (davon 6 randomisiert-kontrolliert) mit insgesamt 7 ERAS-Elementen für radikale Zystektomie einschließen konnte.<sup>141</sup>

### 1.6.1 Empfehlungen ERAS Society zur radikalen Zystektomie

Die aktuellen ERAS Empfehlungen für radikale Zystektomie nach Cerantola et. al<sup>141</sup> wurden von 22 ERAS-Elementen der kolorektalen Chirurgie abgeleitet, wobei nur für sieben Elemente (Verzicht von oraler Darmpräparation, minimalinvasive OP-

Techniken, perioperatives Flüssigkeitsmanagement, postoperativer Verzicht von Magensonden, frühes Entfernen von transurethralen Kathetern und Prävention des postoperativen Ileus und PONV-Prävention) die Wirksamkeit auf ERAS-Studien bei radikaler Zystektomie beruht.<sup>141</sup> Die ERAS-Elemente sind in prä-, intra- und postoperative Elemente eingeteilt und fokussieren sich im Outcome auf die Komplikationsrate, die Rückkehr der Darmfunktion (1.Stuhlgang/Flatulenzen postoperativ) und die Krankenhausaufenthaltsdauer.<sup>141</sup>

Ein detaillierter Gesamtüberblick der einzelnen ERAS-Elemente im Hinblick auf ihre Evidenz und Empfehlungsgrad ist in

Tabelle 8 dargestellt. Insgesamt gibt es für 20 der 22 aufgeführten ERAS-Elemente einen starken Empfehlungsgrad der ERAS®-Society.

Präoperative Beratung und Informationen sollte bei Patienten routinemäßig erfolgen (in mündlicher und schriftlicher Form), bei der radikalen Zystektomie insbesondere mit Fokus auf die chirurgischen Abläufe, die Krankenhausaufenthaltsdauer, Entlassungskriterien, die Stoma-Aufklärung und die Patientenerwartungen.

Bestehende Komorbiditäten sollten darüber hinaus präoperativ optimal medikamentös eingestellt werden, dies bezieht sich insbesondere auf den arteriellen Hypertonus, eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz und pulmonale Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Zusätzlich sollten der Nikotin- und Alkoholkonsum mindestens vier Wochen vor der OP reduziert und die körperliche Aktivität gesteigert werden. Darüber hinaus sollte insbesondere bei Patienten >70 Jahre ein Screening auf eine Mangelernährung erfolgen und diese ggf. ausgeglichen werden. Bei einer Anämie sollte eine präoperative Abklärung erfolgen.

Der Verzicht auf eine präoperative orale Darmpräparation kann möglicherweise durchgeführt werden, wobei die Evidenz nur mittelmäßig ist. Im Vergleich (orale Darmpräparation vs. Verzicht auf orale Darmpräparation) konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Komplikationsrate, Rückkehr der Darmfunktion und Krankenhausaufenthaltsdauer festgestellt werden.<sup>147, 148</sup>

Auf präoperatives Fasten sollte verzichtet werden. Hierbei ist eine Flüssigkeitsaufnahme bis 2h und Aufnahme von fester Nahrung bis 6h vor der Vollnarkose erlaubt, zudem kann die präoperative Aufnahme von kohlenhydratreichen Getränken bei allen Nicht-Diabetikern empfohlen werden.

Aufgrund des hohen Risikos einer postoperativen Thrombose sollte eine präoperative Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparinen und Kompressionsstrümpfen erfolgen, welche für vier Wochen postoperativ fortgeführt werden sollte.

Als weitere präoperative ERAS-Elemente werden die antimikrobielle Prophylaxe mittels einer „single-shot“ Antibiotika Gabe eine Stunde vor der Hautdesinfektion und die generelle Durchführung einer Hautdesinfektion und -präparation mit Chlorexid-Alkohol empfohlen.

Im Anästhesieregime sollten langwirksame Betäubungsmittel präoperativ vermieden werden und intraoperativ sowie bis 72h postoperativ, eine epidurale Analgesie an Stelle von Opioiden verwendet sowie ein Standardanästhesieprotokoll bevorzugt werden.

Für die radikale Zystektomie ist die laparoskopische oder roboter-assistierte Technik aufgrund fehlender Langzeitstudien außerhalb von Versuchsreihen bisher nicht empfohlen.

Auch die Empfehlung, auf Drainagen an der Resektionsstelle zu verzichten, wird für die radikale Zystektomie nur eingeschränkt empfohlen, da die Gefahr eines Urin-Lecks besteht.

Weiter sollte perioperativ auf einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt geachtet und Hyperhydratation vermieden werden. Zur Optimierung kann mittels ösophagealem Doppler das kardiale Schlagvolumen bestimmt und zur Vorbeugung von arterieller Hypotonie Vasopressoren eingesetzt werden. Besonders bei Hochrisikopatienten ist ein individuelles und zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement stark empfohlen.

Die Prävention von intraoperativer Hypothermie ist bei Zystektomie-Patienten unbedingt anzustreben, da die Operationsdauer verlängert sein kann.

Postoperativ sollte auf eine routinemäßige nasogastrische Intubation (Magensonde) verzichtet bzw. eine frühestmögliche Entfernung dieser angestrebt werden.

In der kolorektalen Chirurgie wird die postoperative Entfernung des Blasenkatheters frühestmöglich (1 Tag postoperativ) empfohlen. Bei Eingriffen wie der radikalen Zystektomie sollten Urethralstents und transurethrale Katheter der Neoblase länger belassen werden, eine Entfernung am 1. Tag postoperativ ist daher nicht sinnvoll. Die optimale Belassungsdauer der Katheter ist jedoch noch nicht bekannt.

Zur Vermeidung eines postoperativen Ileus sind allgemeine Maßnahmen zur Funktionsoptimierung (Kaugummi kauen, orale Gabe von Magnesium) empfohlen.

Die multimodale Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sollte bei Patienten mit >2 Risikofaktoren (Nicht-Raucher, weibliche Patienten, Einnahme von Opiaten und Patienten mit Reisekrankheit in der Anamnese) erfolgen, bei der radikalen Zystektomie ist generell eine multimodale Prophylaxe empfohlen.

Als weitere ERAS-Elemente werden die frühe postoperative Mobilisierung und orale Ernährung (Beginn 4h postoperativ) empfohlen. Die Mobilisierungszeit sollte bei Zystektomie-Patienten postoperativ am Tag des chirurgischen Eingriffes 2h und am 1. Postoperativen Tag 6h außerhalb des Bettes betragen.

Als letzte Empfehlung sollte eine Überprüfung und Evaluierung der Protokollumsetzung und des Outcomes erfolgen, bei radikaler Zystektomie insbesondere in Bezug auf die Kosteneffizienz.

**Tabelle 8: Zusammenfassung der ERAS-Elemente aus kolorektaler und Zystektomie Literatur und deren Evidenz- und Empfehlungsgrad nach Cerantola et. al<sup>141</sup>**

ERAS single item	Summary	Specifics for cystectomy patients/open questions	Evidence for cystectomy/rectal surgery	Grade of recommendation
1. Preoperative counseling and education	Patients should receive routine dedicated preoperative counseling and education	Surgical details, hospital stay and discharge criteria in oral and written form; stoma education; patient's expectations	Na/Low	Strong
2. Preoperative medical optimization	Preoperative optimization of medical conditions should be recommended. Preoperative nutritional support should be considered, especially for malnourished	Correction of anemia and co-morbidities Nutritional support Smoking cessation and reduction of alcohol intake 4 weeks prior to surgery; encouraging physical exercise	Na/Moderate Na/High Na/Moderate Na/Very low	Strong

	patients			
3. Oral mechanical bowel preparation	Preoperative bowel preparation can be safely omitted	/	Moderate/High	Strong
4. Preoperative carbohydrates loading	Preoperative oral carbohydrate loading should be administered to all non-diabetic patients	/	Na/Low	Strong
5. Preoperative fasting	Intake of clear fluids up until 2 h before induction of general anesthesia is recommended. Solids are allowed up until 6 h before anesthesia.	/	Na/Moderate	Strong
6. Preanesthesia medication	Avoidance of long-acting sedatives	/	Na/Moderate	Strong
7. Thrombosis prophylaxis	Patients should wear well-fitting compression stockings and receive pharmacological prophylaxis with LMWH. Extended prophylaxis for 4 weeks should be carried out in patients at risk. 12 h interval between injections and epidural manipulation.	Cystectomy patients are considered at risk; prolonged prophylaxis should therefore be administered	Na/High	Strong
8. Epidural analgesia	Thoracic epidural analgesia is superior to	/	Na/High	Strong

	systemic opioids in relieving pain. It should be continued for 72 h			
9. Minimally invasive approach	At most feasible; in trial setting Long term oncological results awaited	Laparoscopic/robotic cystectomy is not recommended outside a trial setting until long term results are available.	Low/Moderate	Strong
10. Resection site drainage	Perianastomotic and/or pelvic drain can be safely omitted	Because of urine leak, drainage might be required in cystectomy patients	Na/Low	Weak
11. Antimicrobial prophylaxis and skin preparation	Patient should receive a single dose antimicrobial prophylaxis 1 h before skin incision. Skin preparation with chlorexidine-alcohol prevents/decreases surgical site infection.	/ /	Na/High Na/Moderate	Strong
12. Standard anesthetic protocol	To attenuate the surgical stress response, intraoperative maintenance of adequate hemodynamic control, central and peripheral oxygenation, muscle relaxation, depth of anesthesia, and appropriate	/	Na/Moderate	Strong

	analgesia is recommende.			
13. Perioperative fluid management	Fluid balance should be optimized by targeting cardiac output using the esophageal Doppler system or other systems for this purpose and avoiding overhydration. Judicious use of vasopressors is recommended with arterial hypotension.	High-risk patients need close and individualized goal directed fluid management. There are several ways to achieve this and all must be used together with sound clinical judgment	Low/High	Strong
14. Preventing intraoperative hypothermia	Normal body temperature should be maintained per- and postoperatively.	Especially relevant for cystectomy patients since operative duration is prolonged	Na/High	Strong
15. Nasogastric intubation	Postoperative nasogastric intubation should not be used routinely	Early removal is recommended	Low/High	Strong
16. Urinary drainage	Transurethral catheter can be removed on postoperative day 1 after pelvic surgery in patients with a low risk of urinary retention	Ureteral stents and transurethral neo-bladder catheter should be used. The optimal duration of ureteral stenting (at least until POD 5) and transurethral catheterization is unknown.	Very low/Low	Weak
17. Prevention of postoperative ileus	A multimodal approach to optimize gut function should	/	Moderate/Moderate	Strong

	involve gum chewing and oral magnesium			
18. Prevention of PONV	A multimodal PONV prophylaxis should be adopted in all patients with >2 risk factors.	Multimodal prophylaxis	Very low/Low (High in high-risk patients)	Strong
19. Postoperative analgesia	A multimodal postoperative analgesia should include thoracic epidural analgesia	/	Na/High	Strong
20. Early mobilization	Early mobilization should be encouraged	2 h out of bed POD 0 6 h out of bed POD 1	Na/Low	Strong
21. Early oral diet	Early oral nutrition should be started 4 h after surgery	/	Na/Moderate	Strong
22. Audit	All patients should be audited for protocol compliance and outcomes	Routine audit of outcomes, cost-effectiveness, compliance and changes in protocol	Na/Low	Strong

Na: not available (missing).

LMWH: low molecular weight heparin.

PONV: postoperative nausea and vomiting.

POD: postoperative day.

## 1.6.2 Perioperatives Outcome unter ERAS Protokollen bei der radikalen Zystektomie

Das perioperative Outcome zeigt unter der Anwendung von ERAS-Protokollen laut aktueller Studienlage auch bei der radikalen Zystektomie verbesserte Ergebnisse, wobei zu beachten ist, dass nur ein Teil der empfohlenen ERAS-Elemente angewendet wurde<sup>131, 139</sup> und die Zahl an randomisiert-kontrollierten Studien klein und damit die Evidenz gering ist.<sup>143-145</sup> Es ist aktuell keine Studie bekannt, in der alle 22 ERAS-Elemente bei radikaler Zystektomie angewendet wurden, das perioperative Outcome unter Zusammenspiel aller ERAS-Elemente und die Wirksamkeit im Einzelnen sind daher unbekannt.<sup>139, 143</sup>

In aktuellen Metaanalysen zeigt die Krankenhausaufenthaltsdauer unter ERAS-Programmen eine signifikante Verringerung um 3-5 Tage<sup>143-145</sup> und auch die Wiederaufnahmerate nahm trotz kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer nicht zu.<sup>143-145</sup> In einigen wenigen Studien gab es wiederum keine signifikante Senkung der Krankenhausaufenthaltsdauer.<sup>149-152</sup> In Bezug auf die Komplikationsrate sind die Ergebnisse unter ERAS variabel. In nicht-randomisierten prospektiven und retrospektiven Studien konnten Metaanalysen eine Verringerung der allgemeinen Komplikationsrate unter ERAS-Protokollen zeigen<sup>143-145</sup>, in randomisiert-kontrollierten Studien<sup>153, 154</sup> konnte eine signifikante Senkung der Komplikationen jedoch nicht bestätigt werden.<sup>143</sup> Auch nach der Klassifikation nach Clavien-Dindo konnte kein signifikanter Unterschied mit ERAS-Programmen in den Komplikationen >II (schwere Komplikationen) und ≤ II (leichte Komplikationen) gezeigt werden<sup>145</sup>, wobei in der Aufspaltung aller Komplikationen durch ERAS-Programme eine Reduktion in der Inzidenz des postoperativen Ileus und der kardiovaskulären Komplikationen<sup>145</sup> sowie bei dem Auftreten von Thrombosen und Wundheilungsstörungen<sup>155</sup> beobachtet werden konnte.

Die Mortalitätsrate zeigte unter ERAS-Programmen keine Verringerung im Vergleich zu traditionellen Praktiken.<sup>144, 145</sup>

Weiter konnte in mehreren Studien ein verbessertes Ergebnis der postoperativen Darmaktivität (- 0,5 bis 1,4 Tage)<sup>143, 144, 154</sup> in Form von früherer Rückkehr der Darmgeräusche<sup>156, 157</sup>, verringerte Zeit bis zum 1. postoperativen Stuhlgang<sup>158</sup> und geringer Diättdauer postoperativ<sup>157, 159</sup> verzeichnet werden, wobei die Evidenz bei heterogenem Signifikanzlevel gering ist.<sup>143</sup>

Auch auf die Transfusionsrate können sich ERAS-Programme in der radikalen Zystektomie positiv auswirken, einige Studien zeigten hier signifikant geringere Transfusionsraten<sup>160, 161</sup>. Zu beachten ist auch hier ein niedriges Evidenzlevel aufgrund von heterogenen Studiengruppen.

Zudem konnte unter Anwendung von ERAS-Elementen im Vergleich zur Kontrollgruppe kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation, geringe Schmerzmittelnachfrage<sup>153</sup> und höhere physische und psychische Lebensqualität verzeichnet werden.<sup>155</sup>

## 1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Die ERAS-Programme streben verbesserte Ergebnisse im Outcome nach chirurgischen Operationen an, indem sie die Variation in der perioperativen Versorgung durch standardisierte Protokolle verringern. Trotzdem zeigen sich in den veröffentlichten Studien bemerkenswerte Variationen in den Ergebnissen unter ERAS-Programmen in der radikalen Zystektomie. Da die Empfehlungen zu einzelnen ERAS-Elementen teils sehr allgemein gehalten werden, wie beispielsweise die Ileus-Prophylaxe, werden die Elemente in der alltäglichen Praxis von jeder Klinik anders umgesetzt und zudem niemals alle ERAS-Elemente zu gleich angewendet. Außerdem ist zu beachten, dass die Evidenz der ERAS Ergebnisse aufgrund weniger prospektiver Studien und heterogenem Signifikanzlevel oft gering ist.

Das Ziel dieser Studie ist daher die Evaluation des neuen ERAS-Mannheimer Standard Protokolls, welches auf evidenzbasierten-Methoden beruht und anhand einer prospektiven Patientengruppe erhoben wurde. Besondere Berücksichtigung auf die Auswirkungen unter ERAS wurde dabei auf die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Komplikations- und Wiederaufnahmerate, die Rückkehr der Darmfunktion und die Transfusionsrate gelegt. Folgende Fragestellungen ergeben sich hieraus:

1. Verbessert sich das perioperative Outcome, gemessen an Komplikation und Transfusionsrate nach Einführung des ERAS-Protokolls an der Klinik für Urologie und Urochirurgie?
2. Zeigt sich eine Verminderung der Mortalität nach Einführung des ERAS-Protokolls an der Klinik für Urologie und Urochirurgie?
3. Zeigt sich eine Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer nach Einführung des ERAS-Protokolls an der Klinik für Urologie und Urochirurgie?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission unter der Nummer 2018-585N-MA genehmigt. Der Datenschutz der Patienten wurde entsprechend den Richtlinien und Empfehlungen der Ethikkommission und des Datenschutzbeauftragten eingehalten.

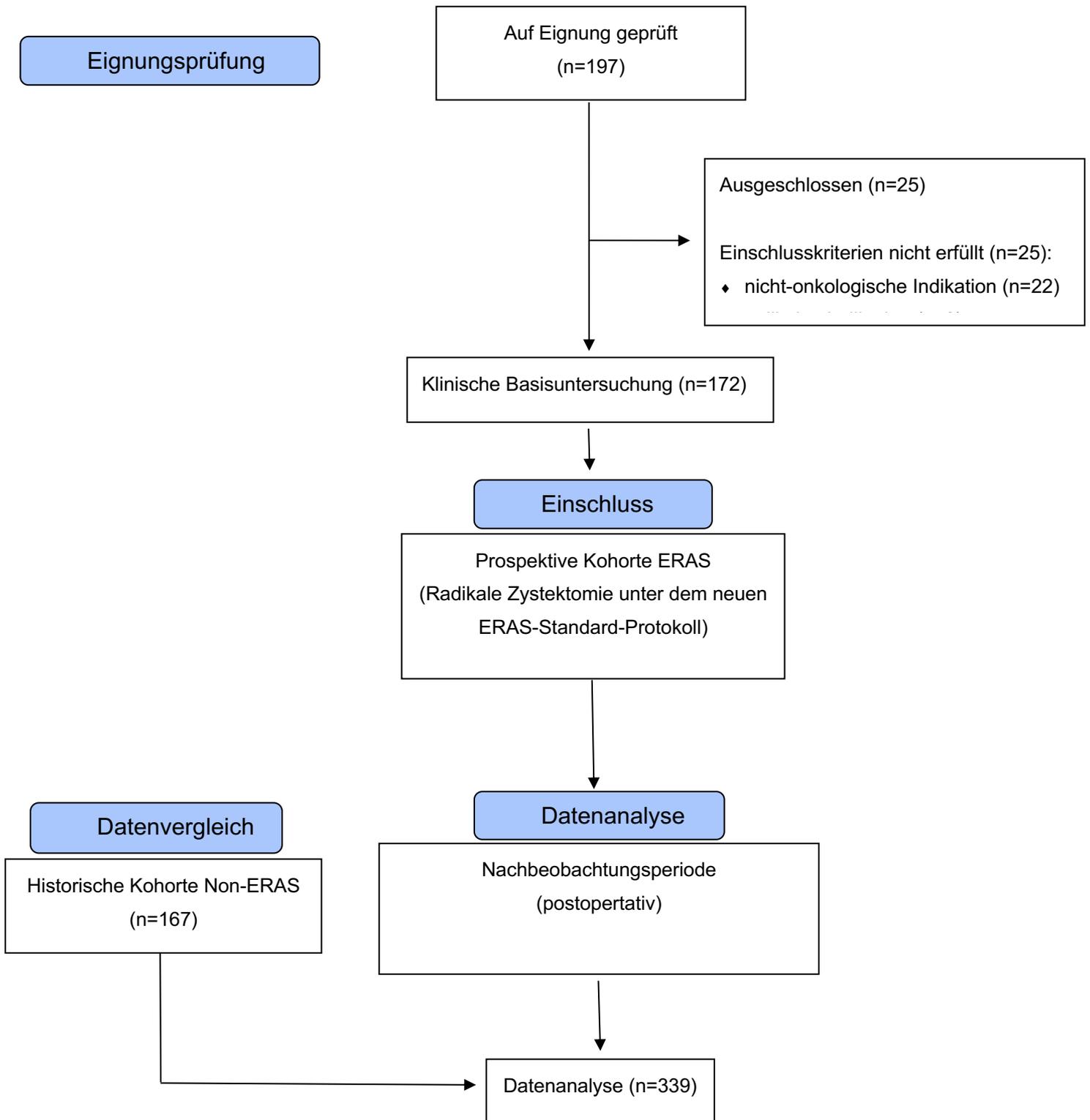
### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit dem Ziel der Evaluation des im Februar 2018 eingeführten neuen perioperativen Standards (Mannheimer ERAS Protokoll) der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim bei der radikalen Zystektomie.

Hierfür erfolgte die gezielte Erfassung des perioperativen Outcomes und des onkologischen Follow-up bei Patienten, die in der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim im Zeitraum vom 23.02.2018 bis zum 30.12.2019 einer radikalen Zystektomie, unter Durchführung des neuen Mannheimer ERAS Protokoll, unterzogen wurden.

Anhand der erhobenen prospektiven Daten wurde ein Vergleich mit einer historischen Kohorte von 167 konsekutiven Patienten des Zeitraums 15.01.2015 bis 20.02.2018, die vor Etablierung des ERAS-Protokolls an der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim operiert wurden, erstellt.

CONSORT Diagramm:



## 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Arbeit eingeschlossen wurden insgesamt 172 Patienten, die im Zeitraum vom 23.02.2018 bis zum 30.12.2019 eine radikale Zystektomie, unter Durchführung des neuen Mannheimer ERAS-Protokolls, erhielten.

Eingeschlossen wurden nur einwilligungsfähige Patienten mit der Hauptdiagnose eines Harnblasenkarzinoms oder einer anderen bösartigen Neubildung der Harnblase. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die eine radikale Zystektomie im Rahmen einer anderen, nicht-onkologischen Indikation oder einer bösartigen Neubildung mit Infiltration der Harnblase, erhielten sowie nicht einwilligungsfähige Patienten.

## 2.3 ERAS Mannheimer Standard Protokoll

Eine detaillierte Übersicht des perioperativen Managements von Patienten mit radikaler Zystektomie ist in Tabelle 10 dargestellt. Prinzipiell können die verschiedenen Maßnahmen analog zu bisherigen Studien zur Evaluation von ERAS-Protokollen in präoperative, intraoperative und postoperative Maßnahmen unterteilt werden.

Zu den präoperativen Maßnahmen des Mannheimer ERAS-Protokolls zählten die folgenden: Alle Patienten wurden in der Sprechstunde des Operateurs / der Operateurin oder seinem Vertreter vorgestellt und die gewünschte Harnableitung in diesem Rahmen in partizipativer Entscheidungsfindung erörtert. Darüber hinaus erfolgte die Vorstellung in der Sprechstunde unseres Stomatherapeuten zur weiteren Beratung und Demonstration der notwendigen Materialien (Conduit-Beutel und -platten, Katheter zum ISK, etc.). Darüber hinaus erfolgte bei Patienten, bei denen sich eine nicht erklärbare Anämie im präoperativen Labor zeigte, gemessen an einem Hb-Wert  $<14$  g/dl (m),  $<12$  g/dl (w), eine Vorstellung in der III. medizinischen Klinik zur Abklärung und ggf. Therapie der Anämie.

Am Tag vor der OP war eine Nahrungsaufnahme bis 22:00 Uhr erlaubt, sowie die orale Aufnahme von klaren Flüssigkeiten bis 6:00 Uhr des Operationstages. Ab 22:00 Uhr wurde zudem eine kohlenhydratreiche Trinknahrung (Resource fruit®) verabreicht, ebenfalls um 5:30 Uhr am OP-Tag bzw. eine Stunde vor dem Transfer zum OP im Sinne eines Carbohydrate-Loading. Auf eine orale Darmvorbereitung wurde bei allen Patienten mit geplanter Harnableitung mit Verwendung von Dünndarm, ileozökalem Übergang oder Ureterocutaneostomien verzichtet. Lediglich bei geplanter reiner Dickdarmableitung erfolgte eine Darmvorbereitung mit Prepacol. Bei Patienten mit vorbekannter Blasen- und Darmentleerungsstörungen wurde ab 8:00 Uhr eine

Nahrungskarenz verordnet und 3l Oralav®-Lösung gegeben. Zudem erfolgte bei allen Patienten eine Abnahme von Kreuzblut und die Bereitstellung von 3-4 Erythrozytenkonzentraten (EK) sowie das Anbringen von zwei Conduit-Beuteln durch den/die Stationsarzt/-ärztin am Abend vor der OP mit ggf. Reposition je nach Halt der Conduit-Platte. Präoperativ wurde am Abend vor der OP kein Fraxiparin gegeben, um eine PDK-Anlage am OP Tag nicht zu gefährden.

Auf eine Prämedikation (z. B. Midazolam) wurde generell verzichtet.

In der unmittelbaren präoperativen Vorbereitung durch die Anästhesie wurde nach Möglichkeit ein PDK zur epiduralen Analgesie gelegt. Zudem erfolgte die Anlage eines arteriellen Zugangs, 1-2 peripher-venöser Zugänge, eines zentralen Venenkatheters (ZVK), einer Magensonde und es wurde eine antibiotische Prophylaxe mit 4,5 g Tazobac (30-60 min vor dem Hautschnitt, jedoch nach Intubation) gegeben. Unmittelbar nach dem Abdecken des Patienten im OP-Saal wurde der Patient mit einem Warm-Touch gewärmt (bei Körpertemperatur < 36,5°C). Weiterhin erfolgte eine auf den OP-Bereich begrenzte Rasur des Operationsgebietes und die Einlage eines Darmrohrs.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einem Inhalationsanästhetikum, der Gabe von Sufenta (0,05mg/10ml), Propofol (200mg/20ml) oder alternativ Thiopental (500mg/20ml), Rocuronium (50mg/5ml) und Vollelektrolytlösung. Über den PDK wurde als Testdosis Bupivacain (0,5%, hyperpar 2ml) gegeben, anschließend Scandicain (1%, 5ml) als Lokalanästhesie sowie NaCl 0,9% (10ml). Die weitere Narkoseführung wurde als balancierte Anästhesie und als peridurale Anästhesie (PDA) durchgeführt. Hierzu wurde der PDK nach der Einleitung mit jeweils 8-12 ml in 2-3 Portionen aufgespritzt (Mischung: 10ml Naropin 0,75% plus 20µg Sufentanil (4ml) plus 6ml NaCl 0,9%), danach erfolgte die Gabe mit einer kontinuierlichen Laufrate über einen Perfusor auf 4-6ml/h.

Die Relaxierung des Patienten wurde intraoperativ durch neuromuskuläres Monitoring überwacht, weiterhin erfolgten regelmäßige Blutgasanalysen (BGA), mit einem Ziel von einem Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) von 80-100 mmHg und einem Blutzucker von 110-180 mg/dl. Weiter wurde die antibiotische Prophylaxe (4,5 g Tazobac) nach 1,5 und 8 Stunden (sofern zutreffend) sowie bei einem Blutverlust > 1000ml wiederholt. Zusätzlich erfolgte je nach Risiko eine Prophylaxe/Therapie zur Vermeidung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV), die Risikoeinteilung erfolgte nach dem Risikoscore nach Apfel<sup>162</sup>, dieser ist in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Risikoscore PONV-Risiko nach Apfel<sup>162</sup>**

Anzahl Risikofaktoren	PONV-Risiko	Vorgehen
0	10%	Ø
1	20%	Ø
2	40%	4mg Dexamethason (zur Einleitung)
3	60%	4mg Dexamethason (zur Einleitung) + 1mg Granisetron (zum Ende der Narkose) oder TIVA
4	80%	4mg Dexamethason (zur Einleitung) + 1mg Granisetron (zum Ende der Narkose) + TIVA

Die Risikofaktoren waren dabei wie folgt definiert (jeweils einen Punkt): weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, anamnestiche PONV bzw. Reisekrankheit und postoperative Opioidtherapie.

Zur Therapie der PONV wurde stets eine der folgenden, noch nicht zur Prophylaxe verwendete Substanzklasse, benutzt: Granisetron (Kevatril®) (1mg i.v.), Dexamethason (Fortecortin ®) (4mg i.v.) und Dimenhydrinat (Vomex A ®) (31-62 mg i.v. (150mg supp.)).

Das intraoperative Flüssigkeitsmanagement erfolgte im Rahmen der Einleitung mit 500ml Deltajonin über eine langsame periphervenöse Gabe. Unmittelbar hieran angeschlossen wurde ein Noradrenalin-Perfusor (5mg/50ml) mit einer Laufzeit von 2µg/kg/h gestartet. Weiter wurde Deltajonin per Perfusor mit einer Geschwindigkeit von 10ml/h intravenös appliziert. Die Flüssigkeitsgabe erfolgte via Infusomat (3ml/kg/h) über den ZVK. Zur Kontrolle des Flüssigkeitsstatus erfolgte eine stündliche arterielle BGA sowie eine ZVD-Messung (Ziele: Mittlerer Arterieller Druck (MAP) > 65 mmHg, Laktat <2 und zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) > 70%). Sollte der MAP <65 mmHg gefallen sein, wurde der Noradrenalin-Perfusor bis maximal 8µg/kg/h gesteigert, dann erfolgte eine Gabe von 250ml Deltajonin als Bolus über 10 Minuten. Im Falle eines Abfalls der ScvO<sub>2</sub> <70% oder bei Anstieg des Laktats auf > 2 erfolgte die Bolusgabe von 250ml Deltajonin über 10 Minuten.

Chirurgisch wurde auf eine Operationszeit von < 4 Stunden geachtet, sofern operativ möglich. Intraoperativ erfolgte bei allen Harnableitungen die Einlage von

Harnleiterschienen. Im Fall einer kontinenten Harnableitung wurde außerdem ein Dauerkatheter sowie ein transkutaner Katheter in den Pouch bzw. die Neoblase eingebracht. Zusätzlich erfolgte stets die Einlage einer Zieldrainage in das kleine Becken.

Die postoperative Überwachung erfolgte bis zum Morgen des 1. postoperativen Tages (POD) auf der Überwachungsstation. Die postoperative Analgesie wurde bevorzugt über den PDK gegeben, zusätzlich wurde Paracetamol (1g alle 6h) und versetzt dazu Metamizol (1g alle 6h) verwendet. Der PDK wurde bis zum 3.– 4. POD belassen, danach erfolgte die Umstellung auf eine orale Medikation. Bei Schmerzen trotz bzw. ohne PDK wurde Oxycodon retard (beginnend mit 10/5mg alle 12 Stunden, ggf. Steigerung je nach Wirkstärke) gegeben. Die Bedarfsmedikation wurde durch Oxygesic akut (5mg max. 6/d) gedeckt. Die Gabe von Ibuprofen und Voltaren wurde vermieden. Im Rahmen der postoperativen Überwachung erfolgte auch eine gemeinsame Visite durch die Anästhesie und Urologie am Abend der Operation und am nächsten Morgen.

Der postoperative Kostaufbau gestaltete sich mit oraler klarer Flüssigkeitszufuhr ab 4 Stunden postoperativ im Aufwachraum / auf der Überwachungsstation. Je nach Verträglichkeit erfolgte der Kostaufbau am 1. POD mit Tee, Suppe, Zwieback; am 2. POD mit Schonkost und am 3.-5. POD mit (leichter) Vollkost. Ergänzend erfolgte die Gabe von hochkalorischen Drinks (Fresubin energy®) am 1.-5. POD.

Es erfolgte eine postoperative Ileus-Prophylaxe. Hierfür erfolgte vom 1.-10. POD die Gabe von Pantozol (40mg i.v., ab 4. POD oral), vom 1.-5. POD Magnesium Kapseln und vom 1.-3. POD die Gabe von MCP (10mg i.v.). Zudem wurde vom 1.-5. POD das Kauen von zuckerfreiem Kaugummi verordnet. Es erfolgte die regelmäßige klinische Kontrolle der Darmtätigkeit (Auskultation auf Darmgeräusche, Palpation des Abdomens, aktives Fragen nach Flatulenzen / Stuhlgang) Für den Fall, dass keine oder nur wenige Darmgeräusche hörbar waren, wurde ab dem 2. POD Neostigmin (0,5mg i.v.) eingesetzt, ebenso falls eine erneute Darmstimulation notwendig wurde (hier jedoch Neostigmin 0,5 mg s.c.).

Eine antibiotische Therapie erfolgte vom 1.-10. POD bzw. bis zur Entfernung der Harnleiterschienen mit Furantandin 100mg. Im Falle eines präoperativen Nachweises von pathogenen Keimen in der Urinkultur erfolgte außerdem eine testgerechte Antibiose mind. 24 Stunden präoperativ für insg. 3 Tage (Pausieren von Furadantin für diesen Zeitraum).

Etwaige Drainagen und Zugänge wurden nur nach täglicher Indikationsprüfung eingesetzt und frühestmöglich entfernt. Die Magensonde und das Darmrohr wurden direkt bei der OP-Ausleitung entfernt, der ZVK wurde max. bis zum 3.POD belassen, bei täglicher Indikationsprüfung. Die Drainage wurde planmäßig nach unauffälliger Kontrolle des Kreatinins aus der Drainageflüssigkeit am 3. Tag entfernt. Die Harnleiterschienen wurden bis zum 10. POD belassen. Nach Entfernung erfolgte eine sonographische Kontrolle der Nieren.

Nach Entfernung der Harnleiterschienen wurde eine Urinalkalisierung mit Blemaren/Blanel durchgeführt und diese regelmäßig mittels BGA kontrolliert.

Der Dauerkatheter (DK) und der Cystofixkatheter (CF) bei einer Neoblase, wurden am 14.POD (DK) bzw. nach Miktionsfreigabe (CF) entfernt. Bei der Anlage eines Pouches erfolgte die Katheter-Entfernung (DK) nach einem Pouchogramm am 21. POD mit anschließender Anleitung zum intermittierendem Selbstkatheterismus (ISK). Bei restharnfreiem ISK bzw. restharnfreier Blasenentleerung wurde der CF entfernt und hierfür für einen Tag erneut ein DK eingelegt. Zur Thromboseprophylaxe erfolgte die Gabe von niedermolekularem Heparin (Enoxaparin Natrium) bis zum 28.POD (OP-Tag: 1x 0,4mg; 1.-3. POD 1x 0,4mg s.c.; 4.-28. POD 1x 0,6 mg s.c.).

Die erste Mobilisation erfolgte 6h nach der Operation sitzend an die Bettkante. Ab dem 1. POD wurden die Patienten mindestens 2-mal täglich an die Bettkante und, wenn möglich, in den Stand mobilisiert, ab dem 2. POD erfolgte die Mobilisierung bis ans Waschbecken. Ab dem 3.-10. POD wurde die Mobilität bis auf Spaziergänge bis zum Flur (2x/d) ausgeweitet. Zudem erfolgte vom 1.-10. POD Physiotherapie und Atemtraining (Triflow 3x/Tag).

Eine ggf. notwendige Transfusion von Blutprodukten erfolgte gemäß der deutschen Querschnittsrichtlinie für die Therapie mit Blutbestandteilen und Plasmaderivaten.<sup>163</sup>

**Tabelle 10: ERAS Mannheimer Standardprotokoll**

	ERAS-Item für radikale Zystektomie	Anwendung im Mannheimer ERAS-Protokoll	Spezifische Umsetzung im ERAS-Protokoll	Spezifische Umsetzung im alten-Standardprotokoll
<b>Prä-operativ</b>	1. Detailliertes Beratungsgespräch und Aufklärung	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stomaberatung durch Stomatherapeut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Keine regelhafte Stomaberatung durch Stomatherapeut</i></li> </ul>
	2. Präoperative Optimierung des physischen Gesundheitszustands	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anämieabklärung und Vorstellung in der III. Medizinischen Klinik (bei Hb &lt; 14g/dl (m), &lt;12 g/dl (w))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Nicht regelhaft</i></li> </ul>
	3. Keine orale Darmpräparation	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Dickdarm-Harnableitung: 12:00 Uhr am Vortag: Prepacol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Einlauf rektal bei allen Harnableitungen mit Darm; bei geplanter reiner Dickdarm-Ableitung: zusätzlich Prepacol</i></li> </ul>
	4. Gabe von kohlenhydratreicher Flüssigkeit präoperativ („Carbohydrate Loading“)	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kohlenhydrathaltige Trinknahrung (Resource fruit®) → 1h vor Transfer in den OP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Nicht regelhaft</i></li> </ul>
	5. Kein längeres Fasten präoperativ	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausreichend klare Flüssigkeit oral (bis 6:00 früh)</li> <li>Nahrungsaufnahme bis 22:00 Uhr am Vortag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausreichend klare Flüssigkeit oral (bis 6:00 früh)</li> <li>Nahrungsaufnahme bis 22:00 Uhr am Vortag</li> </ul>

	6. Verzicht auf langwirksame Sedierungsmedikation	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prämedikation gemäß Anästhesiebogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PDK-Anlage Th 10/11 (Testdosis Bupivacain 0,5% hyperbar 2ml)</li> <li>- Sufentanil 0,3-0,5µg/kg KG</li> <li>- Propofol 2mg/kg KG, alternativ Thiopental 3-5mg/kg KG</li> <li>- Rocuronium 0,6mg/kg KG</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prämedikation gemäß Anästhesiebogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PDK-Anlage Th 10/11 (Testdosis Bupivacain 0,5% hyperbar 2ml)</li> <li>- Sufentanil 0,3-0,5µg/kg KG</li> <li>- Propofol 2mg/kg KG, alternativ Thiopental 3-5mg/kg KG</li> <li>- Rocuronium 0,6mg/kg KG</li> </ul> </li> </ul>
	7. Thrombose Prophylaxe	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombose-Strümpfe</li> <li>• Gabe von NMH (Enoxaparin) bis zu 4 Wochen postoperativ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombose-Strümpfe</li> <li>• Gabe von NMH (Nadropin) bis zu 4 Wochen postoperativ</li> </ul>
<b>Intra-operativ</b>	8. Epidurale Analgesie	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDK (falls möglich) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bupivacain</li> <li>- Scandicain</li> <li>- NaCl 0,9%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDK (falls möglich) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bupivacain</li> <li>- Scandicain</li> <li>- NaCl 0,9%</li> </ul> </li> </ul>
	9. Minimalinvasive Operationstechnik	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Operationstechnik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Operationstechnik</li> </ul>
	10. Keine Routinedrainagen	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZVK bis 3.POD bei täglicher Indikationsprüfung</li> <li>• Drainage: Kreatinin am 2.POD, Entfernung am 3. POD (falls indiziert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZVK bis 3.POD bei täglicher Indikationsprüfung</li> <li>• Drainage: Kreatinin am 2.POD, Entfernung am 3. POD (falls indiziert)</li> </ul>
	11. Antibiotika-prophylaxe und Hautdesinfektion	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotische Prophylaxe mit 4,5g Tazobac (30-60 min vor Hautschnitt, nach Intubation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Piperacillin/ Metronidazol</i></li> <li>• <i>KEINE Wiederholung der antibiotischen Prophylaxe</i></li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederholung der antibiotischen Prophylaxe (s.o.), nach 1,5h und 8h sowie bei Blutverlust &gt;1000ml</li> <li>• 1.-10. POD Antibiose mit Furadantin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-10. POD Antibiose mit Furadantin</li> </ul>
12. Standardisiertes Anästhesieprotokoll	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balancierte Anästhesie + peridurale Anästhesie (PDA)</li> <li>• PDK nach Einleitung aufspritzen! 8-12 ml in 2-3 Portionen. Mischung: 10ml Naropin 0,75% plus 20µg Sufentanil (4ml) plus 6ml NaCl 0,9%, dann „Standard-Perfusor“ auf 4-6ml/h.</li> <li>• Neuromuskuläres Monitoring</li> <li>• Regelmäßige BGA (1/h arteriell, ggf. zentralvenös)</li> <li>• Ziel paO<sub>2</sub>: 80-100mmHg</li> <li>• Ziel-Blutzucker: 110-180mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>KEINE standardisierte balancierte Anästhesie</i></li> <li>• PDK nach Einleitung aufspritzen! 8-12 ml in 2-3 Portionen. Mischung: 10ml Naropin 0,75% plus 20µg Sufentanil (4ml) plus 6ml NaCl 0,9%, dann „Standard-Perfusor“ auf 4-6ml/h.</li> <li>• Neuromuskuläres Monitoring</li> <li>• Regelmäßige BGA (1/h arteriell, ggf. zentralvenös)</li> <li>• Ziel paO<sub>2</sub>: 80-100mmHg</li> <li>• Ziel-Blutzucker: 110-180mg/dl</li> </ul>	
13. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500ml Deltajonin (langsame Gabe)</li> <li>• Nach Einleitung Start Noradrenalin-Perfusor (5mg/50ml) auf 2 µg/kg/h</li> <li>• Einschwemmperfusor mit Deltajonin auf 10ml/h</li> <li>• Flüssigkeitsgabe via Infusomat: 3ml/kg/h über ZVK</li> <li>• Überwachung Flüssigkeitsstatus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flüssigkeitsgabe nach Maßgabe der Anästhesie, kein schriftlich definiertes standardisiertes Vorgehen</li> </ul>	

			<p>(BGA (arteriell), ZVD-Messung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativ: 1000ml/24h balancierte kristalloide Flüssigkeit (1.POD)</li> </ul>	
	14. Aufrechterhaltung der Normothermie	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WarmTouch bei Körpertemperatur &lt; 36,5°C unmittelbar nach Abdecken im Saal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WarmTouch bei Körpertemperatur &lt; 36,5°C unmittelbar nach Abdecken im Saal</li> </ul>
	15. Vermeidung von postoperativer Magensonde	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung Magensonde bei OP-Ausleitung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Teilweise belassen der Magensonde</i></li> </ul>
	16. Verwendung von transurethralen Stents und Kathetern (mindestens bis zum 5. POD)	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DK (Neoblase, Pouch) bis 14. POD (Entfernung nach Zystogramm)</li> <li>• Cystofix-Katheter (Neoblase/Pouch) Entfernung nach Miktionsfreigabe/ Katheterisierung</li> <li>• Harnleiterschienen bis 10.POD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DK (Neoblase, Pouch) bis 14. POD (Entfernung nach Zystogramm)</li> <li>• Cystofix-Katheter (Neoblase/Pouch) Entfernung nach Miktionsfreigabe/ Katheterisierung</li> <li>• Harnleiterschienen bis 10.POD</li> </ul>
	17. Postoperative Ileusprophylaxe	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-10. POD Pantozol</li> <li>• 1.-5. POD Magnesium</li> <li>• 1.-5. POD zuckerfreies Kaugummi kauen</li> <li>• 1.-3. POD MCP</li> <li>• Falls keine/wenig Darmgeräusche oder erneute Stimulation nötig, ab 2.POD: Neostigmin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein Pantozol</i></li> <li>• 1.-5. POD Magnesium</li> <li>• <i>Kein Kaugummi</i></li> <li>• <i>Bei Bedarf MCP</i></li> <li>• <i>Je nach Verlauf: Neostigmin</i></li> </ul>

<b>Post-operativ</b>	18. Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxe gemäß dem Risikoscore nach Apfel<sup>162</sup> (siehe Tabelle 9) und ein zusätzliches Medikament (noch nicht in Prophylaxe verwendet) zur PONV-Therapie</li> <li>• Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexamethason</li> <li>- Granisetron</li> <li>- Dimenhydrinat</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxe gemäß dem Risikoscore nach Apfel<sup>162</sup> (siehe Tabelle 9) und ein zusätzliches Medikament (noch nicht in Prophylaxe verwendet) zur PONV-Therapie</li> <li>• Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexamethason</li> <li>- Granisetron</li> <li>- Dimenhydrinat</li> </ul> </li> </ul>
	19. Postoperative Analgesie (Verzicht auf Opioide)	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-4. POD Analgesie über PDK</li> <li>• Bedarfsmedikation 1.-3. POD: Paracetamol</li> <li>• Eskalationstherapie nur bei Bedarf: Targin + Oxygesic</li> <li>• Vermeidung von Ibuprofen und Voltaren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-4. POD Analgesie über PDK</li> <li>• Bedarfsmedikation 1.-3. POD: Paracetamol</li> <li>• Eskalationstherapie nur bei Bedarf: Targin + Oxygesic</li> <li>• Vermeidung von Ibuprofen und Voltaren</li> </ul>
	20. Frühe Mobilisation	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilisation ab 6 h nach OP</li> <li>• POD 1-10 Physiotherapie</li> <li>• POD 1-10 Atemtraining (Triflow 3x/Tag)</li> <li>• POD 0 Aufsetzen 6h nach OP</li> <li>• POD 1 Mobilisation an die Bettkante mind. 2/d</li> <li>• POD 2 Mobilisation ans Waschbecken mind. 2/d</li> <li>• POD 3-10 Steigernde Mobilisation auf den Flur mind. 2/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Frühe Mobilisation ab 1.POD, kein schriftlich definiertes Schema</i></li> </ul>

<p>21. Frühe orale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme</p>	<p>ja</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Flüssigkeitszufuhr von klarer Flüssigkeit 4h postoperativ</li> <li>• 1. POD: 3x Energydrinks, Tee, Suppe, Zwieback, orale Flüssigkeit</li> <li>• 2. POD: 3x Energydrinks, Schonkost</li> <li>• 3.-5. POD: 3x Energydrinks, Vollkost</li> <li>• Parenterale Ernährung ab 5.POD falls kein Kostaufbau möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Flüssigkeitszufuhr von klarer Flüssigkeit 4h postoperativ</li> <li>• 1. POD: flüssige Kost, 3x Energydrinks</li> <li>• 2. POD: flüssige Kost 3x Energydrinks</li> <li>• 3.-5. POD: 3x Energydrinks, Schonkost, ggf. Vollkost</li> </ul>
<p>22. Evaluation (Outcome)</p>	<p>ja</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenerhebung zur Beurteilung des perioperativen Outcome und Follow-up nach 12 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Regelmäßige Qualitätskontrolle</i></li> </ul>

## 2.4 Erfassung der perioperativen Daten

Die perioperativen Daten wurden durch eine gezielte Durchsicht der Patientenakten im SAP-Patientenmanagementprogramm<sup>8</sup> der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim erfasst.

Explizit wurden hierbei, neben den allgemeinen Patientendaten, die onkologische Vorgeschichte, die Comorbidity-Scores, die Operationsdaten und der postoperative Verlauf erhoben.

### 2.4.1 Patientencharakteristika

Die Erhebung der allgemeinen Patientendaten umfasste das Alter zum Zeitpunkt der OP, Geschlecht und Body-Maß-Index (BMI). Die onkologische Vorgeschichte wurde anhand der Erstdiagnose des Harnblasenkarzinoms, des letzten präoperativen TUR-B-Status, der Anzahl aller TUR-B, erfolgten Installationstherapien (ausgenommen Frühinstallationstherapie) und Art der Installationstherapien (BCG, MMC, Sonstige) sowie dem Vorhandensein eines begleitenden Prostatakarzinoms erhoben.

Es wurden alle Vorerkrankungen der Patienten erfasst, ein Schwerpunkt wurde hier auf die koronare Herzkrankheit (KHK) mit eventuellem Zustand nach kardiologischer Stent-Implantation gelegt. Im Rahmen der präoperativen Aufnahmeuntersuchung wurden die präoperativen Laborparameter (PSA-Wert, Serumkreatininwert, GFR und Hämoglobinwert (Hb-Wert)) und das Ergebnis einer präoperativen digital-rektalen-Untersuchung (suspekt vs. asuspekt) erhoben. Eine bestehende antikoagulative Medikation (z. Bsp. Vitamin-K-Antagonisten, orale Antikoagulantien) und Medikamente zur Plättchenhemmung (z. B. Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidrogel,) wurden gesondert erfasst und gegebenenfalls eine Pausierung und die Dauer der prä- und/oder post-operativen Pause aufgenommen. Bei bestehender Vollantikoagulation wurde zusätzlich das Vorhandensein und die Dauer eines Bridgings mit niedermolekularen Heparinen erfasst, falls erfolgt.

Präoperativ ist zudem die Erhebung des ASA-Scores<sup>164</sup> und der verschiedenen Komorbiditäten-Scores (ACCI, Elixhauser-Comorbidity-Score und Combined-Comorbidity Score) erfolgt. Die einzelnen Komorbiditäten-Scores wurden anhand der

---

<sup>8</sup> (SAP-Systeme, Anwendung, Produkte in der Datenverarbeitung)

spezifischen Komorbiditäten, welche aus den erhobenen Vorerkrankungen resultierten, ermittelt.

Die Erfassung des Zahlenwerts eines Komorbiditäten-Scores erfolgte für jeden Index mit Hilfe eines individuellen Kalkulationsprogrammes in welches, die für den einzelnen Patienten zutreffenden Komorbiditäten eingegeben wurden und nach Berechnung seitens des „Calculators“<sup>165-167</sup> die Zahlenwerte und Prozentangaben extrahiert wurden.

Für den ACCI wurde als Kalkulationsprogramm „mdCALC“<sup>167</sup> genutzt. Die seitens des Kalkulationsprogramms benötigten Parameter und Komorbiditäten mit der dazugehörigen Punktzahl zur Berechnung des ACCI sind im Anhang in Tabelle 20 dargestellt.

Als Kalkulationsprogramm zur Zahlenwertbestimmung des Elixhauser-Index<sup>101</sup> wurde „orthotoolkit“<sup>166</sup> verwendet. Hierfür wurden die im Anhang in

Tabelle 21 dargestellten Komorbiditäten mit zugeordneter Punktzahl erfasst. Die Scorepunktzahl des Elixhauser-Index wurde nach dem Algorithmus von van Walraven<sup>101</sup> bestimmt und kann einen Wert von -19 bis 89 annehmen, wobei die Wahrscheinlichkeit der Mortalität im Krankenhaus mit steigender Scorepunktzahl zunimmt.<sup>101</sup> Die Bestimmung des Combined-Comorbidity-Score<sup>102</sup> ist durch das Kalkulationsprogramm „ePrognosis“<sup>165</sup> erfolgt und beinhaltet die Erfassung der im Anhang in Tabelle 22 dargestellten Komorbiditäten.

Da ein ASA-Wert  $\geq 3$  als unabhängiger Risikofaktor für schwerwiegende Komplikationen nach radikaler Zystektomie gilt<sup>168</sup>, wurde dieser als „Cut-off“-Wert gewählt. Bei dem ACCI wurde ein Wert von  $\geq 5$  als „Cut-off“-Wert gewählt, da dieser mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko nach Zystektomie verbunden ist.<sup>93</sup> Für den Elixhauser-Index wurde als „Cut-off“ ein Wert von  $\geq 6$  und für den Combined-Comorbidity-Score ein Wert von  $\geq 2$  gewählt, da diese einer 1-Jahres-Mortalitätsrate von ca. 10% entsprechen<sup>102</sup>.

#### 2.4.2 Operative Parameter

Die Erfassung der operativen Parameter umfasste die Operations-Dauer, den Blutverlust, die Art der Lymphadenektomie (limeted, modifiziert pelvin oder extendet), die Harnableitung (IC, Neoblase, Pouch, UC) und die Transfusionsrate.

Postoperative und im postoperativen Verlauf auftretende Komplikationen wurden aufgenommen und gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>74</sup> (siehe Tabelle 11) in die Stadien II-V eingeteilt sowie die Revisionsrate festgehalten.

Zur vollständigen Beurteilung des postoperativen Verlaufs wurden zudem postoperative Laborparameter des 1. Postoperativen Tages (Serumkreatininwert, GFR und Hämoglobinwert), Transfusionsrate postoperativ, erster Stuhlgang postoperativ, Zeitpunkt der PDK Extraktion, Entlassdatum zur Beurteilung der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, TNM-Klassifikation und Mortalität (30 und 90 Tage) erfasst.

Außerdem erfolgte die Dokumentation der Wiederaufnahme nach 30 und 90 Tagen mit Grund der Wiederaufnahme und die Stadieneinteilung der für die Aufnahme verantwortlichen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>74</sup>, siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo<sup>74</sup>**

Grad		Komplikationsbeschreibung
<b>Grad I</b>		Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf; keine Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch) notwendig
<b>Grad II</b>		Leichte Komplikation: medikamentöse Intervention, Bluttransfusion oder parenterale Ernährung notwendig
<b>Grad III</b>		Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen
	<b>IIIa</b>	<b>Ohne</b> Vollnarkose
	<b>IIIb</b>	<b>Mit</b> Vollnarkose
<b>Grad IV</b>		Lebensbedrohliche Komplikation: intensivmedizinische Therapie notwendig
	<b>IVa</b>	Versagen <b>eines</b> Organs
	<b>IVb</b>	Versagen <b>mehrerer</b> Organe
<b>Grad V</b>		Komplikation die zum <b>Tode</b> führt

### 2.4.3 Histologische Parameter

Die Histologie des Zystektomiepräparates wurde anhand der TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (T-Status, N-Status, M-Status) klassifiziert, siehe Tabelle 1. Weiter erfolgte die zweistufige Graduierung des Harnblasenkarzinoms (low grade und

high grade) gemäß der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 3). Zusätzlich wurde der Resektions-Status (R-Status), die Durchführung einer extendierten Lymphadenektomie und das Vorhandensein eines begleitenden Prostata-Karzinoms in die Erfassung der histologischen Parameter aufgenommen.

#### 2.4.4 Datenerfassung des onkologischen Follow-up

Zur Erhebung des onkologischen Follow-up wurden das Auftreten eines Rezidivs des Harnblasenkarzinoms und die Zeit bis zum Auftreten sowie Metastasenbildung (eingeschlossen lymphogene Metastasierung) sowie die Zeit bis zum Auftreten der ersten Metastase, festgehalten. Ebenfalls wurden der Tod und die Zeit bis zum Tod erfasst.

Die postoperativen Daten zum onkologischen-Follow-up wurden bei der prospektiven ERAS-Gruppe nach 3 - 17 Monaten anhand telefonischer Auskünfte der Patienten sowie durch die gezielte Durchsicht der Patientenakten im SAP-Patientenmanagementprogramm der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim erhoben. Dieses Vorgehen erfolgte ebenfalls bei der historischen Kohorte, der Erhebungszeitraum der Daten belief sich hierbei jedoch auf 16-61 Monate postoperativ.

#### 2.4.5 Endpunkte der Studie

Als Endpunkte dieser Studie wurden insbesondere die Outcomeparameter: Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikations-, Transfusions- und Mortalitätsrate, Wiederaufnahmerate und Rückkehr der Darmfunktion, unter der Anwendung des neuen Mannheimer ERAS-Standard Programms, im Vergleich mit einer historischen Kohorte, festgesetzt.

#### 2.5 Statistische Analyse der perioperativen Daten

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm JMP, Version 15.0.0 (Statistic Discovery from SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Für die deskriptive Auswertung wurden Median, Interquartil Range, geometrischer Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet. Bei der Darstellung der Box-Plots wurden Median, oberes und unteres Quartil sowie Minimum und Maximum verwendet.

Im ersten Schritt erfolgte die Untersuchung hinsichtlich Unterschiede der präoperativen Daten der beiden Gruppen, non-ERAs und ERAs. Hier wurde bei dem Vergleich der kontinuierlichen Parameter der t-Test für ungepaarte Stichproben angewandt. Bei ungleichen Varianzen erfolgte die Berechnung anhand des Welch-Tests. Bei dem Vergleich diskreter Variablen erfolgte die Berechnung anhand des beidseitigen Fisher's Test. Das Signifikanz-Niveau für die genannten Tests wurde mit  $p=0,05$  beziffert.

Binäre logistische Regressionsanalysen wurden zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Variablen auf kontinuierliche Zielvariablen untersucht. Hierbei wurde der Wald-Test gewählt. Das Signifikanz-Niveau wurde auf  $p=0,05$  festgelegt. Als Zielgrößen wurde zum einen die Komplikationsrate  $> II$  nach Clavien Dindo<sup>74</sup> und zum anderen die stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung festgelegt. Für die Zielgröße „Komplikationsrate  $> II$ “ wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen: Blutverlust ( $>600$  ml), BMI ( $>30$  kg/m<sup>2</sup>), ACCI ( $\geq 5$ ), ERAs vs. Non-ERAs, Operationsdauer ( $>226$  min), kontinente Harnableitungsform, Alter ( $>69$  Jahre) und ein präoperatives Tumorstadium von T3/T4 untersucht. Für die Zielvariable „Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 Tagen“ erfolgte eine Untersuchung folgender unabhängiger Variablen: Kontinente Harnableitungsform, ACCI ( $\geq 5$ ), postoperatives Tumorstadium von T3/T4, Transfusion, BMI ( $>30$  kg/m<sup>2</sup>), ERAs vs. Non-ERAs, Alter ( $>69$  Jahre) und Komplikationsrate  $> II$  nach Clavien Dindo<sup>74</sup>.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Deskriptive des Patientenkollektivs

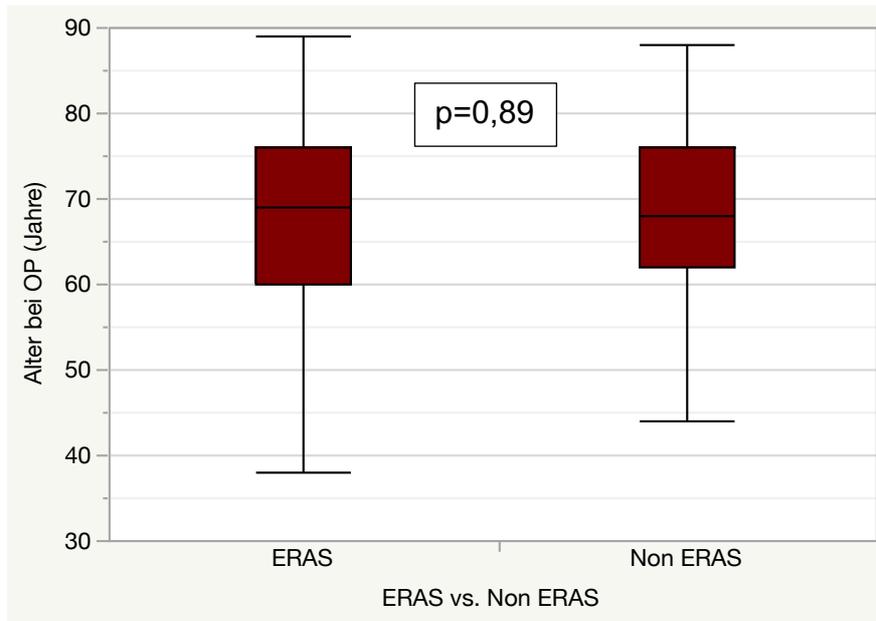
##### 3.1.1 Anzahl und Geschlecht

Im Zeitraum vom 15.01.2015 bis 30.12.2019 erhielten 380 Patienten eine radikale Zystektomie an der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim. 41 dieser Patienten erhielten die radikale Zystektomie auf Grund einer nicht-onkologischen Indikation und wurden daher gemäß den Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen. Für 339 Patienten trafen die Einschlusskriterien zu, von denen wurden 172 (51%) Patienten zur prospektiven ERAS Gruppe gezählt und 167 (49%) Patienten zur historischen (Non ERAS) Kohorte. 135 (78%) der ERAS-Patienten waren männlich und 37 (22%) weiblich, bei den Non-ERAS-Patienten waren 136 (81%) männlich und 31 (19%) weiblich ( $p=0,59$ ).

##### 3.1.2 Alter und BMI

Das Alter im Gesamtkollektiv betrug im Median zum Operationszeitpunkt 69 Jahre (Min./Max.: 31-89 Jahre). In der prospektiven ERAS Gruppe betrug der Altersmedian 69 Jahre (31-89 Jahre) und in der retrospektiven Non-ERAS Gruppe 68 Jahre (36-88 Jahre) ( $p=0,89$  vgl. Abbildung 3).

Der durchschnittliche BMI betrug  $27,4 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,9 \text{ kg/m}^2)$  im Gesamtkollektiv und  $27,0 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,8 \text{ kg/m}^2)$  in der ERAS-Gruppe sowie  $27,7 \text{ kg/m}^2 (\pm 5,1 \text{ kg/m}^2)$  in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,23$ ).



**Abbildung 3: Box-Plot der Altersverteilung** (in (Jahren), Standardabweichung)

### 3.1.3 Präoperative Aufnahmeuntersuchung

Im Gesamtkollektiv betrug der durchschnittliche präoperative Hb-Wert 13,1 g/dl ( $\pm 2,0$ ), der Serumkreatinin-Wert 1,3 mg/dl ( $\pm 1,7$ ) und die mittlere GFR 65,7 ml/min ( $\pm 22,4$ ). In der ERAS-Gruppe konnte ein durchschnittlicher Hb-Wert von 13,3 g/dl ( $\pm 2,0$ ) ermittelt werden, in der Non-ERAS-Gruppe betrug er 13,0 g/dl ( $\pm 2,0$ ) ( $p=0,12$ ). Ein durchschnittlicher Serumkreatinin-Wert von 1,3 mg/dl ( $\pm 2,4$ ) war in der ERAS-Gruppe und ein Wert von 1,3 mg/dl ( $\pm 0,7$ ) in der Non-ERAS-Gruppe zu verzeichnen ( $p=0,76$ ). Die mittlere GFR betrug 66,6 ml/min ( $\pm 21,8$ ) bei ERAS-Patienten und 64,8 ml/min ( $\pm 23,1$ ) bei Non-ERAS-Patienten ( $p=0,46$ ).

Bei 33 Patienten (13%) zeigte sich in der Aufnahmeuntersuchung eine suspektere digitale rektale Untersuchung (DRU) der Prostata. Der ERAS-Gruppe waren dabei 15 Patienten (12%) und der Non-ERAS-Gruppe 18 Patienten (14%) angehörig ( $p=0,71$ ). Der PSA-Wert betrug bei ERAS-Patienten präoperativ im Mittel 2,9 ng/ml ( $\pm 4,1$ ) und bei Non-ERAS-Patienten 3,0 ng/ml ( $\pm 4,3$ ) ( $p=0,86$ ). Insgesamt wurde ein durchschnittlicher PSA-Wert von 2,9 ng/ml ( $\pm 4,2$ ) verzeichnet.

### 3.1.4 Komorbiditäten

Bei insgesamt 44 (13%) aller Patienten war eine KHK vorhanden. Davon befanden sich 20 (12%) in der ERAS-Gruppe und 24 (14%) in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,52$ ).

Bei 47 (14%) Patienten war eine kardiale Stentimplantation in der Krankengeschichte erfolgt. In der ERAS-Gruppe waren es 22 (13%) und in der Non-ERAS-Gruppe 25 Patienten (15%) ( $p=0,64$ ). Unter Adipositas litten 77 Patienten (24%) im Gesamtkollektiv. Zur ERAS-Gruppe gehörten davon 36 Patienten (23%) und zur Non-ERAS-Gruppe 41 (25%,  $p=0,70$ ).

Einen ASA  $\geq 3$  hatten insgesamt 126 Patienten (39%), hiervon gehörten 62 Patienten (38%) zur ERAS-Gruppe und 64 Patienten (39%) zur Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,91$ ).

Der altersjustierte Charlson-Comorbidity-Index betrug bei 67 Patienten (20%) einen Wert  $>5$ . In der ERAS-Gruppe waren davon 29 Patienten (17%) und in der Non-ERAS-Gruppe 38 Patienten (23%) ( $p=0,22$ ).

Bei insgesamt 45 Patienten (13%) war der Elixhauser-Index  $\geq 6$ , davon waren 23 ERAS-Patienten (13%) und 22 Non-ERAS-Patienten (13%) ( $p=1,00$ ).

Einen Combined-Comorbidity-Score  $\geq 2$  hatten 37 Patienten (11%) des Gesamtkollektivs, als ERAS-Patienten sind eine Anzahl von 15 (9%) zu verzeichnen und bei den Non-ERAS-Patienten eine Anzahl von 22 (13%) ( $p=0,22$ ).

### 3.1.5 Onkologische Patientencharakteristika, präoperativ

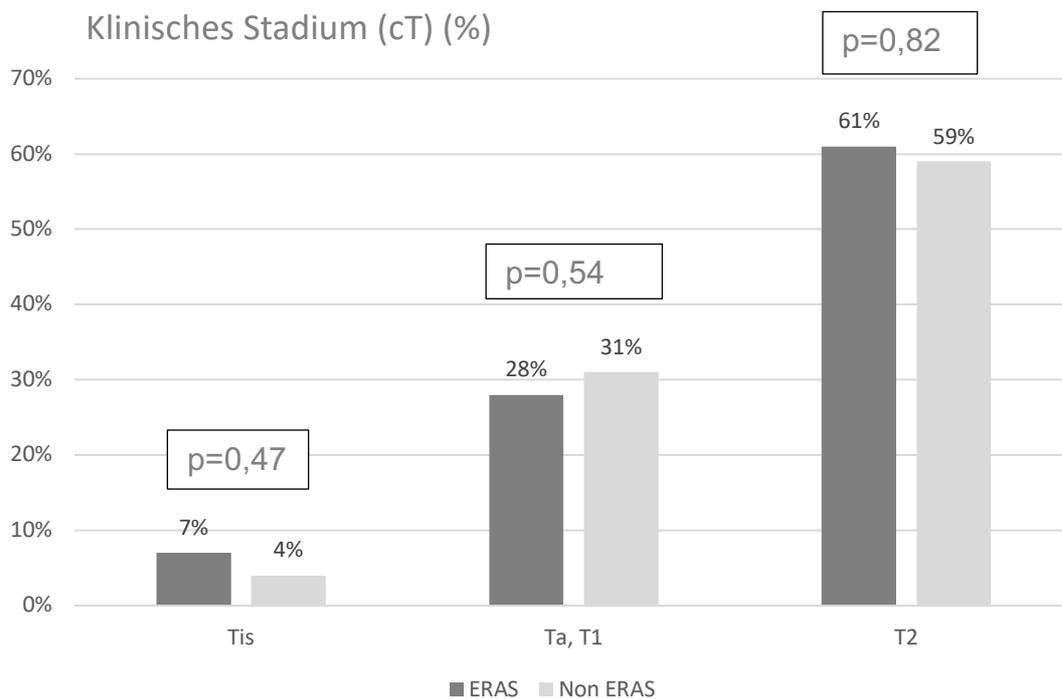
Die Dauer von der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der Operation betrug im Median 68 Tage im Gesamtkollektiv (Min./Max.: 3-11431 Tage), in der ERAS-Gruppe betrug der Median 66 Tage (3-5632 Tage) und in der Non-ERAS-Gruppe betrug der Median 69 Tage (5-11431 Tage) ( $p=0,31$ ).

Das klinische Tumorstadium nach präoperativ durchgeführter TUR-B und präoperativem Staging wurde bei insgesamt 96 Patienten (30%) einem nicht-muskelinvasiven Tumorstadium (Ta, oder T1) zugeordnet. Zur ERAS-Gruppe gehörten hiervon 46 Patienten (28%) und zur Non-ERAS-Gruppe 50 Patienten (31%) ( $p=0,54$ ). Ein Carcinoma in Situ (Tis) konnte präoperativ bei insgesamt 18 Patienten (6%) festgestellt werden, hiervon bei 11 Patienten (7%) der ERAS- und bei 7 Patienten (4%) der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,47$ ). Ein T2 Stadium (T2a, T2, T2b) lag bei insgesamt 193 (60%) Patienten vor, hiervon waren 99 Patienten (61%) der ERAS- und 94 Patienten (59%) der Non-ERAS-Gruppe zugehörig ( $p=0,82$ , vgl. Abbildung 4).

Ein lokal fortgeschrittenes T-Stadium (T3, T4) wurde klinisch nach präoperativem Staging bei insgesamt 17 Patienten (5%) festgestellt, 9 Patienten (6%) hiervon gehörten zur ERAS- und 8 Patienten (5%) zur Non-ERAS- Gruppe ( $p=1,00$ ) (vgl. Abbildung 4). Bei 307 Patienten (94%) wurde das Harnblasenkarzinom präoperativ als

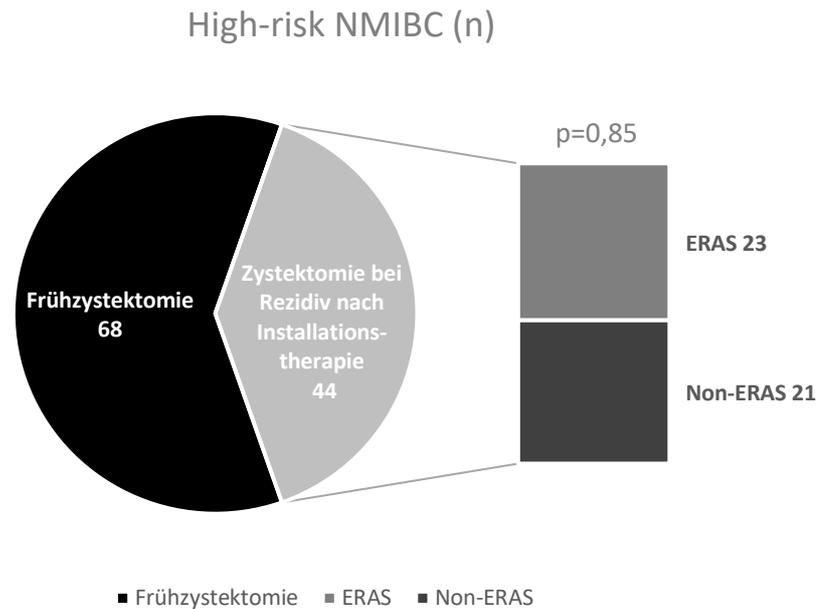
high-grade Tumor eingeschätzt, davon 159-mal in der ERAS-Gruppe (96%) und 148-mal in der Non-ERAS-Gruppe (92%,  $p=0,15$ ).

Eine histologische Variante des Harnblasenkarzinoms in Form eines Plattenepithelkarzinoms, eines Adenokarzinoms, eines kleinzellig endokrinen Tumors oder eines exophytisch/papillären Tumors wurde nach der TUR-B bei insgesamt 5 Patienten (2%) festgestellt, davon waren 3 Patienten (2%) aus der ERAS- und 2 Patienten (1%) aus der Non-ERAS-Gruppe ( $p=1,00$ ).



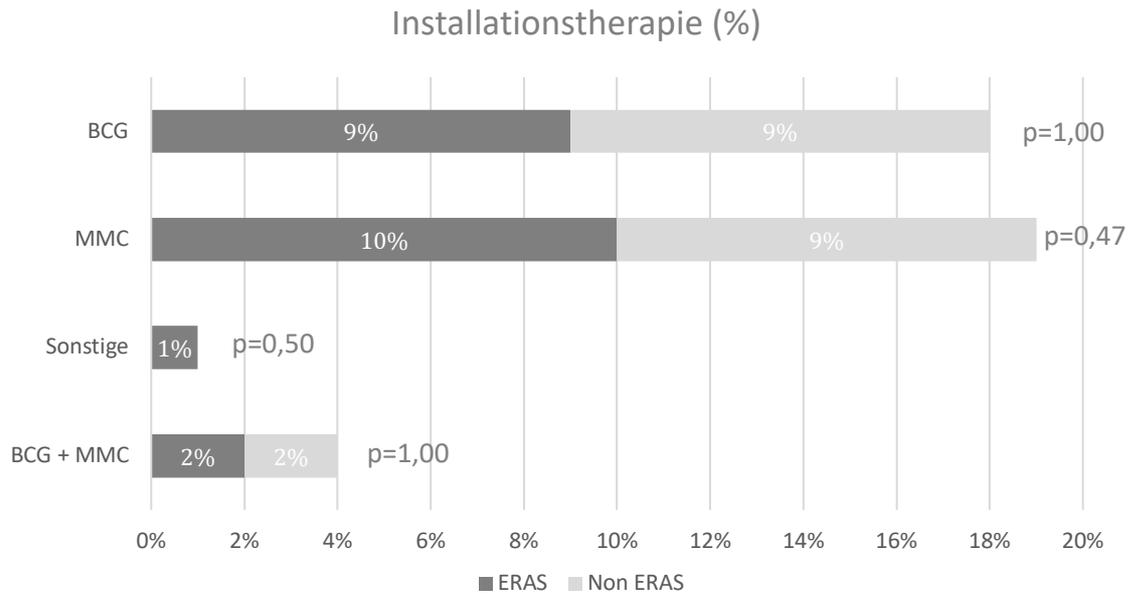
**Abbildung 4: Verteilung des präoperativen T-Stadiums nach präoperativem Staging und TUR-B**

Zur Gruppe der Patienten mit high-risk NMIBC (vgl. Tabelle 4) gehörten insgesamt 113 Patienten (35%), davon 57 Patienten (34%) aus der ERAS- und 56 Patienten (35%) aus Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,91$ ). Von den Patienten mit einem high-risk NMIBC erhielten insgesamt 68 Patienten (61%) eine Frühzystektomie als Therapie (35 ERAS (63%) vs. 33 Non-ERAS (59%)) und 44 Patienten (39%) bekamen zuerst eine Installationstherapie und anschließend eine Zystektomie bei Tumorrezidiv nach Installationstherapie (21 ERAS (38%) vs. 23 Non-ERAS (41%)) ( $p=0,85$ , vgl. Abbildung 5).



**Abbildung 5: Therapieverteilung High-risk NMIBC**

Eine Installationstherapie erfolgte im Gesamtkollektiv bei 74 Patienten (22%). Bei den ERAS-Patienten waren es 36 Patienten (21%) mit einer Installationstherapie und bei den Non-ERAS-Patienten 38 Patienten (23%) ( $p=0,79$ ). Der genaue Einsatz der Medikamente war wie folgt: insgesamt bekamen 31 Patienten (9%) eine Installationstherapie mit BCG, davon waren 16 ERAS-Patienten (9%) und 15 Non-ERAS-Patienten (9%) ( $p=1,00$ ). Mit MMC wurde bei 34 Patienten (10%) die Installationstherapie durchgeführt, bei 15 ERAS-Patienten (9%) und bei 19 Non-ERAS-Patienten (12%) ( $p=0,47$ ). Bei 2 ERAS-Patienten (1%) erfolgte eine Installationstherapie mit anderen Medikamenten ( $p=0,50$ ) und bei insgesamt 6 Patienten (2%) wurde sowohl mit BCG als auch mit MMC therapiert, davon waren jeweils 3 in der ERAS-Gruppe (2%) und 3 in der Non-ERAS-Gruppe (2%) ( $p=1,00$ ) (vgl. Abbildung 6).

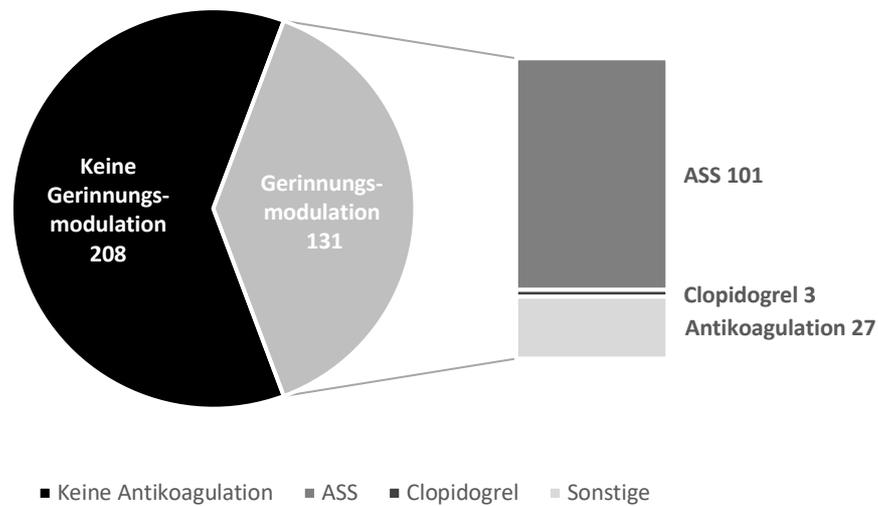


**Abbildung 6: Installationstherapie, Verteilung der eingesetzten Medikamente**

### 3.1.6 Gerinnungsmodulierende Medikamente

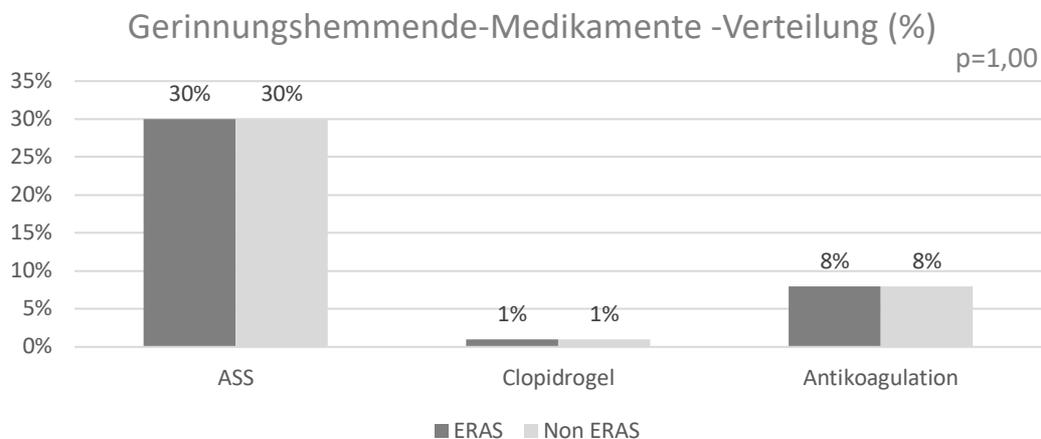
Eine Hemmung der Blutgerinnung mittels Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, Clopidogrel) oder Vollantikoagulation (Marcumar, neue orale Antikoagulantien (NOAKs)) erfolgte bei insgesamt 131 Patienten (39%) (vgl. Abbildung 7). Von 172 ERAS-Patienten erhielten 67 Patienten (39%) gerinnungsmodulierende Medikamente und von 169 Non-ERAS-Patienten erfolgte bei 64 Patienten (38%) eine Medikation zur Hemmung der Blutgerinnung (p=1,00).

### Gerinnungsmodulierende Medikamente (n)



**Abbildung 7: Verteilung der Antikoagulation im Gesamtkollektiv**

ASS nahmen insgesamt 101 Patienten (30%), bei den ERAS-Patienten waren es 51 Patienten (30%) und bei den Non-ERAS-Patienten waren es 50 Patienten (30%) ( $p=1,00$ ), Clopidogrel nahmen insgesamt 3 Patienten (1%), hiervon waren 2 Patienten (1%) der ERAS- und 1 Patient (1%) der Non-ERAS-Gruppe zugehörig ( $p=1,00$ ). Eine Vollantikoagulation (z. B. Rivaroxaban, Apixaban, Phenprocoumon) nahmen insgesamt 27 Patienten (8%) ein. Von 172 ERAS-Patienten erfolgte bei 14 Patienten (8%) eine Vollantikoagulation und von den 169 Non-ERAS Patienten erhielten 13 Patienten (8%) eine Vollantikoagulation ( $p=1,00$ , vgl. Abbildung 8).



**Abbildung 8: Verteilung der Gerinnungshemmenden-Medikamente**

### 3.2 Datenvergleich der Patientencharakteristika

Eine detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika ist in Tabelle 12 aufgeführt. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der ERAS- und der Non-ERAS-Gruppe vorhanden.

**Tabelle 12: Patientencharakteristika**

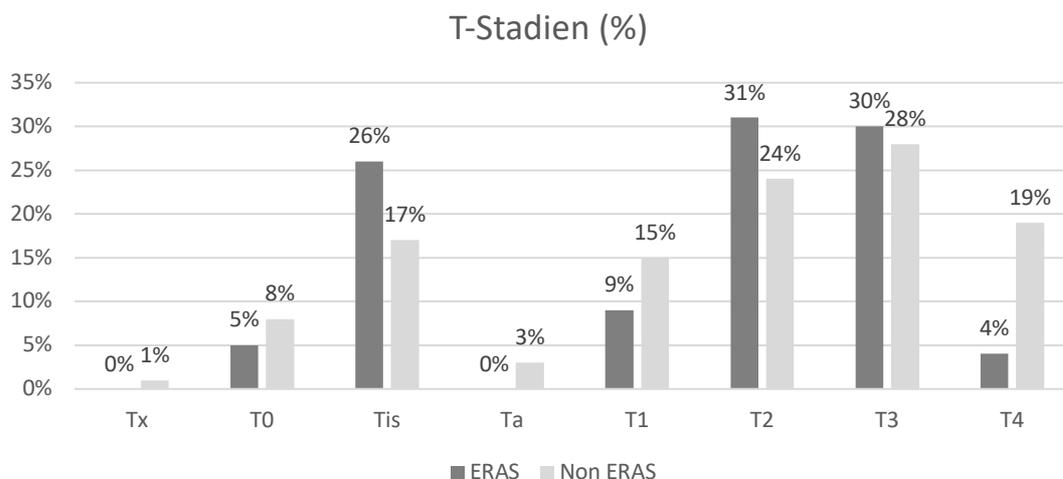
	<b>Gesamt (n = 339)</b>	<b>ERAS (n = 172)</b>	<b>Non ERAS (n=167)</b>	<b>p-Wert</b>
BMI, SD (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 4,9	27,0 ± 4,8	27,7 ± 5,1	0,23
Männlich, n (%)	271 (80)	135 (78)	136 (81)	0,59
KHK, n (%)	44 (13)	20 (12)	24 (14)	0,52
Koronare Stent-Implantation, n (%)	47 (14)	22 (13)	25 (15)	0,64
ASA-Score ≥ 3, n (%)	126 (39)	62 (38)	64 (39)	0,91
ACCI-Score ≥ 5, n (%)	67 (20)	29 (17)	38 (23)	0,22
Elixhauser-Index ≥ 6, n (%)	45 (13)	23 (13)	22 (13)	1,00
Gagne-Index ≥ 2, n (%)	37 (11)	15 (9)	22 (13)	0,22
Alter Median, IQR (j)	69 (31-89)	69 (31-89)	68 (36-88)	0,89
Hämoglobin-Wert präoperativ, SD (g/dl)	13,1 ± 2,0	13,3 ± 2,0	13,0 ± 2,0	0,12
Serumkreatinin präoperativ, SD (mg/dl)	1,27 ± 1,7	1,30 ± 2,4	1,25 ± 0,7	0,76
Glomeruläre Filtrationsrate, SD (ml/min)	65,7 ± 22,4	66,6 ± 21,8	64,8 ± 23,1	0,46
T-Stadium: cT3, cT4, n (%)	17 (5)	9 (6)	8 (5)	1,00
Installationstherapie, n (%)	74 (22)	36 (21)	38 (23)	0,79
Antikoagulation, n (%)	131 (39)	66 (39)	65 (39)	1,00

### 3.3 Onkologische Ergebnisse

#### 3.3.1 Histologie des Zystektomiepräparates

Die detaillierte Verteilung der T-Stadien ist in Abbildung 9 dargestellt. Im Gesamtkollektiv wurde bei 21 Patienten (6%) ein T0 Stadium festgestellt (ERAS: 8 Patienten (5%) vs. Non-ERAS: 13 Patienten (6%)) (p=0,27). Ein Carcinoma in situ (Tis) lag bei insgesamt 72 Patienten (21%) vor, davon 44 ERAS-Patienten (26%) und 28 Non-ERAS-Patienten (17%) (p=0,06). Ein Ta Stadium war bei insgesamt 5 Patienten der Non-ERAS-Gruppe (3%) vorhanden (p=0,03). 40 Patienten (12%) des Gesamtkollektivs hatten ein T1 Stadium (ERAS: 15 Patienten (9%) vs. Non-ERAS: 25 Patienten (15%)) (p=0,09). Ein T2 Stadium hatten insgesamt 93 Patienten (27%),

davon 53 Patienten (31%) in der ERAS-Gruppe und 40 Patienten (24%) in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,18$ ). Ein fortgeschrittenes Tumorstadium von T3 war bei 98 Patienten (29%) der Fall, 51 Patienten (30%) waren aus der ERAS-Gruppe und 47 Patienten (28%) aus der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,81$ ). Ein T4-Stadium wurde bei insgesamt 38 Patienten erhoben, davon waren 7 ERAS-Patienten (4%) und 31 Non-ERAS-Patienten (19%) ( $p<0,001$ ). Weiter wurde bei 2 Non-ERAS-Patienten (1%) ein Tx Stadium ermittelt.



### Abbildung 9: Verteilung der postoperativen T-Stadien

Ein positiver Lymphknotenstatus (N+) lag bei 76 Patienten (23%) des Gesamtkollektivs vor, hiervon 33 Patienten (20%) in der ERAS-Gruppe und 43 Patienten (27%) in der historischen Kohorte ( $p=0,15$ ). Insgesamt 18 Patienten (6%) hatten einen positiven R-Status, 7 Patienten (4%) aus der ERAS-Gruppe und 11 Patienten (7%) aus der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,34$ ). Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation (mind. M1-Status) wurden bei insgesamt 15 Patienten (4%) festgestellt. 10 waren ERAS-Patienten (6%) und 5 Non-ERAS-Patienten (3%) ( $p=0,29$ ).

100 der männlichen Patienten (37%) hatten ein begleitendes Prostatakarzinom, davon 50 ERAS-Patienten (37%) und 50 Non-ERAS-Patienten (37%) ( $p=1,00$ ).

### 3.4 Datenvergleich der onkologischen Parameter

Eine detaillierte Darstellung der onkologischen Ergebnisse ist in Tabelle 13 aufgeführt. Die Gruppen zeigen einen signifikanten Unterschied ( $p=0,03$ ) im postoperativen T-Stadium (T<sub>3</sub> T<sub>4</sub>). Die Rate an T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> Stadien betrug im Gesamtkollektiv 40% ( $n=134$ ) und war in der Non-ERAS-Gruppe mit 46% ( $n=76$ ) signifikant höher als in der ERAS-

Gruppe mit 34% (n=58). Die Anzahl an Patienten, die entweder ein T4-Stadium oder einen positiven Lymphknotenstatus (N+) hatte, betrug insgesamt 100 Patienten (29%) und war auch hier in der Non-ERAS-Gruppe mit 63 Patienten (38%) signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als in der ERAS-Gruppe mit 37 Patienten (22%). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren im onkologischen Outcome nicht vorhanden.

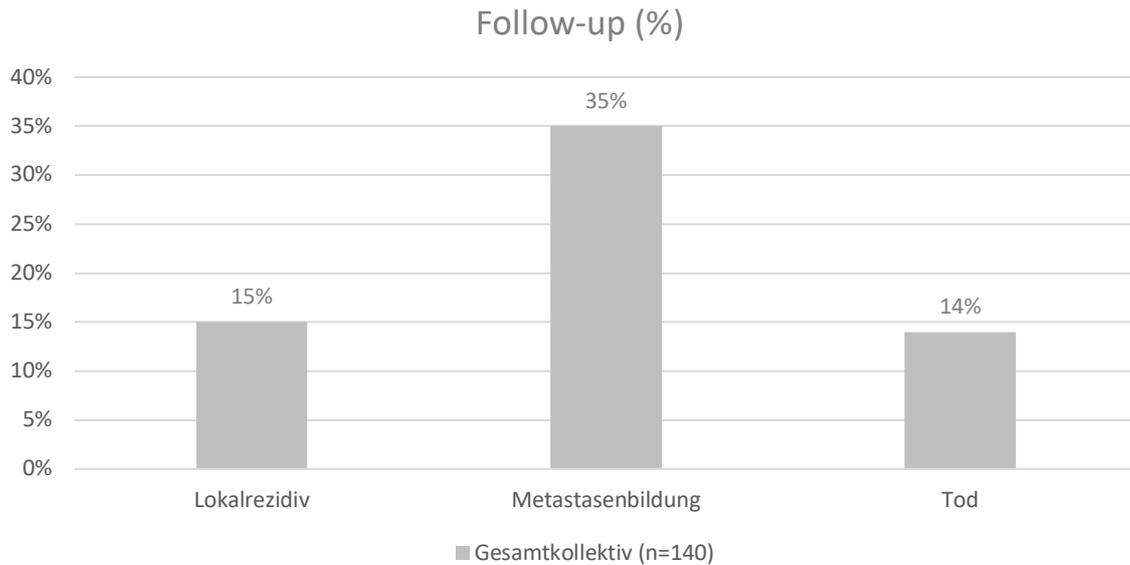
**Tabelle 13: Onkologische Ergebnisse**

	<b>Gesamt (n = 339)</b>	<b>ERAS (n = 172)</b>	<b>Non ERAS (n=167)</b>	<b>p-Wert</b>
T0	21 (6)	8 (5)	13 (6)	0,27
Ta, T1, Tis, n (%)	89 (26)	53 (31)	36 (22)	0,06
T2, n (%)	92 (27)	53 (31)	39 (23)	0,14
T3, T4, n (%)	134 (40)	58 (34)	76 (46)	0,03*
Tx, n (%)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0,24
N-Status positiv N+, n (%)	76 (23)	33 (20)	43 (27)	0,15
T4 oder N+, n (%)	100 (29)	37 (22)	63 (38)	< 0,01*
R-Status positiv, n (%)	18 (6)	7 (4)	11 (7)	0,34
Begleitendes Prostata-Ca, n (%)	100 (37)	50 (37)	50 (37)	1,00

\* zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

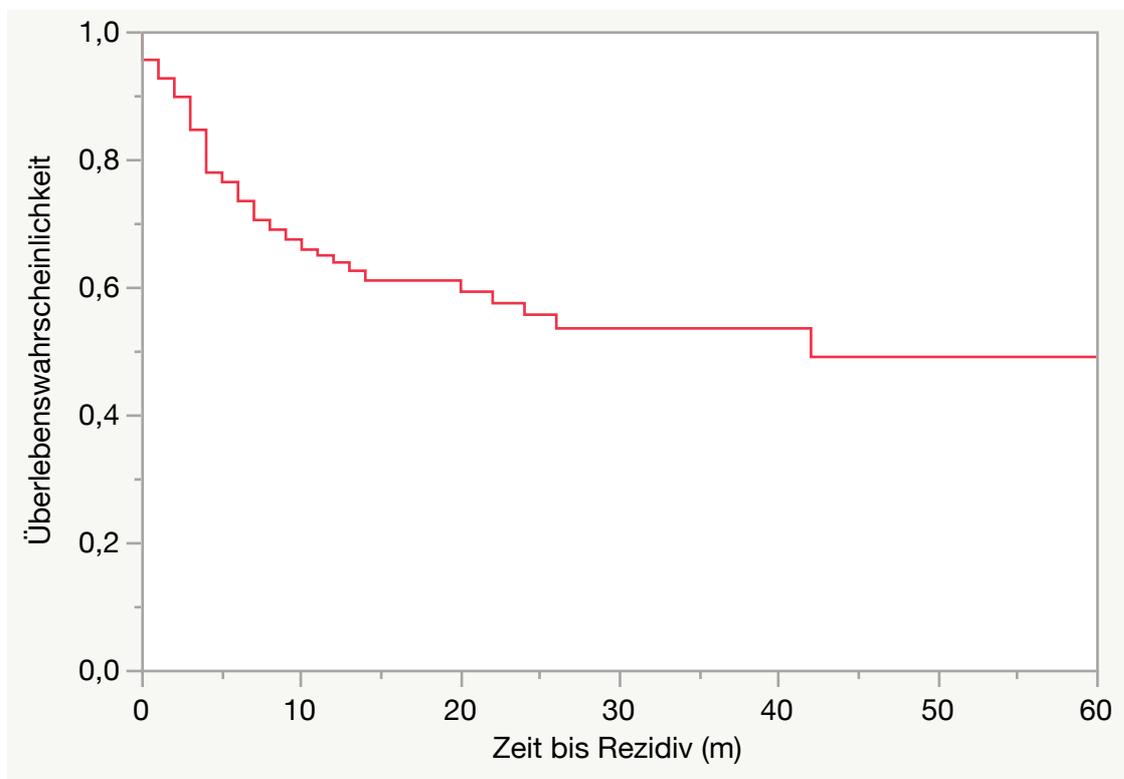
### 3.5 Onkologisches Follow-up

Die Anzahl der Patienten im Follow-up betrug insgesamt 140 Patienten, davon 70 Patienten aus der ERAS-Gruppe und 70 Patienten aus der Non-ERAS-Gruppe. Die Dauer des onkologischen Follow-up betrug im Median 23,7 Monate (Min./Max.: 2-61 Monate), in der ERAS-Gruppe betrug der Follow-up Zeitraum im Median 10,5 Monate (2-17 Monate) und in der Non-ERAS-Gruppe betrug der Median 34 Monate (2-61 Monate). Die Verteilung der Lokalrezidiv-, Metastasen und Todesrate ist in Abbildung 10 dargestellt.



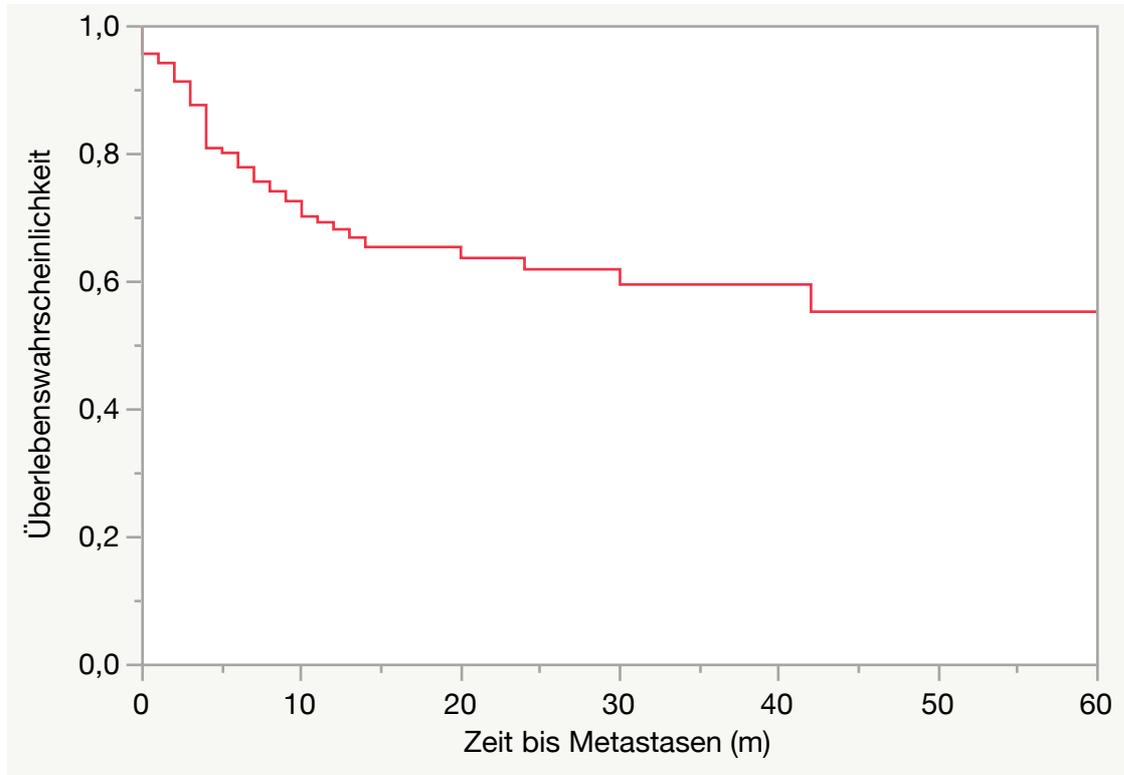
**Abbildung 10: Lokalrezidiv-, Metastasenbildung und Tod im onkologischen Follow-up**

Insgesamt zeigte sich bei 56 Patienten (40%) ein Rezidiv (Lokalrezidiv oder Metastase) des Harnblasenkarzinoms, die Zeit von der radikalen Zystektomie und dem Auftreten des Rezidivs betrug dabei durchschnittlich 7,1 Monate ( $\pm 10,5$  Monate).



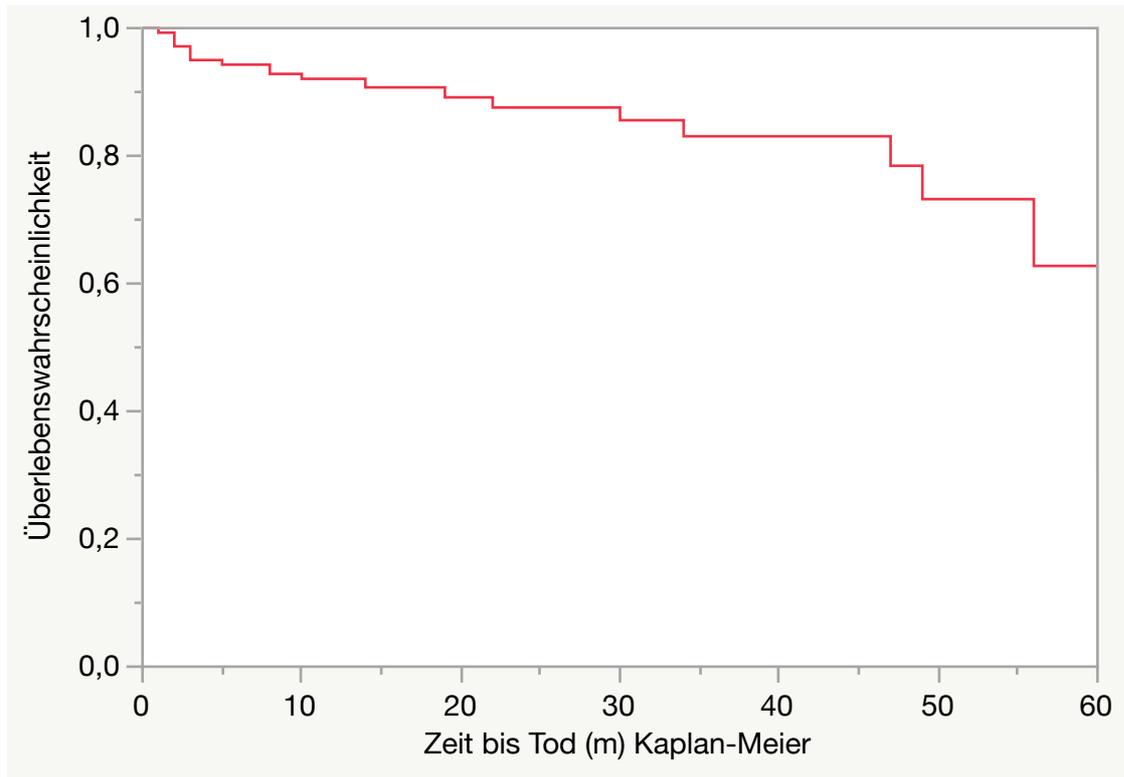
**Abbildung 11 Onkologisches Follow-up: Progressionsfreies Überleben**

Das Auftreten von Metastasen wurde bei 49 Patienten (35%) des Gesamtkollektivs verzeichnet. Die mittlere Zeit zwischen radikaler Zystektomie und dem Auftreten von Metastasen betrug insgesamt 8,0 Monate ( $\pm 11,0$  Monate).



**Abbildung 12 Onkologisches Follow-up: Zeit bis Metastasenbildung**

Insgesamt sind 20 Patienten (14%) des Gesamtkollektivs während des Follow-up Zeitraums verstorben. Die mittlere Zeit zwischen radikaler Zystektomie und dem Eintreten des Todes betrug 18,9 Monate ( $\pm 20,0$  Monate).



**Abbildung 13 Onkologisches Follow-up: Zeit bis zum Tod**

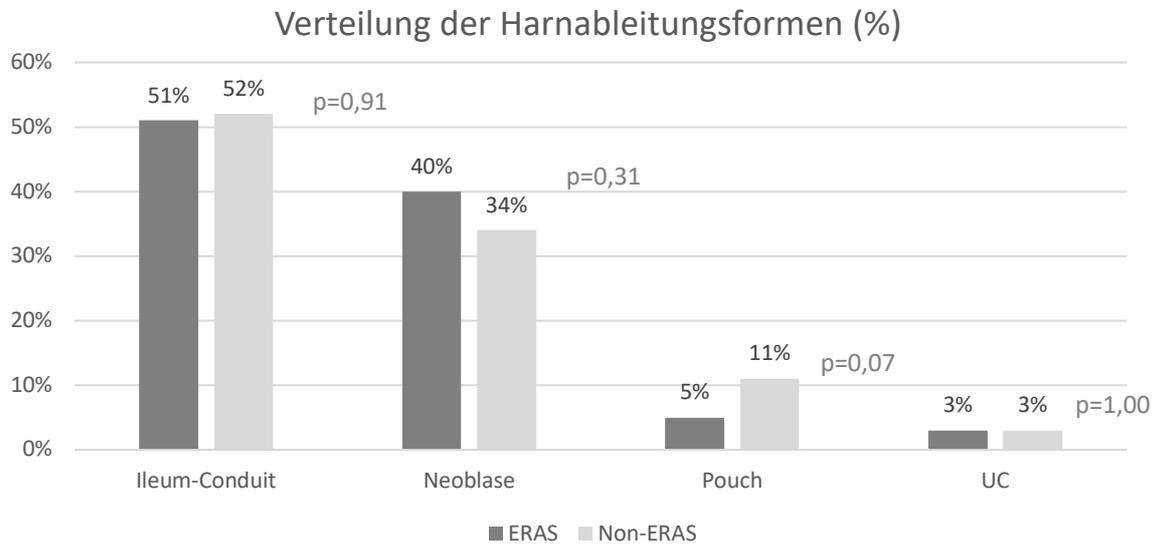
### 3.6 Datenvergleich der postoperativen Parameter

Eine detaillierte Darstellung der postoperativen Parameter ist in Tabelle 14 dargestellt. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Anzahl an entnommenen Lymphknoten, ( $p < 0,01$ ). Die Anzahl war in der ERAS-Gruppe mit einer durchschnittlichen Anzahl von  $19,9 \pm 10,4$  signifikant höher als in der Non-ERAS-Gruppe mit einer Anzahl von durchschnittlich  $15,8 \pm 8,5$ . Eine extendede Lymphadenektomie war bei insgesamt 15 Patienten (5%) erforderlich, in der ERAS-Gruppe waren es 6 Patienten (4%) und in der Non-ERAS-Gruppe 5 Patienten (3%), es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,43$ ).

#### *Art der Harnableitung*

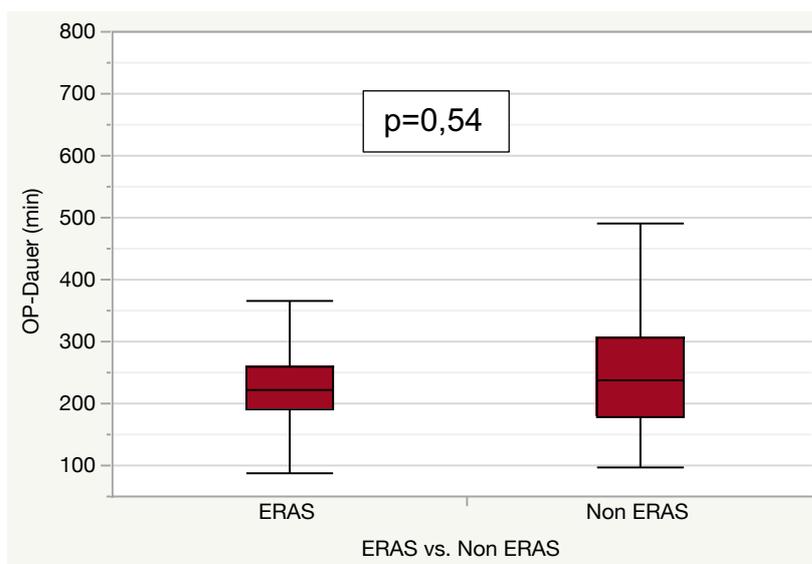
153 Patienten (45%) erhielten eine kontinente Form der Harnableitung (Neoblase, Pouch). In der ERAS-Gruppe waren es 78 Patienten (45%) mit einer kontinenten Harnableitung und 75 Patienten (45%) in der Non-ERAS-Gruppe ( $p = 1,00$ ). Die spezifische Verteilung der Harnableitungsform war in der ERAS-Gruppe wie folgt: 88 Patienten (51%) erhielten ein Ileumconduit, 69 Patienten (40%) eine Neoblase, 9 Patienten (5%) einen Pouch und 1 Patient (3%) eine UC. In der Non-ERAS-Gruppe

bekamen 86 Patienten (52%) ein Ileumconduit, 57 Patienten (34%) eine Neoblase, 18 Patienten (11%) einen Pouch und 5 Patienten (3%) eine UC (vgl. Abbildung 14).



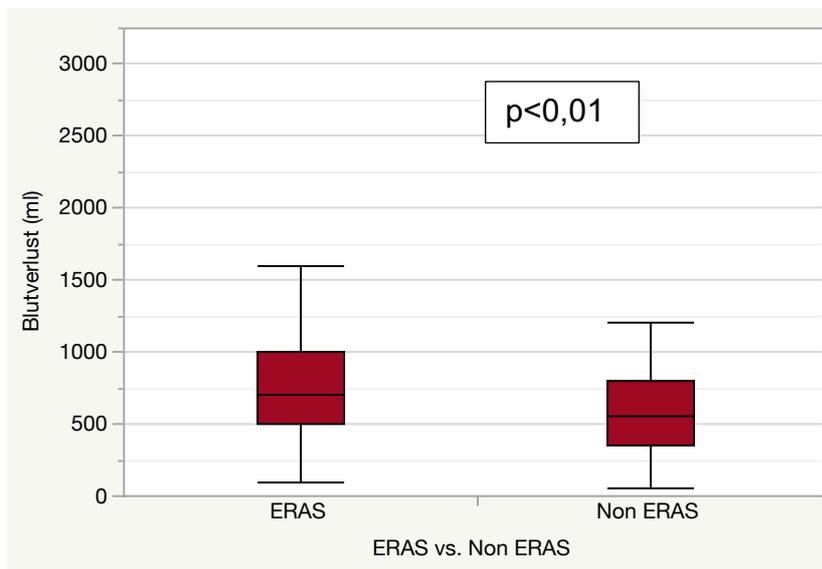
**Abbildung 14: Verteilung der Harnableitungsformen**

Die mittlere Operationszeit zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,54$ ) zwischen den beiden Gruppen. Sie betrug im Gesamtkollektiv 242,9 min ( $\pm 93,1$  min), in der ERAS-Gruppe war die Operationsdauer durchschnittlich 239,8 min ( $\pm 95,3$  min) lang und in der Non-ERAS-Gruppe 246,0 min ( $\pm 90,8$  min), vergleiche Abbildung 15.



**Abbildung 15: Box-Plot der mittleren Operationszeit (in (min), Standardabweichung)**

Der intraoperative Blutverlust lag im Mittel bei insgesamt 778,6 ml ( $\pm$  531,3 ml). Im Vergleich der zwei Gruppen zeigte sich der Blutverlust in der Non-ERAS-Gruppe signifikant geringer ( $p < 0,01$ ) als in der ERAS-Gruppe (1% (ERAS)), vergleiche Abbildung 16.



**Abbildung 16: Box-Plot des mittleren Blutverlustes intraoperativ (in ml), Standardabweichung)**

**Tabelle 14: Postoperative Ergebnisse**

	Gesamt (n = 339)	ERAS (n = 172)	Non ERAS (n=167)	p-Wert
Mittlere OP-Zeit, SD (min)	242,9 $\pm$ 93,05	239,8 $\pm$ 7,3	246,0 $\pm$ 7,0	0,54
Mittlerer Blutverlust, SD (ml)	778,6 $\pm$ 531,3	880,0 $\pm$ 565,3	675,3 $\pm$ 474,2	<0,01*
Entnommene Lymphknoten, SD (n)	17,9 $\pm$ 9,7	19,9 $\pm$ 10,4	15,8 $\pm$ 8,5	<0,01*
Extendierte Lymphadenektomie, n (%)	15 (5)	6 (4)	9 (6)	0,43
Kontinente Harnableitung, n (%)	153 (45)	78 (45)	75 (45)	1,00
Erster Stuhlgang postoperativ, SD (d)	3,3 $\pm$ 1,4	3,3 $\pm$ 1,4	3,3 $\pm$ 1,3	0,63
Entfernung PDK postoperativ, SD (d)	4,5 $\pm$ 2,4	4,7 $\pm$ 3,0	4,4 $\pm$ 1,3	0,39
Hämoglobin-Wert postoperativ, SD (g/dl)	9,2 $\pm$ 1,7	9,2 $\pm$ 1,60	9,3 $\pm$ 1,72	0,77
Serumkreatinin postoperativ, SD (mg/dl)	1,23 $\pm$ 0,6	1,18 $\pm$ 0,44	1,31 $\pm$ 0,76	0,06
Glomeruläre Filtrationsrate postoperativ, SD (ml/min)	63,2 $\pm$ 23,5	63,7 $\pm$ 22,4	62,6 $\pm$ 24,9	0,68
Transfusionsrate, n (%)	111 (33)	54 (31)	57 (34)	0,64
- Intraoperativ, n (%)	15 (4)	7 (4)	8 (5)	0,80
- Postoperativ, n (%)	74 (22)	40 (23)	34 (20)	0,60
- Intra- und postoperativ, n (%)	22 (6)	7 (4)	15 (9)	0,08
Komplikationen > II, n (%)	84 (25)	40 (24)	44 (25)	0,53
Mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer, SD (d)	18,9 $\pm$ 10,1	18,7 $\pm$ 9,8	19,2 $\pm$ 10,5	0,70
30-Tage Mortalitätsrate, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	1,00

90-Tage Mortalitätsrate, n (%)	14 (4)	8 (5)	6 (4)	0,79
--------------------------------	--------	-------	-------	------

\* zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

### 3.6.1 Postoperativer Verlauf

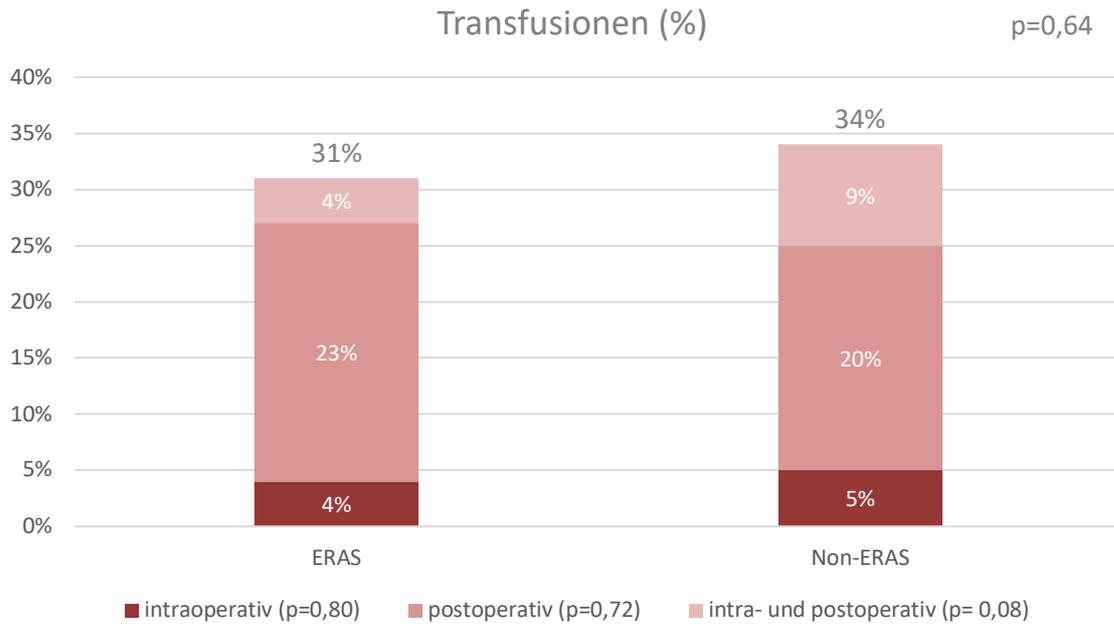
Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug insgesamt 18,9 Tage ( $\pm 10,1$  Tage). 18,7 Tage ( $\pm 9,8$  Tage) waren die ERAS-Patienten durchschnittlich postoperativ im Krankenhaus und in der Non-ERAS-Gruppe waren es 19,2 Tage ( $\pm 10,5$  Tage) ( $p=0,70$ ).

Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,63$ ) zeigte die Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang, sie betrug im Gesamtkollektiv  $3,3 \pm 1,4$  Tage, in der ERAS-Gruppe  $3,3 \pm 1,4$  Tage und in der Non-ERAS-Gruppe  $3,3 \pm 1,3$  Tage. Auch die Entfernung des PDK unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $4,7 \pm 3,0$  Tage vs.  $4,4 \pm 1,3$  Tage (Non-ERAS) und  $4,5 \pm 2,4$  Tage (Gesamtkollektiv)) ( $p=0,39$ ).

#### *Transfusion*

111 Patienten benötigten perioperativ eine Bluttransfusion (33%), der Gruppenvergleich erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,64$ ). Es wurden 54 Patienten (31%) in der ERAS-Gruppe und 57 Patienten (34%) in der Non-ERAS-Gruppe transfundiert.

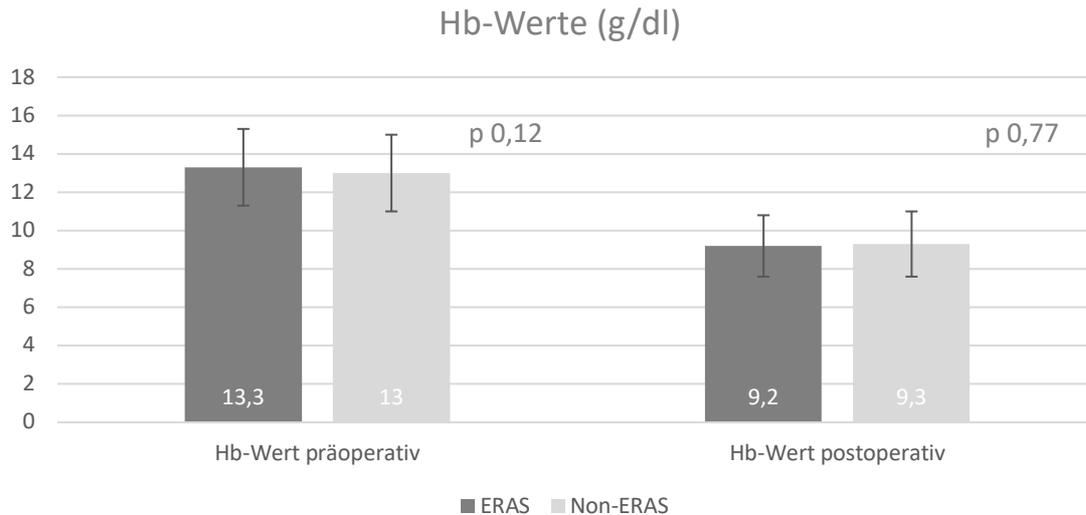
Intraoperativ erhielten insgesamt 15 Patienten (4%) eine Transfusion, davon 7 ERAS-Patienten (4%) und 8 Non-ERAS-Patienten (5%) ( $p=0,80$ ). Postoperativ benötigten 74 Patienten (22%) eine Transfusion, 40 ERAS-Patienten (23%) vs. 34 Non-ERAS-Patienten (20%) ( $p=0,72$ ). 7 Patienten erhielten sowohl intra- als auch postoperativ eine Transfusion in der ERAS-Gruppe (4%) und 15 in der Non-ERAS-Gruppe (9%) ( $p=0,08$ ) (vgl. Abbildung 17).



**Abbildung 17: Verteilung der Bluttransfusionen**

#### *Laborwerte, postoperativ*

Die ausgewerteten postoperativen Laborwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede: Der durchschnittliche Hb-Wert betrug in der ERAS-Gruppe 9,2 g/dl ( $\pm 1,6$ ) und in der Non-ERAS-Gruppe 9,3 g/dl ( $\pm 1,7$ ), insgesamt lag der Durchschnittswert des Hämoglobins bei 9,2 g/dl ( $\pm 1,7$ ) ( $p=0,77$ ). Ein Vergleich des prä- und postoperativen Hämoglobinwertes ist in **Abbildung 18** **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt.



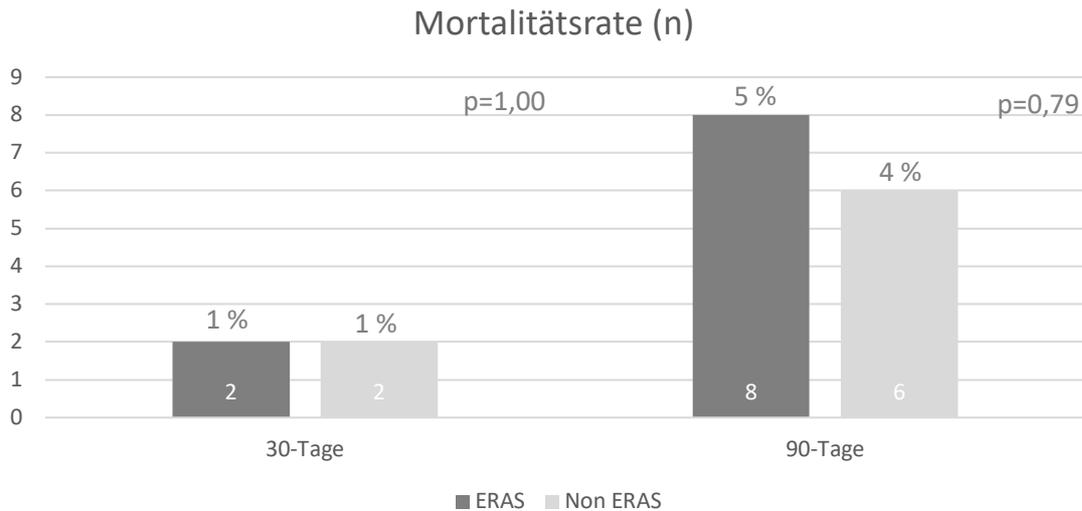
**Abbildung 18: Vergleich der prä- und postoperativen Hb-Werte** (in (g/dl) mit Standardabweichung

Der postoperative Serumkreatininwert des Gesamtkollektivs betrug im Durchschnitt 1,23 mg/dl ( $\pm$  0,60). Bei ERAS-Patienten war ein durchschnittlicher postoperativer Serumkreatininwert von 1,18 mg/dl ( $\pm$  0,44) zu verzeichnen und bei Non-ERAS-Patienten von 1,31 mg/dl ( $\pm$  0,76) ( $p=0,06$ ).

Die Glomeruläre Filtrationsrate betrug postoperativ durchschnittlich 63,2 ml/min ( $\pm$  23,5) im Gesamtkollektiv. In der ERAS-Gruppe betrug die durchschnittliche GFR 63,7 ml/min ( $\pm$  22,4) und 62,6 ml/min ( $\pm$  24,9) in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,68$ ).

### *Mortalität*

Bei der Mortalität zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied: Die 30-Tage-Mortalität belief sich auf insgesamt 4 Patienten (1%), hiervon waren 2 Patienten (1%) aus der ERAS-Gruppe und 2 Patienten (1%) aus der Non-ERAS-Gruppe ( $p=1,00$ ). In der 90-Tage-Mortalitätsrate belief sich die Patientenanzahl auf 14 Patienten (4%) insgesamt, 8 ERAS-Patienten (5%) und 6 Non-ERAS-Patienten (4%), ( $p=0,79$ ) (vgl. Abbildung 19).

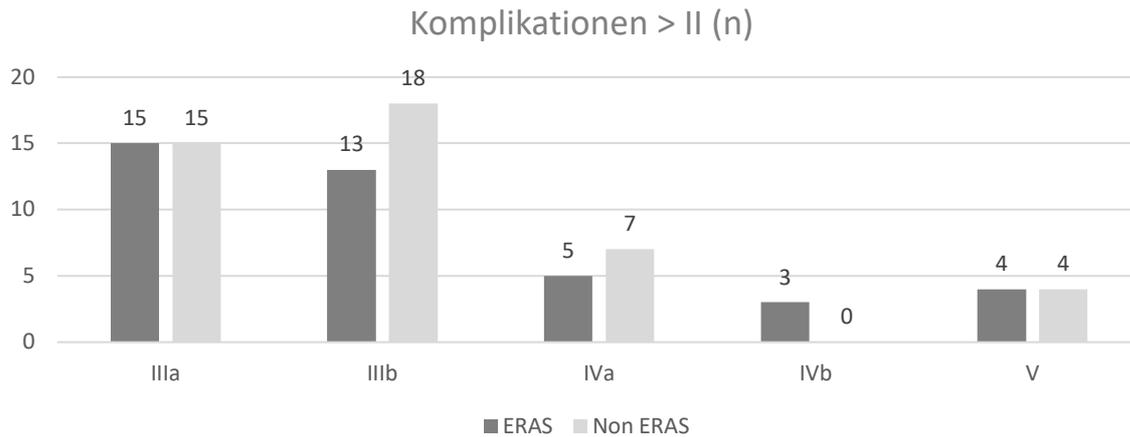


**Abbildung 19: Mortalitätsrate nach 30- und 90-Tagen**

### 3.6.2 Komplikationen

Die Komplikationsrate von Komplikationen >II nach Clavien Dindo<sup>74</sup> zeigte im Allgemeinen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,53$ ), eine detaillierte Darstellung der einzelnen Komplikationen ist in Tabelle 15 aufgeführt.

Insgesamt traten bei 84 Patienten (25%) Komplikationen > II nach der Clavien-Dindo<sup>74</sup> Klassifikation auf. In der ERAS-Gruppe betrug die Komplikationsrate 24% ( $n=40$ ) und in der Non-ERAS-Gruppe 27% ( $n=44$ ). Eine Grad IIIa Komplikation wurde bei insgesamt 30 Patienten (9%) festgestellt, davon bei jeweils 15 ERAS-Patienten (9%) und bei 15 Non-ERAS-Patienten (9%) ( $p=1,00$ ). 31 Patienten (9%) des Gesamtkollektivs erlitten eine Grad IIIb Komplikation, davon waren 13 Patienten (8%) der ERAS-Gruppe und 18 Patienten (11%) der Non-ERAS-Gruppe zugehörig ( $p=0,35$ ). Komplikationen der Clavien Dindo Klassifikation Grad IVa waren bei insgesamt 12 Patienten (4%) zu verzeichnen, die Verteilung der Patienten in ERAS und Non-ERAS war 5 Patienten der ERAS-Gruppe (3%) und 7 Patienten der Non-ERAS-Gruppe (4%) ( $p=0,57$ ). Eine IVb Komplikation trat bei 3 Patienten (1%) in der ERAS-Gruppe auf ( $p=0,25$ ). Insgesamt 8 Patienten (3%) verstarben, entsprechend einer Komplikation Grad V, hiervon waren 4 ERAS-Patienten (2%) und 4 Non-ERAS-Patienten (2%) ( $p=1,00$ ) (vgl. Abbildung 20 und Tabelle 16).



**Abbildung 20: Verteilung der Komplikationen > II nach Clavien Dindo-Klassifikation**

Die insgesamt am Häufigsten aufgetretene Komplikation (nach Clavien-Dindo > II) war die Fasziendehiszenz, welche bei 24 Patienten (7%) im postoperativen Verlauf auftrat. Die Komplikation der Fasziendehiszenz trat in der Non-ERAS-Gruppe bei 17 Patienten (10%) auf und in der ERAS-Gruppe bei 7 Patienten (4%).

Die zweithäufigste Art der Komplikation trat in Form eines zu punktierenden Flüssigkeitsverhaltes auf, hier u.a. im Sinne einer Lymphozele, eines Abzesses, eines Urinoms oder eines Flüssigkeitsverhaltes, und war bei 18 Patienten (5%) des Gesamtkollektivs zu verzeichnen, hiervon waren jeweils 9 Patienten (5%) in der ERAS- und Non-ERAS-Gruppe.

Eine interventionsbedürftige Anastomoseninsuffizienz trat insgesamt bei 9 Patienten (3%) auf, 3-mal (2%) in der ERAS-Gruppe und 6-mal (4%) in der Non-ERAS-Gruppe. Bei 5 Patienten (1%) handelte es sich um eine Darmanastomoseninsuffizienz (ERAS 1 Patient (1%) vs. Non-ERAS 4 Patienten (2%)). 4 Patienten (1%) erlitten eine Anastomoseninsuffizienz der Harnleiter, davon jeweils 2 ERAS- (1%) und 2 Non-ERAS Patienten (1%). In der Non-ERAS-Gruppe führte ein septischer Verlauf infolge der Harnleiter-Anastomoseninsuffizienz in 2 Fällen (1%) und in einem Fall (1%) infolge der Darmanastomoseninsuffizienz zum Tode der Patienten.

Weiter trat vermehrt eine Komplikation in Form der Wundinfektion/-sekretion auf, diese zeigte sich bei insgesamt 12 Patienten (4%), davon 6 ERAS-Patienten (4%) und 6 Non-ERAS-Patienten (4%). Eine ischämische Komplikation mit der Notwendigkeit einer Re-Laparotomie trat bei insgesamt 3 Patienten (1%) auf, bei 2 Patienten (1%) der ERAS-Gruppe und bei einem Patienten (1%) in der Non-ERAS-Gruppe. Bei einem ERAS-Patienten (1%) führte die ischämische Komplikation zu einer Sepsis mit Todesfolge.

Eine Aspiration war bei 2 Patienten (1%) des Gesamtkollektivs zu verzeichnen, jeweils bei einem Patienten (1%) pro Gruppe, wobei diese in der Non-ERAS-Gruppe, aufgrund der Entwicklung eines septischen Schocks bei Aspirationspneumonie, eine Komplikation mit Todesfolge war. Unter einem postoperativen Myokardinfarkt litten insgesamt 5 Patienten (1%), davon waren 2 ERAS-Patienten (1%) und 3 Non-ERAS-Patienten (2%). Bei einem der ERAS-Patienten (1%) führte ein kombinierter kardiogener und septischer Schock infolge des Myokardinfarktes zum Tode. Unter einer Sepsis oder einem septischen Schock litten insgesamt 9 Patienten (3%). 4 Patienten (2%) gehörten zur ERAS-Gruppe und 5 Patienten (3%) zur Non-ERAS-Gruppe. In der ERAS-Gruppe verstarben insgesamt 4 Patienten (2%) an den Folgen eines septischen Verlaufs, welcher teilweise durch andere, oben genannte Komplikationen ausgelöst wurde, in der Non-ERAS-Gruppe waren es ebenfalls 4 Patienten (2%) (vgl.

Tabelle 16).

Als Komplikationen  $\leq$  II zeigten sich eine nosokomiale Pneumonie und thromboembolische Komplikationen als häufigste Komplikationen, ersteres trat bei insgesamt 6 Patienten (2%), davon 2 ERAS-Patienten (1%) und 4 Non-ERAS-Patienten (2%).

**Tabelle 15: Komplikationen**

	<b>Gesamt (n = 339)</b>	<b>ERAS (n = 172)</b>	<b>Non ERAS (n=167)</b>	<b>p-Wert</b>
Komplikationen > II, n (%)	84 (25)	40 (23)	44 (26)	0,53
Komplikationen IIIa, n (%)	30 (9)	15 (9)	15 (9)	1,00
Komplikationen IIIb, n (%)	31 (9)	18 (11)	13 (8)	0,35
Komplikationen IVa, n (%)	12 (4)	5 (3)	7 (4)	0,57
Komplikationen IVb, n (%)	3 (1)	3 (2)	0 (0)	0,25
Komplikationen V, n (%)	8 (2)	4 (2)	4 (2)	1,00
Komplikationen > II:				
- Fasziendehiszenz – operative Fasziennaht, n (%)	24 (7)	7 (4)	17 (10)	-
- Anastomoseninsuffizienz – Re-Laparotomie, n (%)	9 (3)	3 (2)	6 (4)	-
o Darm-Anastomoseninsuffizienz, n (%)	5 (1)	1 (1)	4 (2)	-
o Harnleiter-Anastomoseninsuffizienz, n (%)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	-
- Fistelbildung – Re-Laparotomie, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-

- Dislokation Harnleiterschiene – Replazierung, n (%)	8 (2)	5 (3)	3 (2)	-
- Lymphozele, Abzess, Urinom, Flüssigkeitsverhalt – Drainage/Punktion, n (%)	18 (5)	9 (5)	9 (5)	-
- Nierenektasie, infizierte Harnstauungsniere – PCN-Einlage, n (%)	5 (1)	2 (1)	3 (2)	-
- Wundinfektion, -sekretion – operative Versorgung, n (%)	11 (3)	6 (4)	5 (3)	-
- Ischämische Komplikation – Re-Laparotomie, n (%)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	-
- Perforation – Re-Laparotomie, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-
- Gastrointestinale Blutung – ÖGD, n (%)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	-
- Blutung – Re-Laparotomie, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-
- Akutes Nierenversagen – Dialyse, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	-
- Aspiration – Intubation, ICU <sup>9</sup>	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-
- Lungenarterienembolie – Koronargefäßangiographie, Monitoring und ICU, n (%)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
- Myokardinfarkt – Koronarangiographie ± Stent, n (%)	5 (1)	2 (1)	3 (2)	-
- Herzrhythmusstörungen – Reanimation, ICU, Kardioversion, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-
- Pleuraerguss – Thoraxdrainage, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-
- Mechanischer Ileus – Re-Laparotomie, n (%)	5 (2)	2 (1)	3 (2)	-
- Sepsis, septischer Schock – Monitoring und ICU, n (%)	9 (3)	4 (2)	5 (3)	-
Häufigste Komplikationen ≤ II:				
Thromboembolische Komplikationen, n (%)	3 (1)	0 (0)	3 (2)	-
Pneumonie, n (%)	6 (2)	2 (1)	4 (2)	-

**Tabelle 16: Postoperative Todesfälle (90-Tage post. OP)**

	<b>Gesamt (n = 339)</b>	<b>ERAS (n = 172)</b>	<b>Non ERAS (n=167)</b>	<b>p-Wert</b>
Mortalitätsrate (90-Tage), n (%)	14 (4)	8 (5)	6 (4)	0,79
Todesursache:				
○ Colonischämie mit septischem Schock, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-
○ Aspirationspneumonie mit septischem Schock, n (%)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
○ Myokardinfarkt mit kardiogenem und septischem Schock, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-

<sup>9</sup> ICU - Intensive Care Unit

○ Darm-Anastomoseninsuffizienz mit septischem Schock, n (%)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
○ Harnleiter-Anastomoseninsuffizienz mit septischem Schock, n (%)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	-
○ Peritonitis mit septischem Schock n, (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-
○ Respiratorische Insuffizienz, n (%) *	1 (0)	1 (1)	0 (0)	-
○ Tod infolge Fernmetastasierung, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	-
○ Unbekannte Todesursache, n (%)	4 (1)	3 (2)	1 (1)	-

\* keine weitere Diagnostik und Therapiemaßnahmen gewünscht

### 3.6.3 Wiederaufnahme

Eine detaillierte Darstellung der Wiederaufnahmerate und der zur Aufnahme führenden Komplikationen sind in Tabelle 17 dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Eine stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 Tagen war bei 73 Patienten (22%) des Gesamtkollektivs notwendig. Sie betrug 24% (n=39) in der ERAS-Gruppe und 21% (n=34) in der Non-ERAS-Gruppe (p=0,69). Insgesamt wurden 115 Patienten (35%) innerhalb von 90 Tagen wiederaufgenommen, davon 61 ERAS-Patienten (37%) und 54 Non-ERAS-Patienten (33%) (p=0,64).

Bei 48 Patienten (15%) war eine IIIa-Komplikation nach Clavien Dindo zu verzeichnen, hiervon waren 22 Patienten (13%) der ERAS- und 26 Patienten (16%) der Non-ERAS-Gruppe angehörig (p=0,53). Eine Grad IIIb-Komplikation erlitten insgesamt 28 Patienten (9%), davon 17 ERAS-Patienten (10%) und 11 Non-ERAS-Patienten (7%) (p=0,32). 2 Patienten (1%) erlitten eine Komplikation Grad IVa, jeweils 1 Non-ERAS (1%) und 1 ERAS-Patient (1%). Ein Patient (1%) der Non-ERAS-Gruppe verstarb innerhalb der 30-Tage-Wiederaufnahmezeit an den Folgen von neu aufgetretener Hirnmetastasen (Tabelle 16).

Die häufigste Komplikation > II, die zu einer stationären Wiederaufnahme führte, war die Anastomosenenge, sie war bei insgesamt 21 Patienten (7%) der Wiederaufnahmegrund, davon 14 ERAS-Patienten (9%) und 7 Non-ERAS-Patienten (4%). Am zweithäufigsten führte eine Harnstauungsniere mit der Notwendigkeit einer PCN-Einlage oder Pyelonephritis bei insgesamt 20 Patienten (6%) zu einer Wiederaufnahme. In der ERAS- und Non-ERAS-Gruppe waren jeweils 10 Patienten (6%) betroffen. Weiter führten Komplikationen in Form einer Lymphozele, eines Flüssigkeitsverhaltes oder Abszesses bei insgesamt 14 Patienten (4%) zu einer Wiederaufnahme, hiervon jeweils bei 7 Patienten (4%) in der ERAS- und Non-ERAS-

Gruppe. Bei insgesamt 7 Patienten (2%) traten Wundheilungsstörungen auf, hiervon waren 3 ERAS-Patienten (2%) und 4 Non-ERAS-Patienten (2%). Bei 14 Patienten (4%) des Gesamtkollektivs führte eine Okklusion von Harnleiterschienen mit erforderlicher Wieder- oder Neueinlage, zu einer Wiederaufnahme. In der ERAS-Gruppe trat diese Komplikation bei 4 Patienten (2%) auf und in der Non-ERAS-Gruppe bei 10 Patienten (6%).

Zudem war als Komplikation  $\leq$  II bei insgesamt 34 Patienten (10%) (ERAS: 22 Patienten (13%) und Non-ERAS: 12 Patienten (7%)) ein fieberhafter Harnwegsinfekt oder Urosepsis mit dem Bedarf von antibiotischer Therapie zu verzeichnen.

**Tabelle 17: Wiederaufnahmerate und Komplikationen > II**

	<b>Gesamt (n = 331)</b>	<b>ERAS (n = 168)</b>	<b>Non ERAS (n=163)</b>	<b>p-Wert</b>
30-Tage Wiederaufnahmerate, n (%)	73 (22)	39 (24)	34 (21)	0,69
90-Tage Wiederaufnahmerate, n (%)	115 (35)	61 (37)	54 (33)	0,64
Komplikationen > II bei Wiederaufnahme, n (%)	78 (24)	40 (25)	38 (23)	1,00
Komplikationen IIIa bei Wiederaufnahme, n (%)	48 (15)	22 (13)	26 (16)	0,53
Komplikationen IIIb bei Wiederaufnahme, n (%)	28 (9)	17 (10)	11 (7)	0,32
Komplikationen IVa bei Wiederaufnahme, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1,00
Komplikationen IVb bei Wiederaufnahme, n (%)	0 (0)			-
Komplikationen V bei Wiederaufnahme, n (%)	0 (0)			-
- Anastomosenenge – Anastomoseninzision, Cystoskopie, n (%)	21 (7)	14 (9)	7 (4)	-
- Anastomoseninsuffizienz – Re-Laparotomie, n (%)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
- Pouchnippelstenose – Inzision, n (%)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	-
- Stomainsuffizienz	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
- Wundheilungsstörung	7 (2)	3 (2)	4 (2)	-
- Faszien dehiscenz – operativer Faszienverschluss, n (%)	2 (1)	2(1)	0 (0)	-
- Harnstauungsniere, Pyelonephritis – PCN-Einlage, n (%)	20 (6)	10 (6)	10 (6)	-
- Okklusion Harnleiterschienen – MJ Einlage, n (%)	14 (4)	4 (2)	10 (6)	-
- Leisten-, Nabel- oder Parastomalehernie, n (%)	3 (1)	1 (1)	2 (1)	-
- Harnverhalt, Abflussstörung – MJ-Einlage, n (%)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	-
- Gastrointestinale Blutung – ÖGD, Koloskopie, n (%)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	-
- Lymphozele, Flüssigkeitsverhalt, Abzess – Drainage	14 (4)	7 (4)	7 (4)	-

Akutes postrenales Nierenversagen, n (%)	6 (2)	1 (1)	5 (3)	-
Fieberhafter Harnwegsinfekt, Urosepsis, n (%)	34 (10)	22 (13)	12 (7)	-

### 3.7 Logistische Regressionsanalyse für die Komplikations- und die 30-Tage Wiederaufnahmerate

In Tabelle 18 ist eine detaillierte Übersicht über den Einfluss verschiedener Variablen auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen > II nach Clavien Dindo<sup>74</sup> dargestellt. Hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ERAS vs. Non-ERAS ( $p=0,24$ ), dem Alter ( $p=0,30$ ), dem präklinischem Tumorstadium ( $p=0,69$ ), der Operationszeit ( $p=0,42$ ) und der Art der Harnableitung ( $p=0,15$ ), konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Komplikationsentwicklung gezeigt werden.

Eine signifikante Wahrscheinlichkeitserhöhung für die Entwicklung einer Komplikation > II konnte bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,03$ ), einem erhöhten Blutverlust von > 600ml ( $p=0,004$ ) und dem ACCI  $\geq 5$  ( $p=0,04$ ) festgestellt werden. Ein hoher BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Komplikation (> II) um den Faktor 2,05 (OR), (95% KI: 1,09-3,85). Bei einem hohen Blutverlust (> 600 ml) war die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Komplikation (> II) um den Faktor 2,46 (OR) erhöht, (95% KI: 1,33-4,56). Ein ACCI  $\geq 5$  erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Komplikation (>II) um den Faktor 3,08 (OR), (95% KI: 1,44-6,60).

**Tabelle 18: Multivariate logistische Regressionsanalyse für die Komplikationen > II (nach Clavien Dindo<sup>74</sup>), n = 297**

Variable	Koeffizient	Standard-Fehler	Wald X <sup>2</sup>	p-Wert	Odds-Ratio	95% KI
Achsenabschnitt	- 0,57	0,35				
Non-ERAS vs. ERAS	- 0,17	0,15	1,37	0,24	1,42	0,79 – 2,54
Alter						
(> 69 Jahre vs. $\leq 69$ Jahre)	- 0,18	0,17	1,10	0,29	1,43	0,73 – 2,80
BMI ( $\geq 30$ vs. < 30 kg/m <sup>2</sup> )	- 0,36	0,16	4,97	0,03*	2,05	1,09 - 3,85
ACCI ( $\geq 5$ vs. < 5)	- 0,56	0,19	8,41	0,04*	3,08	1,44 – 6,60
Präklinisches T-Stadium						
(T3, T4 vs. T2, T1, Tis, Ta)	- 0,13	0,33	0,16	0,69	1,30	0,36 – 4,78
OP-Zeit						
(> 226 min vs. $\leq 226$ min)	- 0,13	0,16	0,65	0,42	1,29	0,69 – 2,43
Blutverlust	- 0,45	0,16	8,22	0,004*	2,46	1,33 – 4,56

(&gt; 600 ml vs. ≤ 600ml)

Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	- 0,25	0,17	1,99	0,15	1,64	0,83 – 3,24
--	--------	------	------	------	------	-------------

\* zeigt eine signifikante Korrelation

Der Einfluss der verschiedenen Variablen: ERAS vs. Non-ERAS, Alter, BMI, ACCI, postoperatives Tumorstadium, Transfusionsgabe, postoperative Komplikationen > II nach Clavien Dindo<sup>74</sup> und Art der Harnableitung, auf die Notwendigkeit einer stationären Wiederaufnahme innerhalb von 30-Tagen nach Entlassung, ist in Tabelle 19 detailliert dargestellt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ERAS vs. Non-ERAS ( $p=0,40$ ), dem Alter > 69 Jahre ( $p=0,17$ ), dem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,42$ ), dem postoperativem Tumorstadium ( $p=0,14$ ), der Transfusionsrate ( $p=0,15$ ), dem ACCI von  $\geq 5$  ( $p=0,98$ ) und der Entwicklung von schweren postoperativen Komplikationen ( $p=0,88$ ) mit der Notwendigkeit einer Wiederaufnahme (30-Tage) gezeigt werden.

Es konnte jedoch eine signifikante Wahrscheinlichkeitserhöhung für die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung, bei dem Vorhandensein einer kontinenten Harnableitungsform ( $p=0,008$ ) gezeigt werden. Das Vorhandensein einer kontinenten Harnableitung erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Wiederaufnahme (30-Tage) um den Faktor 2,34 (OR), (95% KI: 1,24-4,46).

**Tabelle 19: Multivariate logistische Regressionsanalyse für die Wiederaufnahme (30-Tage), n = 316**

Variable	Koeffizient	Standart-Fehler	Wald X <sup>2</sup>	p-Wert	Odds-Ratio	95% KI
Achsenabschnitt	- 1,03	0,21				
Non-ERAS vs. ERAS	0,12	0,14	0,69	0,41	0,79	0,46 – 1,37
Alter						
(> 69 Jahre vs. ≤ 69 Jahre)	- 0,22	0,16	1,85	0,17	1,54	0,83 – 2,86
BMI ( $\geq 30$ vs. < 30 kg/m <sup>2</sup> )	- 0,13	0,16	0,66	0,43	1,30	0,69 – 2,44
ACCI ( $\geq 5$ vs. < 5)	- 0,01	0,21	0,00	0,97	0,99	0,44 – 2,22
Postop. T-Stadium (T3, T4 vs. T2, T1, Tis, Ta)	- 0,21	0,14	2,16	0,14	1,52	0,87 – 2,66
Transfusion (ja vs. nein)	- 0,21	0,15	2,10	0,15	1,53	0,86 – 2,73
Postop. Komplikationen > II (nach CD)	- 0,03	0,16	0,02	0,88	1,05	0,55 – 2,00
Harnableitung (kontinent vs. inkontinent)	- 0,42	0,16	6,80	0,008*	2,35	1,24 – 4,46

\* zeigt eine signifikante Korrelation

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Überblick

In dieser Studie wurde die Implementierung des neuen Mannheimer-ERAS-Protokolls für die radikale Zystektomie anhand einer prospektiven Kohorte im Vergleich zu einer historischen Kohorte unter dem bisherigen postoperativen Standard (Non-ERAS) evaluiert. Es konnte im Allgemeinen kein signifikanter Unterschied unter ERAS im Vergleich zur Non-ERAS Gruppe gezeigt werden. Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf den Outcomeparametern der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Komplikations- und Wiederaufnahmerate, der Transfusionsrate und Rückkehr der Darmfunktion.

Enhanced recovery after surgery Protokolle haben seit ihrer Einführung insbesondere in der kolorektalen Chirurgie einer Vielzahl von Patienten ein verbessertes postoperatives Outcome gebracht. In der urologischen Chirurgie haben sich ERAS-Programme ebenfalls bewährt und die Implementierung von standardisierten, multidisziplinären ERAS-Protokollen wird heutzutage insbesondere bei der radikalen Zystektomie zunehmend verwendet.<sup>141</sup>

Das ERAS-Protokoll dieser Studie hat sich für die prospektive Kohorte weitestgehend an den Empfehlungen der ERAS®-Society orientiert, es gilt jedoch zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Studie viele Elemente aus den ERAS-Empfehlungen bereits in der Standardversorgung der historischen Kohorte integriert waren. Hierzu zählen der Verzicht auf präoperatives Fasten und langwirksame Sedierungsmedikation, die Thrombose Prophylaxe, die Anwendung von epiduraler Analgesie, der Verzicht auf Routinedrainagen, die Antibiotikaprophylaxe, wobei bei der historischen Kohorte keine Wiederholung der antibiotischen Prophylaxe erfolgte, das perioperative Flüssigkeitsmanagement, die Aufrechterhaltung der Normothermie, die Verwendung von transurethralen Stents und Kathetern, die Ileus Prophylaxe in Form von Magnesium Gabe und bei Bedarf auch Gabe von Metoclopramid und Neostigmin, die PONV-Prävention, die opiatfreie, postoperative Analgesie und die frühe postoperative Mobilisation (siehe Tabelle 10). Die Hauptunterschiede zwischen den beiden Protokollen bestehen im präoperativen „Carbohydrate Loading“, in der balancierten Anästhesie, der frühen oralen Nahrungsaufnahme, in dem Kauen von zuckerfreiem

Kaugummi und der standardmäßigen Gabe von Pantozol und Metoclopramid zur Ileus Prophylaxe und der Stomaberatung (siehe 4.2.).

Gemessen anhand der im Ergebnisteil dargestellten Faktoren, schienen die zwei Patientengruppen, ERAS und Non-ERAS, gut übereinzustimmen, was eine aussagekräftige Vergleichbarkeit schaffte.

Eine Variable zeigten jedoch einen signifikanten Unterschied. Das postoperative T-Stadium im onkologischen Outcome, hier war ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T3, T4 oder T4/N+) signifikant öfter in der Non-ERAS-Gruppe vorhanden (ERAS-Gruppe: 34%, n=58 vs. 46%, n=76; p=0.03), siehe Tabelle 13.

Bei der Verwendung eines ERAS-Programmes für die radikale Zystektomie gilt jedoch zu beachten, dass die meisten Effekte von ERAS bislang noch nicht randomisiert für die radikale Zystektomie nachgewiesen sind. Durch die Heterogenität der Studien in Bezug auf die Patientenpopulation, die eingesetzten ERAS-Items und den jeweiligen chirurgischen Ansatz, ist die aktuelle Literatur in ihrer Evidenz und Vergleichbarkeit stark eingeschränkt. Die aktuellen Studien zeigen eine sehr hohe Variabilität in den eingesetzten ERAS-Protokollen, vor allem in Bezug auf Anzahl und Umsetzung der einzelnen ERAS-Elemente. Zum einen sind die Empfehlungen der ERAS®-Society sehr allgemein gehalten. Zum anderen basieren die von Cerantola et al.<sup>141</sup> beschriebenen ERAS-Items für die radikale Zystektomie teils auf keinem oder nur einem geringen Evidenz-Level in Bezug auf die Wirksamkeit beim Einsatz in der radikalen Zystektomie, viele wurden bisher nur in Studien der kolorektalen Chirurgie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit geprüft. Hierdurch erschwert sich die Entscheidung, welche ERAS-Elemente im Einzelnen in der klinischen Praxis als erfolgreich angesehen werden können und somit in das jeweilige ERAS-Protokoll der Kliniken implementiert werden.

#### 4.2 Perioperatives Outcome

Es wurde angenommen, dass durch die Einführung eines ERAS-Protokolls und die Anwendung der ERAS-Kernelemente das perioperative Outcome signifikant verbessert werden kann. Bisherige Studien konnten insbesondere durch die ERAS-Kernelemente einer frühen Mobilisation und einer frühen oralen Nahrungsaufnahme eine potentiell geringe Krankenhausaufenthaltsdauer aufzeigen.<sup>112</sup> Auch in dem alten Protokoll unserer Studie waren diese beiden ERAS-Kernelemente schon Standard, sie wurden jedoch durch die Einführung des ERAS-Protokolls noch optimiert und werden

nun nach einem festen Schema durchgeführt, insbesondere bei der frühen oralen Nahrungsaufnahme wird schon ab dem 1. POD Schonkost angeboten und auf eine ausschließliche Gabe von flüssiger Kost verzichtet. Ein weiteres ERAS-Element, welches eine Verbesserung des perioperativen Outcome gebracht hat, ist das Kauen von zuckerfreiem Kaugummi. Durch seinen Einsatz hat es eine signifikant schnellere Rückkehr der Darmaktivität bewirken können<sup>85, 169</sup> und wurde daher auch in unserer Studie als neues ERAS-Element zur Vermeidung des postoperativen Ileus eingesetzt. Im alten Protokoll erfolgte lediglich die Gabe von Magnesium als fester Standard zur Ileus-Prophylaxe, im neuen ERAS-Protokoll wurde zusätzlich zum Kaugummi auch die Gabe von Pantozol und Metoclopramid als fester Standard integriert, eine nähere Beschreibung der Ileus-Prophylaxe erfolgt im weiteren Verlauf. Weiter wurde im neuen ERAS-Protokoll unserer Studie besonderen Wert auf das „Carbohydrate Loading“ gelegt, dieses wurde nach dem alten Standard unserer Studie nicht regelhaft durchgeführt. Da es aber in bisherigen randomisiert-kontrollierten Studien in der kolorektalen Chirurgie vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf eine verbesserte postoperative Erholung und frühe Entlassung gezeigt hat<sup>170</sup>, ist es nun auch regelhafter Bestandteil des neuen Protokolls, auch wenn das Outcome und die tatsächlichen Auswirkungen insbesondere auf die Krankenhausaufenthaltsdauer teils schwer messbar sind, wie im weiteren Verlauf in Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer erläutert wird. In Zukunft könnte dazu auch noch eine Messung des Blutzuckerprofil der Patienten als weiterer Standard in das Protokoll integriert werden, um Komplikationen wie Hyperglykämien noch besser vorzubeugen. Weitere ERAS-Kernelemente, wie eine balancierte Anästhesie, eine epidurale Analgesie, der Verzicht auf präoperatives Fasten, die Thromboseprophylaxe, ein balancierter Flüssigkeitshaushalt und der Verzicht von Opiaten in der Analgesie haben ebenfalls gute Ergebnisse in Bezug auf das perioperative Outcome erzielt<sup>112, 113, 124, 125</sup> und waren daher, mit Ausnahme der balancierten Anästhesie, bereits im alten Protokoll als Standard integriert. Die ausführliche Stomaberatung wurde als neues ERAS-Item in der prospektiven Kohorte angewandt, da das Stoma als unabhängiger Risikofaktor für eine verzögerte Entlassung gilt und eine umfassende Patientenaufklärung sich daher positiv auf die Krankenhausaufenthaltsdauer auszuwirken scheint<sup>171</sup>. Die tatsächlichen Auswirkungen auf die Krankenhausaufenthaltsdauer sind jedoch nur „patient-reported“ messbar und es wurde daher im Outcome dieser Studie nicht berücksichtigt.

Da im alten Protokoll somit schon überwiegend ERAS-Elemente eingesetzt wurden und das neue ERAS-Protokoll neben den aufgeführten einzelnen neuen Elementen lediglich Optimierungen des bereits recht guten Standards gebracht hat, konnten in unserer Studie keine signifikante Verbesserung des perioperativen Outcomes durch das neue ERAS-Protokoll gemessen werden.

Bisherige Studien unter ERAS-Programmen berichteten über eine Entlassung der Patienten nach 6-8 Tagen<sup>153, 172</sup>. Aktuelle Metanalysen sowie einige randomisiert-kontrollierte Studien bestätigen die obige Hypothese ebenfalls und zeigten eine signifikante Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer um 2-5 Tage<sup>143-145, 153, 173</sup>. In unserer Studie zeigte die Krankenhausaufenthaltsdauer unter ERAS keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Standardversorgung (Non-ERAS), sie betrug mit ERAS im Mittel 18,7 Tage und ohne 19,2 Tage. Diese Unstimmigkeit im Vergleich mit der aktuellen Literatur ist jedoch mutmaßlich auf die Unterschiede der nationalen Gesundheitssysteme zurückzuführen und nicht auf die durch ERAS bedingte Patientenversorgung. Zur Erläuterung hier ein Vergleich verschiedener Länder: innerhalb von Canada zeigten Frees et al.<sup>153</sup> eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von 6,1 Tagen, in Großbritannien betrug sie 8 Tage<sup>160</sup> und in Italien 14,3 Tage<sup>174</sup> unter ERAS. In Deutschland erfordert eine frühzeitige Entlassung eine umfassende ambulante Gesundheitsbetreuung, um die Überbrückung bis zur Rehabilitationseinrichtung zu gewährleisten. Da die Kosten für einen längeren Krankenhausaufenthalt im deutschen Gesundheitssystem von den Krankenkassen finanziert werden, ermöglicht dieses den Patienten einen direkten Wechsel in eine Rehabilitationseinrichtung, ohne dass diese vorher nach Hause entlassen werden müssen. Viele Patienten bevorzugen von dieser Möglichkeit Gebrauch zu machen, was dann, unabhängig von Programmen wie ERAS, eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer bedingt. Im Gegensatz dazu wird beispielsweise in Großbritannien die reine Gesundheitspflege in den Krankenhäusern nicht vergütet, weshalb die Patienten so früh, wie es die ärztliche Verantwortung zulässt, entlassen werden, was generell zu einer kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer führt. Vergleicht man daher unsere Ergebnisse mit einer ebenfalls in Deutschland durchgeführten Studie, zeigt sich mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer von 18 Tagen<sup>149</sup> sowohl mit als auch ohne ERAS Programm, ein vergleichbares Ergebnis. Dieses unterstützt den Standpunkt, dass der Entlassungszeitpunkt, neben dem Stand der Rehabilitation des Patienten, ebenso gut

das Gesundheitssystem widerspiegelt kann und sich daher die Auswirkungen des ERAS-Protokolls bisher nicht in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes dieser Studie zeigen konnten. Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher massiv für die Länge der Krankenhausaufenthaltsdauer in unserer Studie als verantwortlich angesehen wird, ist der Zeitpunkt der Entfernung der Harnleiterschienen und der Zeitpunkt des Zystogramms. Eine frühzeitige Entfernung von Drainagen o.ä. (1.-2. POD) ist in den ERAS-Protokollen der kolorektalen Chirurgie eines der Kernelemente<sup>140</sup>. Für die radikale Zystektomie kann dieses jedoch keinesfalls so angewendet werden. Denn nach einer radikalen Zystektomie ist die Gefahr einer möglichen Frühkomplikation beispielsweise in Form einer Harnextravasation durch eine Anastomoseninsuffizienz oder Reservoirleckage gegeben. Diese frühen, postoperativen Komplikationen können wiederum durch ein perioperatives Stenting in Form einer Harnableitungsschiene signifikant verringert werden.<sup>175</sup> Die ERAS®-Society empfiehlt eine Verweildauer mindestens bis zum 5. POD<sup>141</sup>, in unserer Studie werden die Harnleiterschienen aufgrund der bisherigen Erfahrungen am 10. POD entfernt und der Dauerkatheter nach Zystogramm frühestens am 14. POD, bei Anlage einer Neoblase bzw. bei Anlage eines Pouches, am 21. POD, wodurch eine frühe Entlassung stark limitiert wird. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist also in unserer Studie nicht in erster Linie von der postoperativen Erholung des Patienten, welche vermutlich durch ERAS verbessert werden könnte, abhängig, sondern wird maßgeblich durch die Entfernung der Harnleiterschienen und den Zeitpunkt des Zystogramms terminiert. Eine Verkürzung der Liegedauer der Harnleiterschienen sowie des Katheters bei Neoblase und Pouch, ist hierbei sicherlich ein Ansatz, der die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzen kann, möglicherweise aber mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.

Die Wirksamkeit von ERAS-Programmen in Bezug auf die Komplikationsrate bei der radikalen Zystektomie ist umstritten. Einerseits zeigen große Meta-Analysen eine Senkung der allgemeinen Komplikationsrate zum Vorteil von ERAS<sup>143, 144</sup>, allerdings mit der relevanten Einschränkung, dass dies nur in nicht-randomisiert-prospektiven Studien signifikant war.<sup>143</sup> Andererseits konnten randomisiert-kontrollierte Studien<sup>153, 154</sup>, ebenso wie unsere Studie, keinen Unterschied unter ERAS in Bezug auf die allgemeine Komplikationsrate zeigen. Die Tatsache, dass einige ERAS-Elemente bereits in dem perioperativen Standard vor Einführung des ERAS Protokolls integriert waren, könnte als mögliche Erklärung dienen, weshalb durch ERAS kein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate gezeigt werden konnte. Dieses war

beispielsweise auch in der randomisiert-kontrollierten Studie von Frees et al.<sup>153</sup> der Fall. In der Meta-Analyse von Tyson et al.<sup>144</sup>, die eine Senkung der Komplikationsrate zeigen konnte, ist die größte Variation zwischen ERAS und der Standardversorgung in den leichten Komplikationen ( $\leq$  II) zu verzeichnen. Unterteilt man die Komplikationen in leichte ( $\leq$  II) und schwere ( $\geq$  III) nach der Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>74</sup>, so zeigte sich in einer Studie von Xiao et al.<sup>145</sup> weder bei den leichten noch bei den schweren Komplikationen ein Unterschied durch die Einsetzung eines ERAS-Protokolls. Dieses konnten wir in unserer Studie bestätigen, es konnte ebenfalls kein Unterschied der allgemeinen Komplikationsrate und auch keine Verbesserung der schweren Komplikationen ( $\geq$  III), festgestellt werden. Blickt man auf die Komplikationen als Einzelnes, konnten in bisherigen Studien durch ERAS-Programme eine geringere Rate an postoperativem Ileus, kardiovaskulären Komplikationen und dem Auftreten von Wundheilungsstörung und Thrombosen beobachtet werden<sup>145, 155</sup>, dieses konnte unsere Studie jedoch nicht bestätigen. Insgesamt kann man sagen, dass auch wenn einige Studien durchaus positive Auswirkungen von ERAS in Bezug auf die Komplikationsrate gezeigt haben<sup>144, 150, 152, 161</sup>, der Trend in vielen anderen und vor allem randomisiert-kontrollierten Studien, eher zu einem nicht signifikantem Unterschied tendiert<sup>139, 145, 151, 153, 154</sup>. Auch in unserer multivariaten Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der ERAS und Non-ERAS Gruppe im Einfluss auf die Entwicklung einer schweren Komplikation ( $>$ II) festgestellt werden, ebenso wie die Art der Harnableitung (inkontinent vs. kontinent) oder das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss zeigen konnten. Dieses Ergebnis bestätigt auch die randomisiert-kontrollierte Studie von Lin et. al.<sup>154</sup>. Es bleibt daher unklar, inwieweit sich das ERAS-Protokoll auf eine Verbesserung der Komplikationsrate auswirkt. Schaut man jedoch auf den Einfluss einzelner Faktoren, welche die Entwicklung von schweren Komplikationen ( $>$ II) begünstigen können, zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse bei einem erhöhten BMI ( $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), ( $p=0,03$ ), bei einem erhöhten Blutverlust ( $>$  600ml), ( $p=0,004$ ) und bei einem ACCI von  $\geq$  5 ( $p=0,004$ ) eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von schweren Komplikationen ( $>$ II). Auch andere Studien konnten ein signifikantes Korrelat zwischen dem ACCI und der Komplikationsrate nach radikaler Zystektomie zeigen.<sup>176</sup> Es lässt sich daraus schließen, dass präoperative Komorbidität ein höheres Risiko für eine schwere Komplikationsentwicklung nach radikaler Zystektomie birgt, zu

dessen Risikomodifikation zukünftig der altersjustierte Charlson-Comorbidity-Index als Prädiktor für die Entwicklung von Komplikationen (>II) eingesetzt werden könnte.

In Bezug auf den ungünstigen Einfluss einer Adipositas, gemessen in einem erhöhtem BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), auf die Komplikationsrate, gibt es einige Studien, die dieses ebenso wie unsere Studie nachgewiesen haben.<sup>177, 178</sup> Andere Studien haben jedoch paradoxerweise sogar einen positiven Effekt von Adipositas in Bezug auf postoperative Komplikationen beschrieben.<sup>179</sup> Ein Grund für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnte die geringe Spezifität des BMI als Maß für Adipositas sein, da dieser nicht die tatsächliche Körperzusammensetzung widerspiegelt und zudem Faktoren wie beispielsweise eine Hypoalbuminämie, welche auch Einfluss auf postoperative Komplikationen haben können<sup>177, 178</sup>, nicht berücksichtigt wurden.

Dass ein erhöhter Blutverlust als Faktor für die Entwicklung schwerer Komplikationen angesehen werden kann, zeigt beispielsweise auch Shabsigh et. al.<sup>138</sup> in seiner multivariaten Regressionsanalyse. Um einem erhöhten intraoperativen Blutverlust entgegen zu wirken, wurde in unserem ERAS-Protokoll das perioperative Flüssigkeitsmanagement in Form einer restriktiven Flüssigkeitssubstitution, kombiniert mit der kontinuierlichen Gabe von Noradrenalin angewandt, da dieses den intraoperativen Blutverlust signifikant senken kann<sup>180</sup> und somit auch einer potentiellen Komplikationsentwicklung entgegen wirkt.

Die frühe Wiederherstellung der Darmaktivität ist ein wichtiger Faktor für eine schnelle postoperative Erholung und kann auch die Krankenhausaufenthaltsdauer entscheidend limitieren<sup>113</sup>. In der aktuellen Literatur sind die Ergebnisse zur Darmwiederherstellung jedoch widersprüchlich, einige Studien konnten eine signifikant frühere Darmaktivität durch die Implementierung eines ERAS-Protokolls zeigen<sup>150, 151, 153, 161, 173, 181</sup>, andere fanden keinen Unterschied<sup>139, 149, 182, 183</sup>. In Meta-Analysen<sup>143, 145</sup> konnte im Allgemeinen eine frühere Rückkehr der Darmfunktion durch ERAS verzeichnet werden, allerdings ist die Evidenz aufgrund eines heterogenen Signifikanzlevels der einzelnen Studien gering. Zu beachten gilt außerdem, dass die Rückkehr der Darmaktivität in den Studien durch unterschiedliche Parameter erfasst wurde, verwendet wurde die Zeit bis zum ersten Flatus<sup>150, 152, 173, 181</sup>, zum ersten postoperativen Stuhlgang<sup>151, 158</sup> und die Zeit bis zu den ersten postoperativem Darmgeräuschen<sup>156</sup>. Dieses erschwert zusätzlich die Vergleichbarkeit unter den Studien. In unserer Studie erfolgte die Beurteilung anhand des ersten postoperativen Stuhlgangs aufgrund der einfachsten Objektivierbarkeit des Endpunktes, wobei sich

hier kein signifikanter Unterschied zwischen der ERAS und Non-ERAS-Gruppe zeigte ( $p=0,63$ ), die Dauer betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 3,3 Tage. Betrachtet man die Studien, die eine frühere Darmtätigkeit nach Einführung eines ERAS-Protokolls nachweisen konnten, so fällt in der Betrachtung der Zeit bis zum 1. Stuhlgang auf, dass unsere Dauer bis zum ersten Stuhlgang von durchschnittlich 3,3 Tagen, im Vergleich zu beispielsweise 4,3 Tagen (Frees et al.<sup>153</sup>), 6,1 Tagen (Mukhtar et al.<sup>181</sup>) oder 3,6 Tagen (Palumbo et al.<sup>174</sup>), bereits vor Einführung des ERAS-Protokolls vergleichsweise niedrig war. Hier zeigt sich, dass bereits vor Einführung des ERAS-Protokolls ein Schwerpunkt der perioperativen Versorgung auf der postoperativen Darmtätigkeit lag. Ein enges Monitoring, ebenso wie eine frühe Mobilisation und medikamentöse Darmstimulation waren bereits in der Non-ERAS-Gruppe verwendet worden. Ein additiver Effekt durch postoperatives Kaugummi kauen konnte allerdings – entgegen den Erwartungen aufgrund randomisiert kontrollierter Studien – nicht gezeigt werden. Hier ist fehlende Patientencompliance als eine mögliche Ursache zu diskutieren, insbesondere im Hinblick auf die Altersstruktur der Kohorte.

Das Ziel, eine möglichst rasche Rückkehr der Darmmotilität zu erreichen, ist auch im Hinblick auf die Ileus Prävention ein wichtiger Faktor. Da der postoperative Ileus eine der häufigsten Komplikationen nach radikaler Zystektomie ist und die postoperative Versorgung massiv erschweren kann, sollte dessen Prävention besonderes Augenmerk zugesprochen werden. Doch nur wenige präventive Maßnahmen, die sich positiv auf einen postoperativen Ileus auswirken, sind auch gleichzeitig evidenzbasiert, wodurch eine einheitliche Empfehlung an präventiven Maßnahmen für die klinische Praxis erheblich erschwert wird. Insbesondere, da auch die Empfehlungen der ERAS®-Society<sup>141</sup> sehr allgemein gehalten wurden und so der Handlungsspielraum groß ist. Verdeutlicht wird dieses daran, dass sich jede Studie auf den Einsatz unterschiedliche ERAS-Elemente in Bezug auf die Prävention des postoperativen Ileus konzentriert. So untersuchten einige Studien in Bezug auf eine frühe Darmrückkehr bzw. Prävention des postoperativen Ileus nur den Einfluss von Kaugummikauen<sup>169</sup>, während andere Studien auch pharmazeutische Mittel wie Neostigmin, Metoclopramid oder Alvimopan einsetzen<sup>143, 184</sup>. Von den genannten präventiven Maßnahmen scheinen sich jedoch lediglich das Kauen von Kaugummi<sup>85</sup> und eine frühe Mobilisation positiv auf einen postoperativen Ileus auszuwirken und sind zudem evidenzbasiert. Im Gegensatz dazu sind pharmazeutische Mittel wie

Metoclopramid<sup>80</sup>, Neostigmin<sup>82</sup> nicht evidenzbasiert, werden aber aufgrund ihrer positiven Erfahrung in der klinischen Praxis<sup>143</sup> und teils antiemetischen Wirkung trotzdem zur Ileus Prävention eingesetzt. Auch Alvimopan findet seine Verwendung in der Ileus Prävention und ist bisher unter den pharmazeutischen Mitteln das einzige Mittel, bei dem eine Wirksamkeit in Zusammenhang mit der radikalen Zystektomie in veröffentlichten Studien nachgewiesen werden konnte<sup>184</sup>. Da Alvimopan in Deutschland aber aktuell nicht zugelassen ist, wurden in unserem Protokoll neben Kaugummikaugen und oraler Magnesiumgabe lediglich Neostigmin und Metoclopramid als pharmazeutische Mittel aufgenommen.

Unter Berücksichtigung all der genannten Faktoren konnte durch ERAS in unserer Studie zwar keine direkte Verbesserung der Darmaktivität gezeigt werden, im Vergleich mit anderen Studien liegt die postoperative Dauer von ca. 3 Tagen bis zur Rückkehr der Darmaktivität jedoch bei einem guten Wert.

Im Punkto Mortalitätsrate konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen der ERAS- und der Non-ERAS-Gruppe aufweisen. Dieses stimmt mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur überein<sup>144, 145, 160</sup> und unterstützt die These, dass ERAS in der radikalen Zystektomie die Mortalitätsrate nicht relevant beeinflusst. Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass die absolute Zahl an Todesfällen in den Studien bei einer Mortalitätsrate von bis 5% gering war und für die gängigen statistischen Tests nicht ausreichend. Ein möglicher Effekt auf die Mortalität ist daher vermutlich nur über multizentrische Studien oder entsprechende Meta-Analysen nachzuweisen.

Die Wiederaufnahmerate zeigte durch die Einführung des ERAS-Programms keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Standardversorgung, auch die Komplikationen als Grund für die Wiederaufnahme unterschieden sich nicht. Dieses war zu erwarten und deckt sich mit den Beobachtungen vorheriger Studien<sup>150, 152, 153, 172, 185</sup>, die ebenfalls keinen Unterschied zeigen konnten. Auch wenn in einzelnen Studien<sup>151, 160, 161, 186</sup> durchaus eine verringerte Wiederaufnahme beobachtet werden konnte, decken sich die Ergebnisse der großen Meta-Analysen<sup>143-145</sup> mit unserer Beobachtung, dass ERAS zu keiner Veränderung der Wiederaufnahmerate führt.

Auch unsere multivariate Regressionsanalyse bestätigt, dass die Unterscheidung zwischen ERAS und Non ERAS, ebenso wie die Komplikationsrate, keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage Wiederaufnahmerate zu haben scheint.

Altobelli et. al.<sup>187</sup> identifizierte Fieber in Kombination mit einer Dehydratation und (Harnwegs-)Infektionen als häufigsten Gründe für eine Wiederaufnahme, auch in

unserer Studie war ein fieberhafter Harnwegsinfekt mit 10% die häufigste Komplikation (<II) bei einer Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen. Es stellt sich daher die Frage, welche Faktoren einen Einfluss auf die Wiederaufnahmerate haben könnten. Unsere Studie konnte in der multivariaten Regressionsanalyse bei der Verwendung einer kontinenten Harnableitungsform ( $p=0,008$ ) eine signifikante Wahrscheinlichkeitserhöhung der 30 Tage Wiederaufnahmerate zeigen.

Die Assoziation zwischen einer kontinenten Harnableitungsform und einem erhöhtem Wiederaufnahmerisiko wurde auch in einer Studie von Lorentz et.al.<sup>188</sup> bestätigt. Eine mögliche Erklärung ist das höhere Risiko von postoperativen Harnverhalten und Harnwegsinfektionen bei dem Einsatz von kontinenten Harnableitungsformen wie beispielsweise der Neoblase im Vergleich zu den inkontinenten Arten der Harnableitung wie dem Ileum-Conduit,<sup>49</sup> welche eine Wiederaufnahme notwendig machen können. Durch das höhere Risiko einer Restharnbildung bei kontinenten Harnableitungsarten, bedingt durch die längere Verweildauer des Urins im Darm-Reservoir, werden bakterielle Besiedlungen begünstigt und damit das Risiko von Harnwegsinfektionen.<sup>34, 35</sup> Zudem sind auch Compliance Probleme als Ursache für eine erhöhte Wiederaufnahmerate bei kontinenten Harnableitungsarten denkbar, da insbesondere bei der Komplikation eines Harnverhaltes ggf. ein Selbstkatheterismus notwendig werden kann, welches eine hohe Patienten-Compliance erfordert. Interessanterweise zeigt sich in unserer multivariaten Regressionsanalyse jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Harnableitung und der Entwicklung von schweren postoperativen Komplikationen (>II). Es lässt sich also schließen, dass die kontinente Art der Harnableitung zwar die Wiederaufnahmerate erhöhen kann, aber offensichtlich nicht das Risiko einer schweren postoperativen Komplikation.

In einigen, bisher wenigen, früheren Studien, welche ebenso wie wir ein ERAS-Protokoll und eine restriktive Flüssigkeitsstrategie verfolgten, konnte eine Abnahme der Transfusionsrate gezeigt werden<sup>160, 161, 180</sup>. Der Blutverlust war in diesen Studien signifikant geringer, was man als Erklärung für die Abnahme der Transfusionsrate ansehen kann. In unserer Studie gab es im Vergleich der allgemeinen Transfusionsrate keinen signifikanten Unterschied, gleichermaßen auch bei der Spezifizierung in intra- und postoperative Transfusionsrate. Beim Vergleich von Patienten, die sowohl intra- als auch postoperativ eine Transfusion bekamen, zeigte sich in der ERAS-Gruppe ein Trend zur Abnahme der Transfusionsrate (ERAS: 4% vs. Non-ERAS: 9%), welcher jedoch nicht signifikant war ( $p=0,08$ ). Zieht man den

Blutverlust als mögliche Ursache dieses Ergebnisses in Betracht, so zeigte sich in der ERAS-Gruppe ein signifikant höherer mittlerer Blutverlust, als in der Non-ERAS-Gruppe (880ml vs. 675ml,  $p < 0,01$ ), was erklären könnte, weshalb die Transfusionsrate durch die Maßnahmen des ERAS-Protokolls nicht abgenommen hat.

Auch wenn unsere Studie keine Abnahme der Transfusionsrate zeigen konnte, so ist der Transfusionsbedarf im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien vergleichsweise gering. Verdeutlicht wird dieses an einer Studie von Wuethrich et al.<sup>180</sup>: hier wurde intraoperativ eine Transfusionsrate von 8% in der ERAS- und von 31% in der Kontrollgruppe erreicht, im Vergleich war die Transfusionsrate dieser Studie sowohl in der ERAS- als auch in der Non-ERAS-Gruppe mit 4% und 5% deutlich geringer. Auch der postoperative Transfusionsbedarf war mit 23% und 20% (Non-ERAS) geringer als in der oben genannten Studie mit 28% (ERAS) und 48% (Kontrollgruppe). Abschließend kann man sagen, dass unser Ergebnis zwar keine Abnahme der Transfusionsrate zeigen konnte, der Transfusionsbedarf in unserer Studie im Vergleich mit der aktuellen Literatur jedoch eher als gering einzustufen ist.

Bei der Anzahl der entfernten Lymphknoten wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt, die Anzahl betrug in der ERAS-Gruppe 19,9 ( $\pm 10,4$ ) und war damit signifikant höher als in der Non-ERAS-Gruppe mit 15,8 ( $\pm 8,5$ ) ( $p < 0,01$ ). Hierbei gilt zu beachten, dass aufgrund der aktuellen Literatur die Lymphadenektomie in der ERAS-Gruppe ausgedehnter erfolgt ist, da sich vorteilhafte Tendenzen im Punkte tumorfreie Überlebensrate aufzeigt haben<sup>6, 189</sup>, sodass im Laufe der Jahre des Untersuchungszeitraums, die Radikalität der Lymphadenektomie zugenommen hat, im Sinne einer erweiterten pelvinen Lymphadenektomie. Die ausgedehntere pelvine Lymphadenektomie (gemessen an der Anzahl an entnommenen Lymphknoten) dient möglicherweise ebenfalls als Erklärung für den zuvor bereits erwähnten erhöhten Blutverlust in der ERAS-Gruppe.

Im Vergleich der Hämoglobinwerte zeigte sich sowohl prä- als auch postoperativ kein signifikanter Unterschied und auch die mittlere Operationszeit unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Einer der Hauptunterschiede zwischen der Standardversorgung der historischen Kohorte und der ERAS-Gruppe lag in der balancierten Anästhesie, wodurch eine genauere Dokumentation des Blutverlustes erfolgte und auf einen balancierten Flüssigkeitshaushalt geachtet wurde. Somit ist auch eine genauere Dokumentation des Blutverlustes mit vorheriger Unterschätzung in der historischen Kohorte – insbesondere im Hinblick auf den fehlenden Unterschied in den

Hämoglobinwerten – als Ursache für den nachgewiesenen Unterschied im Blutverlust zu diskutieren.

#### 4.2.1 Onkologisches Outcome

In den allermeisten Studien wurde ausschließlich die kurzfristige Wirkung eines ERAS-Programmes in Bezug auf das perioperative Outcome untersucht. Welche möglichen Langzeiteffekte ERAS im onkologischen Outcome in Bezug auf das Langzeitüberleben hat, wurde beispielsweise in einer Studie von Ziegelmüller et al.<sup>190</sup> untersucht. Hier konnte in einem Follow-up-Zeitraum von knapp 7 Jahren kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen der ERAS- und der Standard-Gruppe gezeigt werden. In unserer Studie wurde zwar ebenfalls ein onkologisches Follow-up mit besonderem Augenmerk auf der Rezidiv-, Metastasen- und Todesrate durchgeführt, aufgrund des unterschiedlichen Beobachtungszeitraums der ERAS und Non-ERAS-Gruppe, in Bezug auf das Follow-up, ist ein Vergleich zwischen diesen hier jedoch nicht zielführend.

#### 4.3 Diskussion des Gesamtergebnisses und Ausblick

Die radikale Zystektomie als Goldstandard zur Therapie des muskelinvasiven und nicht-invasiven High-risk Harnblasenkarzinoms ist auch in der heutigen Zeit ein Eingriff in der Urologie, der mit einer vergleichsweise hohen Komplikations- und Mortalitätsrate sowie insbesondere im europäischen Gesundheitssystem einer langen Krankenhausaufenthaltsdauer verknüpft ist. Daher ist die stetige Verbesserung der perioperativen Versorgung seit Jahren Gegenstand der klinisch orientierten Forschung. Folgerichtig wurde das evidenz-basierte Konzept „Enhanced recovery after surgery“ aus der kolorektalen Chirurgie übernommen. In den Veröffentlichungen hierzu sticht insbesondere eine hohe Variabilität der Ergebnisse der verschiedenen ERAS-Studien hervor, darüber hinaus sind eine niedrige Patientenzahl und retrospektive Auswertungen weitere Punkte, die die Datenlage uneinheitlich halten. In der Theorie gibt es mehrere Gründe, weshalb ERAS-Protokolle das perioperative Outcome verbessern können. Zum einen beruhen viele der ERAS-Elemente auf physiologischen Grundlagen. Zum anderen sind die ERAS-Protokolle adaptive und evidenz-basierte Lösungsansätze für die spezifischen Anforderungen auf organisatorischer und multidisziplinärer Ebene. Durch die Standardisierung der Protokolle könnten Abweichungen in der medizinischen Versorgung des Patienten

minimiert werden, selbst wenn sich die Protokolle der verschiedenen ERAS-Studien unterscheiden.

Auch in dieser Studie wurde das ERAS-Protokoll vor dem Hintergrund dieser Prinzipien aufgebaut und angewendet. Dennoch konnte in den Endpunkten dieser Studie, der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Komplikationsrate- und Wiederaufnahmerate, der Transfusionsrate und Rückkehr der Darmaktivität keine signifikanten Verbesserungen beobachtet werden. Hierbei ist zu betonen, dass die ERAS-Maßnahmen im neuen Protokoll bereits überwiegend fest im alten Standard etabliert waren und diese durch das neue Protokoll lediglich minimal optimiert wurden. Relevante Verbesserung sind in der Regel insbesondere in solchen Studien zu beobachten, die viele der ERAS-Elemente neu eingeführt und vorher kein vergleichbares Protokoll etabliert hatten, wie beispielsweise in der randomisiert kontrollierten Studie von Vlad et al.<sup>173</sup>.

Nach der aktuellen Studienlage kann ERAS aber zumindest die Krankenhausaufenthaltsdauer in der radikalen Zystektomie sicher reduzieren<sup>143-145</sup>. Dass in der vorliegenden Arbeit keine Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer gezeigt werden konnten, lag neben der Tatsache, dass sich die Krankenhausaufenthaltsdauer in Deutschland aufgrund des einzigartigen Gesundheitssystems signifikant insbesondere vom angloamerikanischen Raum unterscheidet, in unserer Studie maßgeblich an dem Zeitpunkt der Entfernung der Harnleiterschienen, des Dauerkatheters und des Zystogramms, welche die Terminierung des Entlassungszeitpunktes häufig festgelegt haben.

Bezüglich der Komplikationen gibt es kontroverse Diskussionen, ob die Einführung eines ERAS-Protokolls die Rate senken kann. Da aktuelle Meta-Analysen zumindest eine Verminderung der allgemeinen Komplikationsrate aufzeigen konnten<sup>143, 144</sup>, kann festgehalten werden, dass eine Senkung der Komplikationsrate möglich sein kann, auch wenn dies in der aktuellen Arbeit nicht gezeigt werden konnte. Der Fakt, dass bereits vor der Einführung des ERAS-Protokolls einige Elemente in der Standardversorgung dieser Studie integriert waren, kann dafür verantwortlich sein, dass diese Studie keine signifikanten Unterschiede der ERAS- und Non-ERAS-Gruppe zeigen konnte.

Auf die Wiederaufnahme und Mortalität hat ERAS in der radikalen Zystektomie allgemein keinen Einfluss gezeigt<sup>143-145</sup>, dieses wird durch das Ergebnis dieser Studie unterstützt.

Im Punkto Transfusionsrate<sup>160, 161, 180</sup> und Rückkehr der Darmfunktion<sup>150, 151, 153, 161, 181</sup> gibt es Tendenzen, dass ERAS auch hier eine Verbesserung hervorbringen kann. Doch gerade diese beiden Punkte wurden bisher nur in wenigen Studien mit teils niedrigem Evidenzlevel und teils sehr geringer Patientenzahl (RCT mit 27 Patienten)<sup>153</sup> nachgewiesen, weshalb diese Aussage erst durch weitere Studien hierzu beantwortet werden kann. In dieser Studie konnte weder in der Transfusionsrate noch in der Rückkehr der Darmmotilität eine signifikante Verbesserung durch ERAS nachgewiesen werden. Um eine Wirksamkeit von ERAS in diesen Punkten und den bisher kontrovers diskutierten Punkten wie der Komplikationsrate sicher nachzuweisen, sind in Zukunft randomisiert-kontrollierte Studien mit geringem Heterogenitätslevel notwendig. Außerdem ist zu beachten, dass auch diese Studie zwar im prospektiven Rahmen als Beobachtungsstudie durchgeführt wurde, sie aber nicht randomisiert-kontrolliert ist und als „single-centre“ Studie designet wurde, was die Aussagekraft von Natur aus einschränkt.

ERAS ist ein Konzept, das seine Wirksamkeit durch die Standardisierung von Behandlungsmethoden und multidisziplinärer Arbeitsweise erreicht. Es ist daher besonders in Kliniken, die noch keine festen perioperativen Standards haben oder keine ERAS-Elemente verwenden, ein großer Effekt durch die Einführung eines ERAS-Protokolls zu erwarten. Bei vielen Zentren gab es bereits vor Einführung eines ERAS-Protokolls einen perioperativen Standard, der sich an der aktuellen Evidenz sowie der Erfahrung der Einrichtung basierte, häufig bereits multidisziplinär erarbeitet. Dies erschwert den Vergleich bezüglich der Wirksamkeit des ERAS-Protokolls deutlich, wie es auch in dieser Studie der Fall war. Ob sich ohne vorherige Implementierung einiger ERAS-Elemente in der Standardversorgung ein signifikanter Unterschied durch die Einführung des Mannheimer-ERAS-Protokolls gezeigt hätte, bleibt daher unklar. Dennoch kann festgehalten werden, dass die Einführung eines ERAS-Protokolls dabei helfen kann, den aktuellen Standard evidenz-basiert zu überarbeiten und ggf. einen multidisziplinären Standard zu entwickeln. Weiterhin geben die ERAS-Empfehlungen eine fortwährend aktualisierte Orientierungshilfe, die eine stete Anpassung des Standards vereinfachen kann. Zusätzlich wird der Fokus der beteiligten Behandler auch auf die Einhaltung des Standards gelegt, sodass die Gesamtbewertung der Einführung des Protokolls dennoch positiv ausfällt.

Zusammenfassend sind in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in den Schwerpunkten Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikations- und Wiederaufnahmerate, Transfusionsrate und Rückkehr der Darmaktivität zwischen ERAS und der Kontrollgruppe beobachtet worden. Der Hauptgrund hierfür ist darin zu sehen, dass bereits vor der Einführung des Mannheimer ERAS-Protokoll schon ein standardisiertes und multidisziplinäres Behandlungskonzept bestand, welches durch die neuen ERAS-Elemente nochmals vertieft und aktualisiert. Insgesamt kann ERAS eine Verbesserung des perioperativen Outcomes bringen oder wie in unserem Fall dazu dienen, Standards regelmäßig zu aktualisieren und eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zu unterstützen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die radikale Zystektomie bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom stellt trotz verbesserter Anästhesie und Operationstechniken auch heutzutage noch eine medizinische Herausforderung mit relevanter postoperativer Morbidität und Mortalität dar. Der Einsatz von standardisierten, multimodalen Behandlungskonzepten wie das Enhanced Recovery after surgery Konzept, konnte bereits in anderen chirurgischen Disziplinen zur Verbesserung der perioperativen Versorgung beitragen. Bei der radikalen Zystektomie zeigten sich die bisherigen Ergebnisse unter ERAS-Programmen jedoch heterogen. Ziel war daher die Evaluation des neuen Mannheimer ERAS-Protokolls mit den Endpunkten der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Komplikations- und Wiederaufnahmerate, der Rückkehr der Darmfunktion und der Transfusionsrate.

Hierfür wurden 172 Patienten, die unter dem neuen ERAS-Protokoll an der Klinik für Urologie und Urochirurgie operiert wurden, prospektiv in die Studie eingeschlossen und mit einer historischen Kohorte von 167 Patienten, welche unter dem bisherigen perioperativen Standard behandelt wurden, hinsichtlich der genannten Endpunkte verglichen.

Im Gesamtkollektiv waren 271 Patienten männlich und 68 weiblich, das Alter betrug im Median 69 Jahre (Min./Max.: 31-89 Jahre) und 45% erhielten eine kontinente Harnableitung. Im Vergleich der zwei Kohorten zeigte sich lediglich beim fortgeschrittenem Tumor-Stadium (T3, T4) ein signifikanter Unterschied (ERAS 34% vs. Non-ERAS 46%,  $p=0,03$ ).

Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug  $18,7 \pm 9,8$  Tage in der ERAS und  $19,2 \pm 10,5$  Tage in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,70$ ). Die Zeit bis zum ersten postoperativen Stuhlgang betrug  $3,3 \pm 1,4$  Tage in der ERAS-Gruppe und  $3,3 \pm 1,3$  Tage in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,63$ ). 31% der ERAS-Gruppe und 34% der Non-ERAS-Gruppe erhielten eine Transfusion (intra- oder postoperativ) ( $p=0,64$ ). Die 30-Tage-Mortalitätsrate betrug in beiden Kohorten je 1% ( $p=1,00$ ), die 90-Tage-Mortalitätsrate betrug in der ERAS-Kohorte 5 % und in der Non-ERAS-Kohorte 4% ( $p=0,79$ ). Die Komplikationsrate, gemessen an Komplikationen > Grad II nach Clavien Dindo, betrug 23% in der ERAS und 26% in der Non-ERAS-Gruppe ( $p=0,53$ ). 39 Patienten (23%) der ERAS-Gruppe und 34 Patienten (21%) der Non-ERAS-Gruppe wurden innerhalb von 30 Tagen wiederaufgenommen,  $p=0,69$ .

In den Endpunkten dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied des Outcomes durch die Einführung des ERAS-Protokolls gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnten aktuelle Studien sowie Meta-Analysen eine Senkung der Krankenhausaufenthaltsdauer durch die Einführung von ERAS-Protokollen nachweisen. Dass in dieser Studie kein Effekt gezeigt werden konnte, kann dadurch bedingt sein, dass im deutschen Gesundheitssystem generell eine im internationalen Vergleich spätere Entlassung erfolgt, insbesondere erfolgte die Entlassung erst nach Entfernung noch einliegender Katheter, wohingegen in den genannten Studien häufig die Entlassung mit einliegenden Kathetern erfolgte. Weiterhin fiel in der Analyse auf, dass bereits vor der Einführung des neuen ERAS-Protokolls 8 ERAS-Maßnahmen schon vorher im bisherigen perioperativen Standard verankert waren und 9 Maßnahmen durch das neue ERAS-Konzept lediglich geringfügig angepasst wurden, welches als Ursache, für die nicht signifikante Verbesserung angenommen wird. Bezüglich der Wirksamkeit von ERAS-Programmen auf die Komplikationsrate, Wiederaufnahme- und Transfusionsrate sowie Rückkehr der Darmmotilität gibt es kontroverse Diskussionen und heterogene Studienergebnisse. Da ERAS insbesondere durch eine multidisziplinäre Arbeitsweise und die Standardisierung von Behandlungsmethoden Einfluss auf die perioperative Versorgung nimmt, ist ein großer Effekt daher bei Kliniken zu erwarten, die noch keine standardisierten, multidisziplinären perioperativen Standards etabliert haben. Zusammenfassend lässt sich in unserer Kohorte keine signifikante Verbesserung der Outcomes durch die Einführung des neuen ERAS-Protokolls zeigen, das ERAS-Protokoll hat dennoch geholfen die vorhandenen Standards Evidenz-basiert zu verbessern und die multidisziplinäre Zusammenarbeit zu unterstützen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fernández, MI: Urothelkarzinom der Harnblase: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, S. 695-702.
2. Krebsregisterdaten, R-K-I-Zf: Harnblasenkrebs, 2019. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Blasenkrebs/harnblasenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Blasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html). Abgerufen 20.04.2020.
3. He, S, Tang, YH, Zhao, G, Yang, X, Wang, D, Zhang, Y: Pioglitazone prescription increases risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Tumour Biol*, 35: 2095-2102, 2014. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1278-x>
4. Humphrey, PA, Moch, H, Cubilla, AL, Ulbright, TM, Reuter, VE: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*, 70: 106-119, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
5. Harmer, M, Denoix, P, Hamperl, H: Das TNM-System zur Klassifikation von Tumorkrankheiten. *Klin Wochenschr*, 46: 1181-1185, 1968. <https://doi.org/10.1007/BF01710851>
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, DK, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF-Registernummer: 032/038OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>.
7. Comperat, EM, Burger, M, Gontero, P, Mostafid, AH, Palou, J, Roupert, M, van Rhijn, BWG, Shariat, SF, Sylvester, RJ, Zigeuner, R, Babjuk, M: Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *Eur Urol Focus*, 5: 457-466, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.003>
8. Dorp, F: Urothelkarzinom der Harnblase: Installationstherapie und Tumornachsorge. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, S. 731-733.
9. Ohlmann, C: Urothelkarzinom der Harnblase: Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, S. 751-755.
10. Witjes, JA, Comperat, E, Cowan, NC, De Santis, M, Gakis, G, Lebet, T, Ribal, MJ, Van der Heijden, AG, Sherif, A, European Association of, U: EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*, 65: 778-792, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>
11. Stein, JP, Lieskovsky, G, Cote, R, Groshen, S, Feng, AC, Boyd, S, Skinner, E, Bochner, B, Thangathurai, D, Mikhail, M, Raghavan, D, Skinner, DG: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 19: 666-675, 2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>
12. Hautmann, RE, de Petriconi, RC, Pfeiffer, C, Volkmer, BG: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 61: 1039-1047, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028>

13. Shariat, SF, Karakiewicz, PI, Palapattu, GS, Amiel, GE, Lotan, Y, Rogers, CG, Vazina, A, Bastian, PJ, Gupta, A, Sagalowsky, AI, Schoenberg, M, Lerner, SP: Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res*, 12: 6663-6676, 2006. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0372>
14. Shariat, SF, Karakiewicz, PI, Palapattu, GS, Lotan, Y, Rogers, CG, Amiel, GE, Vazina, A, Gupta, A, Bastian, PJ, Sagalowsky, AI, Schoenberg, MP, Lerner, SP: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 176: 2414-2422; discussion 2422, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>
15. Stein, JP, Skinner, DG: Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU international*, 94: 197-221, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04981.x>
16. Bardenheuer, B: Der extraperitoneale Explorationsschnitt. 1897.
17. Riches, EW, Jacobs, A, Wallace, DM, Walton, RJ, Masina, F, Poole-Wilson, DS, Anderson, JC: Discussion on the treatment of carcinoma of the bladder. *Proc R Soc Med*, 45: 191-206, 1952. <https://doi.org/10.1177/003591575204500406>
18. Skinner, DG: Technique of radical cystectomy. *Urol Clin North Am*, 8: 353-366, 1981. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)01287-8](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)01287-8)
19. Hautmann, RE, de Petriconi, RC, Volkmer, BG: Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 184: 990-994; quiz 1235, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037>
20. Hautmann, RE, Abol-Enein, H, Davidsson, T, Gudjonsson, S, Hautmann, SH, Holm, HV, Lee, CT, Liedberg, F, Madersbacher, S, Manoharan, M, Mansson, W, Mills, RD, Penson, DF, Skinner, EC, Stein, R, Studer, UE, Thueroff, JW, Turner, WH, Volkmer, BG, Xu, A, International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder, C: ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol*, 63: 67-80, 2013. [10.1016/j.eururo.2012.08.050](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.050)
21. Stein, JP, Skinner, DG: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 24: 296-304, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0061-7>
22. Nielsen, ME, Mallin, K, Weaver, MA, Palis, B, Stewart, A, Winchester, DP, Milowsky, MI: Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU international*, 114: 46-55, 2014. <https://doi.org/10.1111/bju.12566>
23. Bolenz, C: Urothelkarzinom der Harnblase - chirurgische Therapie. In: Die Urologie. Herausgegeben von AL, M. S. M. E., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2016, S. 735-749.
24. Vahlensieck, W: Blasen- und Harnröhreninfektionen. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2016.
25. Hampel, C: Kontinente Harnableitungen. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, S. 811-848.
26. Lerner, SP, Skinner, DG, Lieskovsky, G, Boyd, SD, Groshen, SL, Ziogas, A, Skinner, E, Nichols, P, Hopwood, B: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol*, 149: 758-764; discussion 764-755, 1993. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36200-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36200-6)
27. Chang, SS, Cole, E, Cookson, MS, Peterson, M, Smith, JA, Jr.: Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. *J Urol*, 168: 1442-1445, 2002. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000030700.53228.aa>

28. Roth, B, Wissmeyer, MP, Zehnder, P, Birkhauser, FD, Thalmann, GN, Krause, TM, Studer, UE: A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*, 57: 205-211, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.10.026>
29. Herr, HW: Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology*, 61: 105-108, 2003. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02116-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02116-7)
30. Dhar, NB, Klein, EA, Reuther, AM, Thalmann, GN, Madersbacher, S, Studer, UE: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*, 179: 873-878; discussion 878, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.076>
31. Herr, HW, Faulkner, JR, Grossman, HB, Natale, RB, deVere White, R, Sarosdy, MF, Crawford, ED: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 22: 2781-2789, 2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.024>
32. Herr, HW, Bochner, BH, Dalbagni, G, Donat, SM, Reuter, VE, Bajorin, DF: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 167: 1295-1298, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65284-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65284-6)
33. Rink, M: Inkontinente Harnableitungen. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2016, S. 797-809.
34. Thomas, C, Thürhoff, J.: Einsatz von Darm bei der Harnableitung. In: Die Urologie. Herausgegeben von MICHEL, M. S. E. A., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2016.
35. Manski, D: Urologielehrbuch.de - Grundlagen der Harnableitung, 2019. [https://www.urologielehrbuch.de/grundlagen\\_harnableitung.html#Farnham2004](https://www.urologielehrbuch.de/grundlagen_harnableitung.html#Farnham2004).  
Abgerufen 22.04.2020.
36. Goodwin, WE, Harris, AP, Kaufman, JJ, Beal, JM: Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis; a new approach. *Surg Gynecol Obstet*, 97: 295-300, 1953.
37. Wallace, DM: Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. *Br J Urol*, 38: 522-527, 1966. [10.1111/j.1464-410x.1966.tb09747.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1966.tb09747.x)
38. Nesbit, RM: Ureterosigmoid anastomosis by direct elliptical connection; a preliminary report. *J Urol*, 61: 728-734, 1949. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)69133-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)69133-x)
39. Dahl, DM, McDougal, W.S.: Use of intestinal segments in urinary diversion. In: *Campbell-Walsh urology*. Herausgegeben von KAVOUSSI, L. R., NOVICK, A.C., PARTIN, A.W., PETERS, C.A., Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012, S. 2411-2449.
40. Bricker, EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*, 30: 1511-1521, 1950. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)33147-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)33147-4)
41. Hautmann, RE: Surgery illustrated - surgical atlas ileal neobladder. *BJU international*, 105: 1024-1035, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09283.x>
42. Studer, UE, Ackermann, D, Casanova, GA, Zingg, EJ: Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *Br J Urol*, 63: 43-52, 1989. [10.1111/j.1464-410x.1989.tb05122.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05122.x)
43. Thuroff, JW, Franzaring, L, Gillitzer, R, Wöhr, M, Melchior, S: Simplified orthotopic ileocaecal pouch (Mainz pouch) for bladder substitution. *BJU international*, 96: 443-465, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05605.x>
44. Kalble, T, Roth, S: Serosa lined and tapered ileum as primary and secondary continence mechanism for various catheterizable pouches. *J Urol*, 180: 2053-2057, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.052>

45. Kalble, T, Anheuser, P, Steffens, J: Serosa-lined and tapered ileum as primary and secondary continence mechanism for various catheterizable pouches. *BJU international*, 110: 756-770, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11248.x>
46. Kim, SP, Shah, ND, Weight, CJ, Thompson, RH, Wang, JK, Karnes, RJ, Han, LC, Ziegenfuss, JY, Frank, I, Tollefson, MK, Boorjian, SA: Population-based trends in urinary diversion among patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *BJU international*, 112: 478-484, 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11508.x>
47. Rink, M, Chun, FK, Chromecki, TF, Fajkovic, H, Dahlem, R, Fisch, M, Shariat, SF: [Advanced bladder cancer in elderly patients. Prognostic outcomes and therapeutic strategies]. *Urologe A*, 51: 820-828, 2012. 10.1007/s00120-011-2769-2
48. Somani, BK, Gimlin, D, Fayers, P, N'Dow, J: Quality of life and body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion--a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology*, 74: 1138-1143, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.087>
49. van Hemelrijck, M, Thorstenson, A, Smith, P, Adolfsson, J, Akre, O: Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. *BJU international*, 112: 1113-1120, 2013. 10.1111/bju.12239
50. Hassan, AA, Elgamal, SA, Sabaa, MA, Salem, KA, Elmateet, MS: Evaluation of direct versus non-refluxing technique and functional results in orthotopic Y-ileal neobladder after 12 years of follow up. *Int J Urol*, 14: 300-304, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01716.x>
51. Pantuck, AJ, Han, KR, Perrotti, M, Weiss, RE, Cummings, KB: Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: long-term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. *J Urol*, 163: 450-455, 2000. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67898-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67898-6)
52. Wiesner, C, Bonfig, R, Stein, R, Gerharz, EW, Pahernik, S, Riedmiller, H, Thuroff, JW: Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*, 24: 315-318, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0078-y>
53. Kalble, T, Hofmann, I, Riedmiller, H, Verghe, D: Tumor growth in urinary diversion: a multicenter analysis. *Eur Urol*, 60: 1081-1086, 2011. 10.1016/j.eururo.2011.07.006
54. Kalble, T, Hofmann, I, Thuroff, JW, Stein, R, Hautmann, R, Riedmiller, H, Verghe, D, Hertle, L, Wulfig, C, Truss, M, Roth, S, von Rundstedt, FC, Albers, P, Gschwend, J, Herkommer, K, Humke, U, Spahn, M, Bader, P, Steffens, J, Harzmann, R, Stief, CG, Karl, A, Muller, SC, Waldner, M, Noldus, J, Kleinschmidt, K, Alken, P, Kopper, B, Fisch, M, Lampel, A, Stenzel, A, Fichtner, J, Flath, B, Rubben, H, Juenemann, KP, Hautmann, S, Knipper, A, Leusmann, D, Strohmaier, W, Thon, WF, Miller, S, Weingartner, K, Schilling, A, Piechota, H, Becht, JE, Schwaibold, H, Bub, P, Conrad, S, Wenderoth, U, Merkle, W, Rosch, W, Otto, T, Ulshofer, B, Westenfelder, M: [Secondary malignancies in urinary diversions]. *Urologe A*, 51: 500, 502-506, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00120-012-2815-8>
55. Nurse, DE, Mundy, AR: Assessment of the malignant potential of cystoplasty. *Br J Urol*, 64: 489-492, 1989. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05283.x>
56. Singh, AP, Chauhan, SC, Andrianifahanana, M, Moniaux, N, Meza, JL, Copin, MC, van Seuning, I, Hollingsworth, MA, Aubert, JP, Batra, SK: MUC4 expression is regulated by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreatic adenocarcinoma cells via transcriptional and post-translational mechanisms. *Oncogene*, 26: 30-41, 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209764>

57. Hautmann, RE, de Petriconi, RC, Volkmer, BG: 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol*, 185: 2207-2212, 2011. [10.1016/j.juro.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.006)
58. Magnusson, B, Carlen, B, Bak-Jensen, E, Willen, R, Mansson, W: Ileal conduit stenosis--an enigma. *Scand J Urol Nephrol*, 30: 193-197, 1996. <https://doi.org/10.3109/00365599609181298>
59. Madersbacher, S, Schmidt, J, Eberle, JM, Thoeny, HC, Burkhard, F, Hochreiter, W, Studer, UE: Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*, 169: 985-990, 2003. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000051462.45388.14>
60. World Health Organization Consensus Conference on Bladder, C, Hautmann, RE, Abol-Enein, H, Hafez, K, Haro, I, Mansson, W, Mills, RD, Montie, JD, Sagalowsky, AI, Stein, JP, Stenzl, A, Studer, UE, Volkmer, BG: Urinary diversion. *Urology*, 69: 17-49, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.058>
61. Rodriguez, AR, Lockhart, A, King, J, Wiegand, L, Carrion, R, Ordorica, R, Lockhart, J: Cutaneous ureterostomy technique for adults and effects of ureteral stenting: an alternative to the ileal conduit. *J Urol*, 186: 1939-1943, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.032>
62. Martinez-Pineiro, L, Julve, E, Garcia Cardoso, JV, Madrid, J, de la Pena, J, Martinez-Pineiro, JA: [Review of complications of urinary diversions performed during a 6-year period in the era of orthotopic neobladders]. *Arch Esp Urol*, 50: 433-445, 1997.
63. Kretschmer, A, Grimm, T, Buchner, A, Grimm, J, Grabbert, M, Jokisch, F, Schneevogt, BS, Apfelbeck, M, Schulz, G, Bauer, RM, Stief, CG, Karl, A: Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort. *J Urol*, 197: 210-215, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.004>
64. Wiesner, C, Stein, R, Pahernik, S, Hahn, K, Melchior, SW, Thuroff, JW: Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol*, 176: 155-159; discussion 159-160, 2006. [10.1016/S0022-5347\(06\)00571-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00571-4)
65. Bowles, WT, Tall, BA: Urinary diversion in children. *J Urol*, 98: 597-605, 1967. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62939-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62939-2)
66. Schmidt, JD, Hawtrey, CE, Flocks, RH, Culp, DA: Complications, results and problems of ileal conduit diversions. *J Urol*, 109: 210-216, 1973. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60390-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60390-2)
67. McDougal, WS: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol*, 147: 1199-1208, 1992. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37517-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37517-1)
68. Poulsen, AL, Steven, K: Acid-base metabolism after bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. *Br J Urol*, 78: 47-53, 1996. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.00469.x>
69. Stein, R, Ziesel, C, Frees, S, Thuroff, JW: [Metabolic long-term complications after urinary diversion]. *Urologe A*, 51: 507-509, 512-504, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00120-012-2816-7>
70. Steiner, MS, Morton, RA, Marshall, FF: Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol*, 149: 255-257, 1993. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36049-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36049-4)
71. Akerlund, S, Delin, K, Kock, NG, Lycke, G, Philipson, BM, Volkman, R: Renal function and upper urinary tract configuration following urinary diversion to a continent ileal reservoir (Kock pouch): a prospective 5 to 11-year followup after reservoir construction. *J Urol*, 142: 964-968, 1989. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38954-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38954-1)

72. Lawrentschuk, N, Colombo, R, Hakenberg, OW, Lerner, SP, Mansson, W, Sagalowsky, A, Wirth, MP: Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 57: 983-1001, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.024>
73. Novara, G, De Marco, V, Aragona, M, Boscolo-Berto, R, Cavalleri, S, Artibani, W, Ficarra, V: Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol*, 182: 914-921, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.032>
74. Dindo, D, Demartines, N, Clavien, PA: 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, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
75. Tittton, RL, Gervais, DA, Hahn, PF, Harisinghani, MG, Arellano, RS, Mueller, PR: Urine leaks and urinomas: diagnosis and imaging-guided intervention. *Radiographics*, 23: 1133-1147, 2003. <https://doi.org/10.1148/rq.235035029>
76. Lowrance, WT, Rumohr, JA, Chang, SS, Clark, PE, Smith, JA, Jr., Cookson, MS: Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol*, 179: 1313-1318; discussion 1318, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.084>
77. Zippe, CD, Raina, R, Shah, AD, Massanyi, EZ, Agarwal, A, Ulchaker, J, Jones, S, Klein, E: Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. *Urology*, 63: 1153-1157, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.12.034>
78. Catala, V, Sola, M, Samaniego, J, Marti, T, Huguet, J, Palou, J, De La Torre, P: CT findings in urinary diversion after radical cystectomy: postsurgical anatomy and complications. *Radiographics*, 29: 461-476, 2009. <https://doi.org/10.1148/rq.292085146>
79. Hauser, H, Wagner, D., Mischinger, H.: Definitionen des Ileus. In: Akutes Abdomen. Herausgegeben von HAUSER, H., Wien, Springer-Verlag, 2016, S. 249-251.
80. Kasperek, MS, Rentsch, M.: Postoperativer Ileus. In: Komplikationsmanagement in der Chirurgie. Herausgegeben von RENTSCH, M., KHANDOGA, A., WERNER, J., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2015, S. 199-202.
81. Livingston, EH, Passaro, EP, Jr.: Postoperative ileus. *Dig Dis Sci*, 35: 121-132, 1990. <https://doi.org/10.1007/bf01537233>
82. Kasperek, MS, Muller, MH, Glatzle, J, Manncke, K, Becker, HD, Zittel, TT, Kreis, ME: Postoperative colonic motility in patients following laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy. *J Gastrointest Surg*, 7: 1073-1081; discussion 1081, 2003. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2003.08.006>
83. Choi, H, Kang, SH, Yoon, DK, Kang, SG, Ko, HY, Moon du, G, Park, JY, Joo, KJ, Cheon, J: Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical cystectomy for bladder cancer: a prospective randomized comparative study. *Urology*, 77: 884-890, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.06.042>
84. Asao, T, Kuwano, H, Nakamura, J, Morinaga, N, Hirayama, I, Ide, M: Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg*, 195: 30-32, 2002. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01179-1](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01179-1)
85. Kouba, EJ, Wallen, EM, Pruthi, RS: Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*, 70: 1053-1056, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.048>
86. Kehlet, H: Postoperative ileus--an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 5: 552-558, 2008. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1230>
87. Miedema, BW, Johnson, JO: Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol*, 4: 365-372, 2003. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01118-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01118-5)

88. Cheatham, ML, Chapman, WC, Key, SP, Sawyers, JL: A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Annals of surgery*, 221: 469-476; discussion 476-468, 1995. <https://doi.org/10.1097/00000658-199505000-00004>
89. Nelson, R, Tse, B, Edwards, S: Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg*, 92: 673-680, 2005. <https://doi.org/10.1002/bjs.5090>
90. Clark, PE, Stein, JP, Groshen, SG, Cai, J, Miranda, G, Lieskovsky, G, Skinner, DG: Radical cystectomy in the elderly: Comparison of survival between younger and older patients. *Cancer*, 103: 546-552, 2005. <https://doi.org/10.1002/cncr.20805>
91. Lund, L, Jacobsen, J, Clark, P, Borre, M, Norgaard, M, Northern Danish Cancer Quality Assessment, G: Impact of comorbidity on survival of invasive bladder cancer patients, 1996-2007: a Danish population-based cohort study. *Urology*, 75: 393-398, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.07.1320>
92. Boorjian, SA, Kim, SP, Tollefson, MK, Carrasco, A, Cheville, JC, Thompson, RH, Thapa, P, Frank, I: Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*, 190: 55-60, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.010>
93. Koppie, TM, Serio, AM, Vickers, AJ, Vora, K, Dalbagni, G, Donat, SM, Herr, HW, Bochner, BH: Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 112: 2384-2392, 2008. <https://doi.org/10.1002/cncr.23462>
94. Megwalu, II, Vlahiotis, A, Radwan, M, Piccirillo, JF, Kibel, AS: Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *Eur Urol*, 53: 581-589, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.069>
95. Fairey, AS, Jacobsen, NE, Chetner, MP, Mador, DR, Metcalfe, JB, Moore, RB, Rourke, KF, Todd, GT, Venner, PM, Voaklander, DC, Estey, EP: Associations between comorbidity, and overall survival and bladder cancer specific survival after radical cystectomy: results from the Alberta Urology Institute Radical Cystectomy database. *J Urol*, 182: 85-92; discussion 93, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.111>
96. Mayr, R, May, M, Martini, T, Lodde, M, Comploj, E, Pycha, A, Strobel, J, Denzinger, S, Otto, W, Wieland, W, Burger, M, Fritsche, HM: Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 62: 662-670, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.057>
97. Miller, DC, Taub, DA, Dunn, RL, Montie, JE, Wei, JT: The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*, 169: 105-109, 2003. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000039705.36504.12>
98. Prout, GR, Jr., Wesley, MN, Yancik, R, Ries, LA, Havlik, RJ, Edwards, BK: Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*, 104: 1638-1647, 2005. <https://doi.org/10.1002/cncr.21354>
99. Mayr, R, May, M, Martini, T, Lodde, M, Pycha, A, Comploj, E, Wieland, WF, Denzinger, S, Otto, W, Burger, M, Fritsche, HM: Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU international*, 110: E222-227, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10938.x>
100. Charlson, M, Szatrowski, TP, Peterson, J, Gold, J: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 47: 1245-1251, 1994. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)

101. van Walraven, C, Austin, PC, Jennings, A, Quan, H, Forster, AJ: A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*, 47: 626-633, 2009. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819432e5>
102. Gagne, JJ, Glynn, RJ, Avorn, J, Levin, R, Schneeweiss, S: A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol*, 64: 749-759, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.10.004>
103. Charlson, ME, Pompei, P, Ales, KL, MacKenzie, CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40: 373-383, 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
104. Hall, WH, Ramachandran, R, Narayan, S, Jani, AB, Vijayakumar, S: An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 4: 94, 2004. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-94>
105. Romano, PS, Roos, LL, Jollis, JG: Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol*, 46: 1075-1079; discussion 1081-1090, 1993. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90103-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90103-8)
106. Anne Elixhauser, CS, D. Robert Harris and Rosanna M. Coffey: Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Medical Care*, 36: 8-27, 1998. <https://doi.org/10.1097/00005650-199801000-00004>
107. Ljungqvist, O: ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 38: 559-566, 2014. <https://doi.org/10.1177/0148607114523451>
108. Society, E: ERAS® Society. <https://erassociety.org>. Abgerufen 06.01.2020.
109. Ljungqvist, O, Scott, M, Fearon, KC: Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA surgery*, 152: 292-298, 2017. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4952>
110. Gustafsson, UO, Scott, MJ, Schwenk, W, Demartines, N, Roulin, D, Francis, N, McNaught, CE, Macfie, J, Liberman, AS, Soop, M, Hill, A, Kennedy, RH, Lobo, DN, Fearon, K, Ljungqvist, O, Enhanced Recovery After Surgery Society, fPC, European Society for Clinical, N, Metabolism, International Association for Surgical, M, Nutrition: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World J Surg*, 37: 259-284, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>
111. Ljungqvist, O, Young-Fadok, T, Demartines, N: The History of Enhanced Recovery After Surgery and the ERAS Society. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 27: 860-862, 2017. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0350>
112. Fearon, KC, Ljungqvist, O, Von Meyenfeldt, M, Revhaug, A, Dejong, CH, Lassen, K, Nygren, J, Hausel, J, Soop, M, Andersen, J, Kehlet, H: Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*, 24: 466-477, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.002>
113. Kehlet, H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 78: 606-617, 1997. <https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
114. Kehlet, H, Wilmore, DW: Fast-track surgery. *Br J Surg*, 92: 3-4, 2005. <https://doi.org/10.1002/bjs.4841>
115. Bessey PQ, WD, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, eds.: Metabolic response to critical illness. *New York: Scientific American Inc*: 1-31, 1995. <https://doi.org/10.2310/SURG.2256>
116. Kehlet, H, Mogensen, T: Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*, 86: 227-230, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01023.x>

117. Anderson, AD, McNaught, CE, MacFie, J, Tring, I, Barker, P, Mitchell, CJ: Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care. *Br J Surg*, 90: 1497-1504, 2003. <https://doi.org/10.1002/bjs.4371>
118. Basse, L, Hjort Jakobsen, D, Billesbolle, P, Werner, M, Kehlet, H: A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Annals of surgery*, 232: 51-57, 2000. <https://doi.org/10.1097/00000658-200007000-00008>
119. Franklin, ME, Jr., Rosenthal, D, Abrego-Medina, D, Dorman, JP, Glass, JL, Norem, R, Diaz, A: Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum*, 39: S35-46, 1996. <https://doi.org/10.1007/bf02053804>
120. Schoetz, DJ, Jr., Bockler, M, Rosenblatt, MS, Malhotra, S, Roberts, PL, Murray, JJ, Coller, JA, Rusin, LC: "Ideal" length of stay after colectomy: whose ideal? *Dis Colon Rectum*, 40: 806-810, 1997. <https://doi.org/10.1007/bf02055437>
121. Serclova, Z, Dytrych, P, Marvan, J, Nova, K, Hankeova, Z, Ryska, O, Slegrova, Z, Buresova, L, Travnikova, L, Antos, F: Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456). *Clin Nutr*, 28: 618-624, 2009. [10.1016/j.clnu.2009.05.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.05.009)
122. Varadhan, KK, Neal, KR, Dejong, CH, Fearon, KC, Ljungqvist, O, Lobo, DN: The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 29: 434-440, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.01.004>
123. Lacy, AM, Garcia-Valdecasas, JC, Pique, JM, Delgado, S, Campo, E, Bordas, JM, Taura, P, Grande, L, Fuster, J, Pacheco, JL, et al.: Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer. *Surg Endosc*, 9: 1101-1105, 1995. <https://doi.org/10.1007/bf00188996>
124. Bardram, L, Funch-Jensen, P, Jensen, P, Crawford, ME, Kehlet, H: Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet*, 345: 763-764, 1995. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90643-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90643-6)
125. Weimann, A, Braga, M, Harsanyi, L, Laviano, A, Ljungqvist, O, Soeters, P, Dgem, Jauch, KW, Kemen, M, Hiesmayr, JM, Horbach, T, Kuse, ER, Vestweber, KH, Espen: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*, 25: 224-244, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.015>
126. Wind, J, Polle, SW, Fung Kon Jin, PH, Dejong, CH, von Meyenfeldt, MF, Ubbink, DT, Gouma, DJ, Bemelman, WA, Laparoscopy and/or Fast Track Multimodal Management Versus Standard Care Study, G, Enhanced Recovery after Surgery, G: Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg*, 93: 800-809, 2006. <https://doi.org/10.1002/bjs.5384>
127. Eskicioglu, C, Forbes, SS, Aarts, MA, Okrainec, A, McLeod, RS: Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg*, 13: 2321-2329, 2009. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0927-2>
128. Greco, M, Capretti, G, Beretta, L, Gemma, M, Pecorelli, N, Braga, M: Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*, 38: 1531-1541, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2416-8>
129. Berry, DJ, Berger, RA, Callaghan, JJ, Dorr, LD, Duwelius, PJ, Hartzband, MA, Lieberman, JR, Mears, DC: Minimally invasive total hip arthroplasty. Development, early results, and a critical analysis. Presented at the Annual Meeting of the American Orthopaedic Association, Charleston, South Carolina, USA, June 14, 2003. *J Bone*

*Joint Surg Am*, 85: 2235-2246, 2003. <https://doi.org/10.2106/00004623-200311000-00029>

130. Kehlet, H, Dahl, JB: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 362: 1921-1928, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14966-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14966-5)

131. Azhar, RA, Bochner, B, Catto, J, Goh, AC, Kelly, J, Patel, HD, Pruthi, RS, Thalmann, GN, Desai, M: Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol*, 70: 176-187, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.051>

132. Zhuang, CL, Ye, XZ, Zhang, XD, Chen, BC, Yu, Z: Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*, 56: 667-678, 2013. [10.1097/DCR.0b013e3182812842](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182812842)

133. Gatt, M, Anderson, AD, Reddy, BS, Hayward-Sampson, P, Tring, IC, MacFie, J: Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg*, 92: 1354-1362, 2005. <https://doi.org/10.1002/bjs.5187>

134. Khoo, CK, Vickery, CJ, Forsyth, N, Vinall, NS, Eyre-Brook, IA: A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Annals of surgery*, 245: 867-872, 2007. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259219.08209.36>

135. Lemanu, DP, Singh, PP, Stowers, MD, Hill, AG: A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 16: 338-346, 2014. <https://doi.org/10.1111/codi.12505>

136. Khan, MS, Elhage, O, Challacombe, B, Murphy, D, Coker, B, Rimington, P, O'Brien, T, Dasgupta, P: Long-term outcomes of robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 64: 219-224, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.006>

137. Roth, B, Birkhauser, FD, Zehnder, P, Thalmann, GN, Huwyler, M, Burkhard, FC, Studer, UE: Parenteral nutrition does not improve postoperative recovery from radical cystectomy: results of a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 63: 475-482, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.052>

138. Shabsigh, A, Korets, R, Vora, KC, Brooks, CM, Cronin, AM, Savage, C, Raj, G, Bochner, BH, Dalbagni, G, Herr, HW, Donat, SM: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 55: 164-174, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.031>

139. Patel, HR, Cerantola, Y, Valerio, M, Persson, B, Jichlinski, P, Ljungqvist, O, Hubner, M, Kassouf, W, Muller, S, Baldini, G, Carli, F, Naesheim, T, Ytrebo, L, Revhaug, A, Lassen, K, Knutsen, T, Aarsaether, E, Wiklund, P, Catto, JW: Enhanced recovery after surgery: are we ready, and can we afford not to implement these pathways for patients undergoing radical cystectomy? *Eur Urol*, 65: 263-266, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.011>

140. Gustafsson, UO, Scott, MJ, Hubner, M, Nygren, J, Demartines, N, Francis, N, Rockall, TA, Young-Fadok, TM, Hill, AG, Soop, M, de Boer, HD, Urman, RD, Chang, GJ, Fichera, A, Kessler, H, Grass, F, Whang, EE, Fawcett, WJ, Carli, F, Lobo, DN, Rollins, KE, Balfour, A, Baldini, G, Riedel, B, Ljungqvist, O: Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*, 43: 659-695, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>

141. Cerantola, Y, Valerio, M, Persson, B, Jichlinski, P, Ljungqvist, O, Hubner, M, Kassouf, W, Muller, S, Baldini, G, Carli, F, Naesheimh, T, Ytrebo, L, Revhaug, A, Lassen, K, Knutsen, T, Aarsether, E, Wiklund, P, Patel, HR: Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations. *Clin Nutr*, 32: 879-887, 2013. [10.1016/j.clnu.2013.09.014](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.014)
142. Adamina, M, Kehlet, H, Tomlinson, GA, Senagore, AJ, Delaney, CP: Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*, 149: 830-840, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.11.003>
143. Wessels, F, Lenhart, M, Kowalewski, KF, Braun, V, Terboven, T, Roghmann, F, Michel, MS, Honeck, P, Kriegmair, MC: Early recovery after surgery for radical cystectomy: comprehensive assessment and meta-analysis of existing protocols. *World J Urol*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03133-y>
144. Tyson, MD, Chang, SS: Enhanced Recovery Pathways Versus Standard Care After Cystectomy: A Meta-analysis of the Effect on Perioperative Outcomes. *Eur Urol*, 70: 995-1003, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.031>
145. Xiao, J, Wang, M, He, W, Wang, J, Yang, F, Ma, XY, Zang, Y, Yang, CG, Yu, G, Wang, ZH, Ye, ZQ: Does Postoperative Rehabilitation for Radical Cystectomy Call for Enhanced Recovery after Surgery? A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Sci*, 39: 99-110, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2006-6>
146. Society, E: ERAS/GUIDELINES/LIST OF GUIDELINES. <https://erassociety.org/guidelines/list-of-guidelines/>. Abgerufen 27.01.2020.
147. Tabibi, A, Simforoosh, N, Basiri, A, Ezzatnejad, M, Abdi, H, Farrokhi, F: Bowel preparation versus no preparation before ileal urinary diversion. *Urology*, 70: 654-658, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.06.1107>
148. Xu, R, Zhao, X, Zhong, Z, Zhang, L: No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. *Int Urol Nephrol*, 42: 947-950, 2010. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9732-9>
149. Saar, M, Ohlmann, CH, Siemer, S, Lehmann, J, Becker, F, Stockle, M, Kamradt, J: Fast-track rehabilitation after robot-assisted laparoscopic cystectomy accelerates postoperative recovery. *BJU international*, 112: E99-106, 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11473.x>
150. Cerruto, MA, De Marco, V, D'Elia, C, Bizzotto, L, De Marchi, D, Cavalleri, S, Novella, G, Menestrina, N, Artibani, W: Fast track surgery to reduce short-term complications following radical cystectomy and intestinal urinary diversion with Vescica Ileale Padovana neobladder: proposal for a tailored enhanced recovery protocol and preliminary report from a pilot study. *Urol Int*, 92: 41-49, 2014. <https://doi.org/10.1159/000351312>
151. Persson, B, Carringer, M, Andren, O, Andersson, SO, Carlsson, J, Ljungqvist, O: Initial experiences with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in open radical cystectomy. *Scand J Urol*, 49: 302-307, 2015. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1004641>
152. Guan, X, Liu, L, Lei, X, Zu, X, Li, Y, Chen, M, Wang, L, Qi, L: A comparative study of fast-track versus [corrected] conventional surgery in patients undergoing laparoscopic radical cystectomy and ileal conduit diversion: Chinese experience. *Sci Rep*, 4: 6820, 2014. <https://doi.org/10.1038/srep06820>
153. Frees, SK, Aning, J, Black, P, Struss, W, Bell, R, Chavez-Munoz, C, Gleave, M, So, AI: A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for

bladder cancer. *World J Urol*, 36: 215-220, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2109-2>

154. Lin, T, Li, K, Liu, H, Xue, X, Xu, N, Wei, Y, Chen, Z, Zhou, X, Qi, L, He, W, Tong, S, Jin, F, Liu, X, Wei, Q, Han, P, Gou, X, He, W, Zhang, X, Yang, G, Shen, Z, Xu, T, Xie, X, Xue, W, Cao, M, Yang, J, Hu, J, Chen, F, Li, P, Li, G, Xu, T, Tian, Y, Wang, W, Song, D, Shi, L, Yang, X, Yang, Y, Shi, B, Zhu, Y, Liu, X, Xing, J, Wu, Z, Zhang, K, Li, W, Liang, C, Yang, C, Li, W, Qi, J, Xu, C, Xu, W, Zhou, L, Cai, L, Xu, E, Cai, W, Weng, M, Su, Y, Zhou, F, Jiang, L, Liu, Z, Chen, Q, Pan, T, Liu, B, Zhou, Y, Gao, X, Qiu, J, Situ, J, Hu, C, Chen, S, Zheng, Y, Huang, J: Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy with ileal urinary diversion: a multi-institutional, randomized, controlled trial from the Chinese bladder cancer consortium. *World J Urol*, 36: 41-50, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2108-3>

155. Karl, A, Buchner, A, Becker, A, Staehler, M, Seitz, M, Khoder, W, Schneevoigt, B, Weninger, E, Rittler, P, Grimm, T, Gratzke, C, Stief, C: A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 191: 335-340, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.019>

156. Daneshmand, S, Ahmadi, H, Schuckman, AK, Mitra, AP, Cai, J, Miranda, G, Djaladat, H: Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*, 192: 50-55, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.097>

157. Donat, SM, Slaton, JW, Pisters, LL, Swanson, DA: Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol*, 162: 1599-1602, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68175-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68175-X)

158. Brodner, G, Van Aken, H, Hertle, L, Fobker, M, Von Eckardstein, A, Goeters, C, Buerkle, H, Harks, A, Kehlet, H: Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg*, 92: 1594-1600, 2001. <https://doi.org/10.1097/00000539-200106000-00049>

159. Maffezzini, M, Gerbi, G, Campodonico, F, Parodi, D: Multimodal perioperative plan for radical cystectomy and intestinal urinary diversion. I. Effect on recovery of intestinal function and occurrence of complications. *Urology*, 69: 1107-1111, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.062>

160. Pang, KH, Groves, R, Venugopal, S, Noon, AP, Catto, JWF: Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. *Eur Urol*, 73: 363-371, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.031>

161. Wei, C, Wan, F, Zhao, H, Ma, J, Gao, Z, Lin, C: Application of enhanced recovery after surgery in patients undergoing radical cystectomy. *J Int Med Res*, 46: 5011-5018, 2018. <https://doi.org/10.1177/0300060518789035>

162. Apfel, CC, Roewer, N: [Postoperative nausea and vomiting]. *Anaesthesist*, 53: 377-389; quiz 390-371, 2004. [10.1007/s00101-004-0662-8](https://doi.org/10.1007/s00101-004-0662-8)

163. Hoppe, JD, Scriba, PC, Kluter, H: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives (4th revised edition, 2008) - Suspension of Chapter 5 'Human Albumin'. *Transfus Med Hemother*, 38: 71, 2011. <https://doi.org/10.1159/000324247>

164. Comitee, AHOE: ASA Physical Status Classification System, 2014. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Abgerufen 09.06.2020.

165. Sei Lee, MAS, MD; Eric Widera, MD: ePrognosis-Gagne Index, 2011. <https://eprognosis.ucsf.edu/gagne.php>. Abgerufen 06.01.2020.

166. orthotoolkit: FREE ONLINE ELIXHAUSER COMORBIDITY MEASURES CALCULATOR, 2017. <http://orthotoolkit.com/elixhauser-comorbidity-measures/>. Abgerufen 06.01.2020.
167. Graham Walker, M: Charlson-Comorbidity-Index (CCI), 2005. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>. Abgerufen 06.01.2020.
168. Bostrom, PJ, Kossi, J, Laato, M, Nurmi, M: Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU international*, 103: 191-196, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07889.x>
169. Su'a, BU, Pollock, TT, Lemanu, DP, MacCormick, AD, Connolly, AB, Hill, AG: Chewing gum and postoperative ileus in adults: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Surg*, 14: 49-55, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.032>
170. Awad, S, Varadhan, KK, Ljungqvist, O, Lobo, DN: A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr*, 32: 34-44, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.011>
171. Smart, NJ, White, P, Allison, AS, Ockrim, JB, Kennedy, RH, Francis, NK: Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model. *Colorectal Dis*, 14: e727-734, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03096.x>
172. Collins, JW, Adding, C, Hosseini, A, Nyberg, T, Pini, G, Dey, L, Wiklund, PN: Introducing an enhanced recovery programme to an established totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy service. *Scand J Urol*, 50: 39-46, 2016. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1076514>
173. Vlad, O, Catalin, B, Mihai, H, Adrian, P, Manuela, O, Gener, I, Ioanel, S: Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients undergoing radical cystectomy with ileal urinary diversions: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 99: e20902, 2020. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020902>
174. Palumbo, V, Giannarini, G, Crestani, A, Rossanese, M, Calandriello, M, Ficarra, V: Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Patients Undergoing Open Radical Cystectomy Is Safe and Accelerates Bowel Function Recovery. *Urology*, 115: 125-132, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.01.043>
175. Mattei, A, Birkhaeuser, FD, Baermann, C, Warncke, SH, Studer, UE: To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 179: 582-586, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.066>
176. Pavone, C, Candela, L, Fontana, D, Simonato, A: Postoperative complications and 90-day mortality in radical cystectomy in high-risk patients: A monocentric retrospective observational study. *Urologia*, 85: 111-117, 2018. <https://doi.org/10.1177/0391560317751600>
177. Arora, K, Hanson, KT, Habermann, EB, Tollefson, MK, Psutka, SP: Early Complications and Mortality following Radical Cystectomy: Associations with Malnutrition and Obesity. *Bladder Cancer*, 4: 377-388, 2018. <https://doi.org/10.3233/BLC-180173>
178. Johnson, DC, Riggs, SB, Nielsen, ME, Matthews, JE, Woods, ME, Wallen, EM, Pruthi, RS, Smith, AB: Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World J Urol*, 33: 1129-1137, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1409-z>
179. Mullen, JT, Davenport, DL, Hutter, MM, Hosokawa, PW, Henderson, WG, Khuri, SF, Moorman, DW: Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*, 15: 2164-2172, 2008. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9990-2>

180. Wuethrich, PY, Studer, UE, Thalmann, GN, Burkhard, FC: Intraoperative continuous norepinephrine infusion combined with restrictive deferred hydration significantly reduces the need for blood transfusion in patients undergoing open radical cystectomy: results of a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 66: 352-360, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.046>
181. Mukhtar, S, Ayres, BE, Issa, R, Swinn, MJ, Perry, MJ: Challenging boundaries: an enhanced recovery programme for radical cystectomy. *Ann R Coll Surg Engl*, 95: 200-206, 2013. <https://doi.org/10.1308/003588413X13511609957579>
182. Smith, J, Meng, ZW, Lockyer, R, Dudderidge, T, McGrath, J, Hayes, M, Birch, B: Evolution of the Southampton Enhanced Recovery Programme for radical cystectomy and the aggregation of marginal gains. *BJU international*, 114: 375-383, 2014. <https://doi.org/10.1111/bju.12644>
183. Arumainayagam, N, McGrath, J, Jefferson, KP, Gillatt, DA: Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *BJU international*, 101: 698-701, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07319.x>
184. Lee, CT, Chang, SS, Kamat, AM, Amiel, G, Beard, TL, Fergany, A, Karnes, RJ, Kurz, A, Menon, V, Sexton, WJ, Slaton, JW, Svatek, RS, Wilson, SS, Techner, L, Bihrlle, R, Steinberg, GD, Koch, M: Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 66: 265-272, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.036>
185. Patel, SY, Garcia Getting, RE, Alford, B, Hussein, K, Schaible, BJ, Boulware, D, Lee, JK, Gilbert, SM, Powsang, JM, Sexton, WJ, Spiess, PE, Poch, MA: Improved Outcomes of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol for Radical Cystectomy with Addition of a Multidisciplinary Care Process in a US Comprehensive Cancer Care Center. *World J Surg*, 42: 2701-2707, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4665-z>
186. Koupparis, A, Villeda-Sandoval, C, Weale, N, El-Mahdy, M, Gillatt, D, Rowe, E: Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: impact on an established enhanced recovery protocol. *BJU international*, 116: 924-931, 2015. <https://doi.org/10.1111/bju.13171>
187. Altobelli, E, Buscarini, M, Gill, HS, Skinner, EC: Readmission Rate and Causes at 90-Day after Radical Cystectomy in Patients on Early Recovery after Surgery Protocol. *Bladder Cancer*, 3: 51-56, 2017. <https://doi.org/10.3233/BLC-160061>
188. Lorentz, CA, Gilbert, K, Alemozaffar, M, Patil, D, Filson, CP: Risk of Readmission After Uncomplicated Hospitalization After Radical Cystectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 16: e705-e710, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.01.004>
189. Bi, L, Huang, H, Fan, X, Li, K, Xu, K, Jiang, C, Liu, H, Dong, W, Zhang, S, Yang, X, Lin, T, Huang, J: Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU international*, 113: E39-48, 2014. <https://doi.org/10.1111/bju.12371>
190. Ziegelmueller, BK, Jokisch, JF, Buchner, A, Grimm, T, Kretschmer, A, Schulz, GB, Stief, C, Karl, A: Long-Term Follow-Up and Oncological Outcome of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer following an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol: Results of a Large Randomized, Prospective, Single-Center Study. *Urol Int*, 104: 55-61, 2020. <https://doi.org/10.1159/000504236>

## 7 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 05.04.22 zur Veröffentlichung angenommen im „Bladder Cancer“.

## 8 TABELLARISCHER ANHANG

**Tabelle 20: Parameter und Komorbiditäten des ACCI<sup>100, 103, 167</sup>**

Parameter und Komorbiditäten	Punktzahl
<b>Alter des Patienten:</b>	
<50	+0
50-59	+1
60-69	+2
70-79	+3
>80	+4
<b>Diabetes mellitus:</b>	
Keiner-Diät kontrolliert	+0
Unkompliziert	+1
End-Organversagen	+2
<b>Lebererkrankung:</b>	
Keine	+0
Mild	+1
Mäßig-schwer	+3
<b>Malignität:</b>	
Keine	+0
Lokalisierter Tumor	+2
Metastasierter Tumor	+6
<b>Leukämie</b>	+2
<b>Lymphom</b>	+2
<b>AIDS</b>	+6
<b>Myokard-Infarkt</b>	+1
<b>Herzinsuffizienz</b>	+1
<b>Periphere Gefäßerkrankung (pAVK)</b>	+1
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>	+1
<b>Cerebrovaskulärer Insult oder Transitorische ischämische Attacke (CVI oder TIA)</b>	+1
<b>Granulomatöse Gefäßerkrankung, Autoimmunerkrankung</b>	+1
<b>Hemiplegie</b>	+1

<b>Demenz</b>	+1
<b>Magenulkus</b>	+1
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	+1

**Tabelle 21: Komorbiditäten des Elixhauser-Index<sup>101, 166</sup>**

<b>Komorbidität</b>	<b>Punktzahl</b>
<b>Herzinsuffizienz</b>	+7
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	+5
<b>Herzklappendefekte</b>	-1
<b>Lungenkreislauferkrankungen</b>	+4
<b>Periphere Gefäßerkrankung (pAVK)</b>	+2
<b>Hypertonie</b>	+0
<b>Paralyse</b>	+7
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>	+6
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>	+3
<b>Diabetes</b>	
<b>Unkompliziert</b>	+0
<b>Kompliziert</b>	+0
<b>Hypothyreose</b>	+0
<b>Chronisches Nierenversagen</b>	+5
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	
<b>Lebererkrankung</b>	+11
<b>Magenulkus (nicht-blutend)</b>	+0
<b>AIDS/HIV</b>	+0
<b>Lymphom</b>	+9
<b>Metastasiertes Karzinom</b>	+12
<b>Nicht-metastasiertes Karzinom</b>	+4
<b>Rheumatische Arthritis, Granulomatöse Gefäßerkrankungen</b>	+0
<b>Koagulopathie</b>	+3
<b>Fettleibigkeit / Adipositas</b>	-4

<b>Gewichtsverlust</b>	+6
<b>Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen</b>	+5
<b>Anämie durch Blutverlust</b>	-2
<b>Mangelanämie</b>	-2
<b>Psychose</b>	+0
<b>Depression</b>	-3
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	+0
<b>Drogenabhängigkeit</b>	-7

**Tabelle 22: Komorbiditäten des Combined-Comorbidity-Score<sup>102, 165</sup>**

<b>Komorbiditäten</b>	<b>Punkte</b>
<b>Metastasiertes Karzinom</b>	+5
<b>Herzinsuffizienz</b>	+2
<b>Demenz</b>	+2
<b>Chronisches Nierenversagen, Chronische Niereninsuffizienz</b>	+2
<b>Gewichtsverlust</b>	+2
<b>Hemiplegie</b>	+1
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	+1
<b>Nicht-metastasierter Tumor inklusive Leukämie und Lymphom</b>	+1
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	+1
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>	+1
<b>Koagulopathie</b>	+1
<b>Komplizierter Diabetes mellitus</b>	+1
<b>Mangelanämie</b>	+1
<b>Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen</b>	+1
<b>Lebererkrankung</b>	+1
<b>Periphere Gefäßerkrankung (pAVK)</b>	+1
<b>AIDS/HIV</b>	-1
<b>Hypertonie unkompliziert kompliziert</b>	-1
<b>Lungen-Kreislaufferkrankung</b>	+1

<b>Psychose</b>	<b>+1</b>
-----------------	-----------

## 9 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname:	Bußhoff, Isabelle Sophie
Geburtsdatum:	14.11.1995
Geburtsort:	Bocholt
Familienstand:	ledig
Vater:	Michael Bußhoff
Mutter:	Gabriele Bußhoff

### SCHULISCHER WERDEGANG

2006 – 2014	St. Georg-Gymnasium, Bocholt
21.06.2014	Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2015/16	Beginn des Studiums Medizin An der Universität Heidelberg, Med. Fakultät Mannheim
11.09.2017	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.04.2021	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.05.2022	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.05.2022	Approbation

## 10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Frederik Wessels für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten, bedanken. Darüber hinaus möchte ich mich für die ausgezeichnete Betreuung, die Durchsicht meiner Arbeit, die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren, die Geduld und für ein immer offenes Ohr bedanken.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Maximilian Kriegmair für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung meiner Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich auch meiner Familie, vor allen meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt haben und ohne die ein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre und all meinen Freunden, für die Motivation und Unterstützung.