

UROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK

DIREKTOR: FRAU PROF. DR. MED ANGELIKA BORKOWETZ

PROSPEKTIVE KLINISCHE STUDIE ZU INFEKTIÖSEN KOMPLIKATIONEN NACH OFFENER RADIKALER ZYSTEKTOMIE MIT ANLAGE EINES ILEUMCONDUITS

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

LAURA MINOU DREWNIAK, GEB. TORABI- ZIARATGAHI

GEB. AM 26.02.1997 IN LÜBECK

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005777



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin
Rostock

GUTACHTER

PD DR. MED. HABIL. JENNIFER KRANZ, UNIKLINIK RWTH AACHEN
PROF. DR. MED. OLIVER HAKENBERG, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
PROF. DR. MED. HABIL. MARIA WITTE, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

JAHR DER EINREICHUNG: 2023

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2026

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	III
I. EINLEITUNG	1
1.1 EPIDEMIOLOGIE DES HARNBLASENKARZINOMS	1
1.2 RISIKOFAKTOREN	1
1.3 KLASSIFIKATION	3
1.3.1 GRADING	3
1.3.2 STAGING	4
1.4 THERAPIE	6
1.4.1 NICHT- MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME	6
1.4.2 MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME	6
1.4.3 HARNABLEITUNG NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE.....	7
1.5 KOMPLIKATIONEN	9
1.5.1 NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE	9
1.5.2 NACH ILEUM- CONDUIT ANLAGE.....	10
1.5.3 PROPHYLAXE	11
II. FRAGESTELLUNG	12
III. MATERIAL UND METHODEN	13
3.1 STUDIENTYP UND STUDIENDESIGN	13
3.2 PATIENTENAUSWAHL	13
3.3 PERIOPERATIVES MANAGMENT	14
3.4 POSTOPERATIVES MANAGEMENT	14
3.5 DEFINITIONEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	15
IV. ERGEBNISSE	17
4.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION.....	17
4.2 INFEKTÖSE KOMPLIKATIONEN UND DEREN RISIKOFAKTOREN	21
4.3 BESIEDLUNG DES ILEUM- CONDUITS UND PARAKLINISCHE DATEN	22

V.	DISKUSSION	25
5.1	CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION.....	25
5.2	INFEKTÖSE KOMPLIKATIONEN UND DEREN RISIKOFAKTOREN	25
5.3	BESIEDLUNG DES ILEUM- CONDUITS UND PRÄOPERATIVE PROPHYLAXE	28
5.4	METHODENKRITISCHE BETRACHTUNG.....	29
5.5	AUSBLICK	30
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	32
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	34
VIII.	ANHANG	40
8.1	PATIENTENINFORMATIONEN- UND EINWILLIGUNGSFORMULAR.....	40
8.2	STUDIENDOKUMENTATIONSBOGEN	43
8.3	CHARLSON COMORBIDITY INDEX.....	46
8.4	ECOG- STATUS	46
8.5	CLAVIEN- DINDO- KLASSIFIKATION.....	47
IX.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	48
X.	THESEN	49
XI.	LEBENS LAUF	50
XII.	DANKSAGUNG.....	51

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER HISTOLOGIE.....	17
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG TUMORSTATUS	19
ABBILDUNG 3: VERTEILUNG GRADING.....	19
ABBILDUNG 4: VERLAUF DER LABORPARAMETER.....	24
ABBILDUNG 5: CHARLSON COMORBIDITY INDEX	46

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: WHO KLASSIFIKATION VON 1973	3
TABELLE 2: WHO KLASSIFIKATION VON 2004	3
TABELLE 3: WHO KLASSIFIKATION VON 2016	4
TABELLE 4: TNM- KLASSIFIKATION	4
TABELLE 5: ARTEN DER KONTINENTEN UND INKONTINENTEN HARNABLEITUNG	7
TABELLE 6: ÜBERSICHT DER TNM MERKMALE DER STUDIENPOPULATION.....	18
TABELLE 7: ÜBERSICHT PRÄ- UND INTRAOPERATIV ERHOBENER DATEN	20
TABELLE 8: ZUSAMMENHANG DER PERIOPERATIVEN DATEN UND KOMPLIKATIONEN	22
TABELLE 9: BESIEDLUNG DER URINKULTUREN	23
TABELLE 10: ÜBERSICHT LABORPARAMETER	23
TABELLE 11: ECOG-STATUS.....	46
TABELLE 12: CLAVIEN DINDO KLASSIFIKATION.....	47

I. EINLEITUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE DES HARNBLASENKARZINOMS

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste urologische Tumor (1). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten 2016 in Deutschland 16.470 Menschen an einem invasiven Harnblasenkarzinom ($> pT1$ der TNM- Klassifikation), davon waren 4250 Personen weiblich und 12.220 Personen männlich (2). Frauen machen ca. ein Viertel aller Erkrankten aus (3). Während das Karzinom bei Männern auf Platz Vier der Neoplasien liegt, ist es bei Frauen das Vierzehnthäufigste aller Karzinome (2).

Die S3- Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft weisen darauf hin, dass für einen genaueren Abriss der epidemiologischen Lage auch die nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinome mit pTa und das *Carcinoma in Situ* der Harnblase berücksichtigt werden sollten, da 70-80% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in diese Kategorien fallen (4). Bei dieser Einbeziehung lag die Inzidenz 2016 bei 29.980 Personen, von denen 7.220 weiblich und 22.760 männlich waren (4).

Im Krankheitsverlauf entwickeln 10-15% der nicht-invasiven Karzinome ein muskel-invasives Stadium. Hinzu kommen die ca. 10-20% der Harnblasenkarzinome, die schon bei der Erstdiagnose muskelinfiltrierend sind. Die relative Überlebensrate liegt zehn Jahre nach Erstdiagnose bei muskel- invasiven Harnblasentumoren bei unter 40%, während sie bei den nicht- invasiven Formen, je nach Stadium, zwischen 63 und 94% liegt (5).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 77 Jahren für Frauen und 74 Jahren für Männer (2). 2016 verstarben 4.049 männliche Personen und 1.897 weibliche Personen am Harnblasenkarzinom, die standardisierte Sterberate betrug für Männer 5,7/100.000 und für Frauen 1,8/100.000 (2).

Weltweit gab es 2018 549.400 Neuerkrankungen und 199.900 Todesfälle, was das Harnblasenkarzinom auf Platz 11 der am häufigsten diagnostizierten Krebsarten bringt (6).

1.2 RISIKOFAKTOREN

Als stärkster Risikofaktor ist das Rauchen von Zigaretten bekannt (7, 8). Es gibt dazu Studien die zeigen, dass das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, linear mit der Dauer des Rauchens einhergeht (9). Das populationsattributable Risiko (PAR) lag dabei in einigen Studien bei 50% (7). Der Grund dafür sind vor allem die in Tabak enthaltenen aromatischen Amine, wie β -Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl, sowie polyzyklische

aromatische Wasserstoffe (10). Es ist zwar bekannt, dass das Risiko nach einem Rauchstopp wieder sinkt, aber auch noch nach 25 Jahren im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung erhöht bleibt. In einer Studie wurde beschrieben, dass das Risiko nach einem Rauchstopp um 60% sank (9).

Außerdem kann man einen Zusammenhang mit dem Kontakt zu bestimmten Stoffen am Arbeitsplatz erkennen (11). Hierbei ist eine Exposition mit Azofarbstoffen, die im Körper in aromatische Amine verwandelt werden, als karzinogen anzusehen (10). Es gibt daher Überlegungen, ob eine bestimmte Berufswahl die höhere Inzidenz bei Männern bedingt, da in typischen risikoreicheren Berufen, wie z.B. Maler oder Aluminiumarbeiter, eher Männer arbeiten (12). Außerdem ist der Anteil von aktiven und ehemaligen Rauchern unter Männern höher, sodass dies ebenfalls die höhere Inzidenz bedingen kann (13). Neben dem zunehmenden Alter als Risikofaktor (4) ist auch eine genetische Komponente bekannt, so ist das Risiko zu erkranken doppelt so hoch, wenn ein Verwandter 1. Grades schon betroffen war (14).

Weitere Risikofaktoren sind Medikamente, wie z.B. Cyclophosphamid (4), auch die Bestrahlung ist z.B. bei Prostata- oder Rektumkarzinom ein solcher Faktor. Eine Studie, welche Zweitumore nach Bestrahlung eines Zervixkarzinoms untersuchte, zeigte dabei ein erhöhtes Auftreten von Harnblasenkrebs (15). Ebenso wird in der Studie von Keehn et al. beschrieben, dass zehn Jahre nach Bestrahlung eines Prostatakarzinoms ein erhöhtes Risiko besteht (16).

Außerdem ist bekannt, dass chronische Entzündungen des Urothels-, sowie rezidivierende Harnwegsinfekte mit einem erhöhten Risiko einhergehen (17). Eine chronische Zystitis kann auch durch Bilharziose auftreten, weswegen auch diese als Risikofaktor bekannt ist (18). Allerdings spielt die Bilharziose in den westlichen Industrieländern eine untergeordnete Rolle, da diese vor allem in Afrika und Westasien endemisch ist. Bilharziose zeigt dabei einen epidemiologischen Zusammenhang mit dem Plattenepithelkarzinom auf, wogegen in den westlichen Industrieländern die Urothelkarzinome häufiger auftreten (19).

Auch Patienten, die am erblichen nicht-polypösen kolorektalem Karzinom (HNPCC) leiden, haben ein erhöhtes Risiko, an einem Harnblasentumor zu erkranken (20). Des Weiteren zeigte eine Studie von 2011, dass es auch einen Zusammenhang zwischen dem langjährigen Verlauf von Diabetes mellitus und dem Auftreten von Harnblasenkarzinomen gab (21).

1.3 KLASSIFIKATION

1.3.1 GRADING

Histologisch stammen ca. 95% aller Harnblasenkarzinome, bei denen man, papilläre und solide Tumoren unterscheiden kann, vom Urothel ab. Die restlichen 5% verteilen sich auf Plattenepithel-, Adeno- und kleinzellige Karzinome, wobei die Plattenepithelkarzinome hier die häufigsten sind (22).

Histopathologisch gibt es verschiedene Klassifikationssysteme. Das erste wurde 1973 von der WHO entwickelt, in dessen Rahmen folgende drei Tumorgade unterschieden wurden: gut, mäßig und schlecht differenziert (Grad I-III), wie bei anderen Karzinomen auch (23).

Kritisiert wurde an dieser Einteilung vor allem die ungenaue Definition, sodass viele Tumore fälschlicherweise als *intermediate-grade* gewertet wurden (z.B. G 1-2 oder G 2-3) (24).

Als Verbesserung wurde 1997 von der *Society of Urological Pathology* (ISUP) anhand histologischer Kriterien ein zweistufiges System entwickelt (*low-grade*, *high-grade*), außerdem wurde eine neue Klasse eingeführt, das PUNLMP (*papillary urothelial neoplasms with low malignant potential*). Dieses System wurde 2004 von der WHO übernommen (25). 2016 wurde die WHO- Klassifikation von 2004 noch einmal überarbeitet und erweitert (26).

WHO 1973
Urotheliales Papillom
Grad 1 (gut differenziert)
Grad 2 (mäßig differenziert)
Grad 3 (schlecht differenziert)

TABELLE 1: WHO KLASSIFIKATION VON 1973

WHO 2004
Urotheliales Papillom
<i>PUNLMP</i>
<i>Low grade papillary urothelial carcinoma – Grad 1, Grad 2</i>
<i>High grade papillary urothelial carcinoma – Grad 2, Grad 3</i>

TABELLE 2: WHO KLASSIFIKATION VON 2004

WHO 2016
<i>urothelial carcinoma</i>
<i>urothelial carcinomas with partial squamous and/or glandular or trophoblastic differentiation</i>
<i>micropapillary urothelial carcinoma</i>
<i>Nested variant (including large nested variant) and microcystic urothelial carcinoma</i>
<i>Plasmacytoid, giant cell, signet ring, diffuse, undifferentiated</i>
<i>Lymphoepithelioma- like</i>
<i>Small- cell carcinomas</i>
<i>Sarcomatoid urothelial carcinomas</i>
<i>Neuroendocrine variant of urothelial carcinoma</i>
<i>Some urothelial carcinomas with other rare differentiations</i>

TABELLE 3: WHO KLASSIFIKATION VON 2016

1.3.2 STAGING

Die TNM- Klassifikation wird von der UICC (*Union internationale contre le cancer*) herausgegeben. Übersicht der TNM-Klassifikation siehe Tabelle 4. Diese dient dabei der Stadieneinteilung und ist damit maßgeblich für die Therapieplanung (27).

T- Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur

T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch
T4	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

N- regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens
N3	Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. iliacae communes

M- Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

L- Lymphgefäßinvasion

L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

V- Veneninvasion

V0	Keine Veneninvasion
V1	Veneninvasion

Pn- Perineurale Invasion

Pn0	Keine Perineurale Invasion
Pn1	Perineurale Invasion

R- Residualtumor

R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

TABELLE 4: TNM- KLASSIFIKATION (27)

1.4 THERAPIE

Mit Hilfe des T-Stadiums kann man das Harnblasenkarzinom in zwei Gruppen einteilen:

- zum einen in die der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (pTis, pTa, pT1) und
- zum anderem die der muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (> pT2).

Um diese Einteilung treffen zu können, wird bei allen Patienten eine transurethrale Resektion der Blase durchgeführt (TUR-B). Bei dieser ersten transurethralen Resektion handelt es sich also um eine diagnostische Maßnahme zur Histologiegewinnung wie auch um eine therapeutische Maßnahme zur kompletten Tumorresektion bei Ta Tumoren (28).

1.4.1 NICHT- MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME

Bei den nicht-muskelinvasiven Karzinomen ist die diagnostische TUR-B gleichzeitig die Therapie und verfolgt das Ziel einer, vollständigen Entfernung des malignen Gewebes. Als Rezidivprophylaxe wird dabei im Anschluss eine intravesikale Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt (28–30).

Für die intravesikale Chemotherapie wird dabei z.B. *Mitomycin C* oder *Doxorubicin* eingesetzt. Diese Form der Rezidivprophylaxe ist bei low-grade Urothelkarzinomen indiziert.

Bei den high-grade Karzinomen wird eine intravesikale Immuntherapie mit dem Bakterium *Calmette-Guérin* (BCG) eingesetzt (29, 30). In den aktuellen Leitlinien wird diese als Erhaltungstherapie von bis zu drei Jahren empfohlen. Bei BCG refraktären Karzinomen und beim Vorliegen eines *Carcinoma in situ* (CIS) wird die radikale Zystektomie empfohlen (31).

1.4.2 MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME

Bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen ist die radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie die Therapie der Wahl. Hierbei werden die Harnblase und die umgebenden Nachbarorgane entfernt, bei Männern also Prostata und Samenblasen, bei Frauen Uterus, Adnexe und Anteile der vorderen Vaginalwand. Auch bei unauffälligen Biopsien ist es sinnvoll, die anliegenden Strukturen zu entfernen, um einem lokalen Rezidiv vorzubeugen (32, 33). Die 10- Jahres- Überlebensrate liegt nach der radikalen Zystektomie im Stadium <pT3a bei 89% und im Stadium pT3a noch bei 79% (34). Bei Karzinomen >pT3a ist die Überlebensrate deutlich schlechter und v.a. abhängig von dem N- Status. Die radikale

Zystektomie wird auch im palliativen Setting zur Verbesserung der Allgemeinsituation eingesetzt (34).

Die operative Therapie wird häufig durch eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie ergänzt. Die neoadjuvante Chemotherapie verfolgt dabei das Ziel des Downstaging, sowie die Therapie von Mikrometastasen. Sie besteht aus einer Cisplatin basierten Polychemotherapie. Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist die häufig verbesserte Operabilität-, sowie der zu diesem Zeitpunkt häufig noch bessere Allgemeinzustand der Patienten. Als Nachteil wird vor allem der Zeitverlust gewertet, falls die Chemotherapie nicht anspricht oder keine Metastasen vorliegen. Außerdem kann es so gegebenenfalls zu einer nicht notwendigen Therapie kommen (35, 36).

Der Vorteil der adjuvanten Chemotherapie ist, dass jene Patienten nach den histopathologischen Untersuchungen identifiziert werden können, die diese tatsächlich benötigen, weil Lymphknoten- Metastasen vorhanden waren. Außerdem kann so ein Rezidiv möglichst früh und mit einer besseren Effektivität behandelt werden. Nachteil ist der häufig schlechtere Allgemeinzustand und somit eine höhere Komplikations- bzw. Abbruchrate der Chemotherapie (36).

1.4.3 HARNABLEITUNG NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE

Nach einer radikalen Zystektomie gibt es verschiedene Möglichkeiten der Harnableitung, man kann dabei zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungen unterscheiden (siehe Tabelle 5) (37). Es liegen keine randomisierten Studien vor, welche eine ideale Harnableitung benennen können. Es ist also eine individuelle Entscheidung, welche auf patientenspezifischen Daten, wie z.B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Allgemeinzustand basieren, aber vor allem auch auf dem Wunsch und den Vorstellungen des Patienten (38).

Kontinente Harnableitung:	Inkontinente Harnableitung:
Pouch	Harnleiterhautfistel
Neoblase	Conduit
Uretersigmoideostomie	

TABELLE 5: ARTEN DER KONTINENTEN UND INKONTINENTEN HARNABLEITUNG

POUCH

Der Pouch kann aus verschiedenen Teilen des Darms bestehen (Dünndarm, Ileozäkopol, Sigma) und muss regelmäßig katheterisiert werden. Die Kontinenz wird dabei durch eine Antireflux- Implantation in die Ureteren erreicht (39). Der Vorteil ist dabei eine gute Lebensqualität, als Nachteile und Komplikationen werden in verschiedenen Studien u.a. Stomastenosen, metabolische Azidosen und eine hohe Rate von Revisionsoperationen (38%) genannt (40–42). Außerdem müssen die Patienten den Selbstkatheterismus mehrmals am Tag über ein Nabelstoma selbst durchführen können.

NEOBLASE

Hierbei wird aus einem Stück Ileum eine neue Blase gebildet und mit den Ureteren und der Urethra verbunden. Dabei bleibt der Musculus sphincter urethrae externus erhalten, wodurch auch die Kontinenz erhalten werden sollte. Die Patienten leiten die Entleerung durch eine intraabdominelle Druckerhöhung (Bauchpresse) ein. Der Vorteil dieser Form ist die gute Lebensqualität, da keine Katheterisierung benötigt wird. Als häufigste Komplikationen treten Stenosen, Entleerungsstörungen und metabolische Veränderungen auf (41, 43). Bei Frauen kann eine Neoblase mit Inkontinenz verbunden sein, wenn Fistelungen auftreten. Die Inzidenz liegt hierbei zwischen 1-5% (44).

URETERSIGMOIDEOSTOMIE

Bei der Ureterosigmoidostomie werden die Ureteren in das Rektosigmoid geleitet. Die Kontinenz wird dabei durch den M. sphincter ani gewährleistet. Hierbei gibt es eine gewisse Anzahl an Komplikationen, wie rezidivierende Infektionen, Harnleiterimplantationsstenosen, metabolische Probleme und das Risiko sekundärer Malignome an der Anastomose (37, 41).

HARNLEITERHAUTFISTEL

Die Harnleiterhautfistel ist die operativ einfachste Form der Harnableitung, bei der die Ureteren in die Bauchwand eingenäht und der Urin in einen permanent aufgeklebten Auffangbeutel abgeleitet wird. Die Harnleiterhautfistel wird vor allem im palliativen Setting eingesetzt oder bei sehr alten Patienten, um das Operations- und Narkoserisiko durch Vermeidung einer Darmanastomose zu senken (45).

CONDUIT

Das Conduit kann aus Ileum oder aus Kolon gebildet werden, allerdings wird das Ileum-Conduit als Goldstandard der inkontinenten Harnableitung betrachtet. Es ist je nach Quelle mit 33-63% die häufigste Form der Harnableitung (41). Dabei wird ein 15 cm langes Stück des Ileums ausgeschaltet. Die Ureteren können dabei in verschiedenen Methoden an das Ileum implantiert werden. Bei der Anastomose nach Bricker werden beide Ureteren getrennt voneinander End- zu- Seit zum Darmende anastomosiert und das proximale Darmende blind verschlossen.

Bei der Methode nach Wallace werden die beide Enden der Ureteren an der medialen Seite anastomosiert und die verbundenen Harnleiter dann mit dem proximalen Ende des Conduit verbunden. Bei beiden Methoden erfolgt die Implantation am oralen Ende um die Darmperistaltik zu nutzen (46). Das andere Ende wird aus der Bauchdecke angenäht und so der Urin nach außen geleitet. Bis die Anastomosen verheilen, werden Mono- J- Katheter eingebracht., um diese zu schonen (47, 48).

Vorteile des Ileum-Conduits sind die Einsetzbarkeit bei Niereninsuffizienz, die Anwendbarkeit bei niedriger Compliance und im höheren Lebensalter (41).

1.5 KOMPLIKATIONEN

1.5.1 NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE

Die Mortalitätsrate bei der radikalen Zystektomie liegt nur noch zwischen 1,7- 2%, weshalb diese auch häufiger im palliativen Setting eingesetzt wird (49, 50). Allerdings zeigt sich in Bezug auf die perioperative Komplikationsrate in retrospektiven Studien ein Wert von 30-38% (51, 52). Davon ist der passagere Ileus mit 10% am häufigsten, gefolgt von postoperativen Harnwegsinfekten (7,8%), Wundinfektionen (5,5%) und dem Urinleck bzw. Urinomen (2,8%). Des Weiteren traten bei einigen Patienten respiratorische und Herz- Kreislaufprobleme auf, bei weniger als 1% kam es zu einem postoperativen akuten Nierenversagen (51, 52).

Hinsichtlich der perioperativen Komplikationen von roboter-assistierte radikalen Zystektomien und offenen radikalen Zystektomien gibt es verschiedene Studienergebnisse. So wird teilweise in dieser Hinsicht kein Unterschied zwischen den beiden Operationsformen beschrieben (53), in anderen Studien zeigte sich aber im Gegensatz dazu ein vermindertes Auftreten von Komplikationen bei der roboter-assistierte radikalen Zystektomie (54, 55). Die offene radikale Zystektomie ist weiterhin als Standard für die Therapie des Harnblasenkarzinoms. Gründe dafür sind die kosteneffektive Behandlung und eine

Nachbeobachtungszeit von über zwanzig Jahren, in welchen dauerhaft funktionelle Ergebnisse gezeigt wurden (56).

In einer Studie von 2005 zeigte sich keine erhöhte Morbidität für ältere Patienten (57), allerdings war diese bei Patienten mit BMI > 30 signifikant erhöht (58).

1.5.2 NACH ILEUM- CONDUIT ANLAGE

Nach einer inkontinenten Harnableitung mit Dünndarmsegmenten wird eine Frühkomplikationsrate von 48% beschrieben. Hierzu gehören vor allem Harnwegsinfekte, Leckagen und Stenosen (59). Die größte Zahl an Frühkomplikationen beinhaltet vor allem Harnwegsinfekte. Wie eine retrospektive Studie an über 7.000 Patienten zeigen konnte, muss etwa jeder dritte Patient aufgrund eines symptomatischen Harnwegsinfekts, häufig eine Pyelonephritis, hospitalisiert werden (59–61). Eine andere Studie zeigte, dass 40% der Patienten nach einer Zystektomie im Verlauf wieder stationär behandelt werden mussten, 11% wurden zweimal oder häufiger wiederaufgenommen. Die Wiederaufnahmen fanden am häufigsten am 13. Tag nach der Entlassung statt und mit 41% waren dabei Infektionen die häufigste Ursache (62).

Zu den Spätkomplikationen zählen eher stomale und peristomale Komplikationen, wie Hautveränderungen, sowie Stenosen des Stomas. Die Rate liegt hierbei bei 30% (48). Außerdem können parastomale Hernien (63), Conduit- Stenosen (64) und metabolische Probleme, wie Hyperchlorämie, Hypokaliämie und Hyponatriämie auftreten (65).

Es wurden überdies einige Studien durchgeführt, welche den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und postoperativen Infektionen darstellen sollten. Dabei kam heraus, dass ein Charlson-Comorbidity-Index (CCI) > 2 ein Risiko darstellt. Ebenso waren Patienten mit postoperativen Infektionen häufiger adipös (BMI $\geq$ 30 kg/m²). Darüber hinaus wurde auch ein positiver Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Infektionen, sowie eine Häufung bei Patienten mit perioperativen Bluttransfusionen und längeren Operationsdauer beschrieben (66).

Des Weiteren zeigten sich in einer retrospektiven Studie von 2019 zwei zeitliche Höhepunkte, an denen die Inzidenz für Infektionen anstieg: Dies war zum einen der 3.-4. postoperative Tag und zum anderen der 8.-10. Dabei fiel der 8.-10. postoperative Tag in dieser Studie mit der Entfernung des Mono- J- Katheters zusammen (67).

Wundinfektionen sind eine weitere häufige Komplikation des Ileum- Conduits (68). In einer Studie mit 405 Patienten lag die Rate an Wundinfektionen bei 23,7 %. Als Risikofaktoren wurde

dabei ein erhöhter BMI, die präoperative Gabe von Ceftriaxon, sowie eine Hospitalisierung auf der Intensivstation genannt (68).

1.5.3 PROPHYLAXE

Es gibt aktuell keine klaren Empfehlungen zur Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe bei der radikalen Zystektomie. In aktuellen Studien wird diese kontrovers diskutiert. So kommen einige Studien zu dem Ergebnis, dass eine Prophylaxe keinen signifikanten klinischen Vorteil für Patienten mit Ileum-Conduit hat (69). Andere Studien zeigen hingegen, dass Ereignisse, wie z.B. die Entfernung des Mono- J- Katheters, im Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen stehen. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass die antibiotische Prophylaxe über diesen Zeitraum ausgeweitet werden könnte (67). In einer anderen Studie wurde die Prophylaxe entsprechend einer postoperativen Urin-Kultur angepasst, bei der die Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant weniger Harnwegsinfektionen zeigten (70).

Eine große Studie von 2019 zeigte, dass Harnwegsinfektionen nicht von der Dauer der perioperativen Antibiotikaphylaxe abhängig waren (68), was besonders hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzen von Bedeutung ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei Wundinfektionen nur 16,7% der identifizierten Erreger sensibel auf die perioperativen Antibiotika reagierten (68). Es waren bei den Harnwegsinfektionen Enterokokken die am häufigsten gefundenen Bakterien (25,7%). Aktuell wird die antibiotische Prophylaxe häufig mit Metronidazol und Cephalosporinen durchgeführt, d.h. dass aufgrund der Enterokokkenlücke die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien von dem Antibiotikaregime nicht erfasst werden (71).

Die Datenlage bezüglich der Besiedlung des Ileum- Conduits ist spärlich. In einem Review wurden 26 Studien bezüglich der bakteriellen Kolonisation verglichen. Hierbei fiel auf, dass es Unstimmigkeiten bei der Definition der Bakteriurie gab, die Bakteriurie nicht einheitlich überwacht und die Daten nicht einheitlich ausgewertet worden waren (72). Auch die Datenlage bezüglich der Antibiotikaphylaxe-Schemata sind spärlich, was eine uneinheitliche Anwendung von Antibiotika zur Folge hat. Dies sollte auf Grund der zunehmenden weltweiten Resistenzlage bedacht werden.

II. FRAGESTELLUNG

Zusammenfassend ist die Datenlage zu infektiösen Komplikationen nach Zystektomie mit Ileumkonduitanlage spärlich und, es gibt derzeit weder eine einheitliche Empfehlung zur Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe, noch eine Empfehlung zur Anpassung bei Risikofaktoren oder Resistenzlage. Daher wurde diese klinische Studie zur Antibiotikaprophylaxe, infektiösen Komplikationen und zur Kolonisation des Ileum- Conduits durchgeführt und folgende Endpunkte definiert:

Die primären Endpunkte dieser Studie waren infektiöse Komplikationen während der stationären Behandlung und die Identifikation der Kolonisation des Ileum-Conduits durch sterile Katheterisierung zu definierten Zeitpunkten.

Infektiöse Komplikationen sind häufig, es stellt sich dabei die Frage, ob diese zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auftreten. Zusätzlich spielt die Kolonisation eine wichtige Rolle, um die antibiotische Prophylaxe an die häufigsten Bakterien und die Resistenzlage anpassen zu können.

Die sekundären Endpunkte waren die Identifizierung von Zusammenhängen klinischer Parameter mit infektiösen Komplikationen und die Identifizierung von Risikofaktoren für diese Komplikationen.

Es sind bereits einige Risikofaktoren für das Auftreten von Harnwegsinfektionen bekannt. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu erkennen, ob auch pathologische Variablen, wie z.B. das Tumorstadium oder die TNM- Klassifikation, als Risikofaktoren festgestellt werden können.

Darüber hinaus gibt es aktuell keine klare Empfehlung für die Anwendung von prophylaktischer Antibiotikagabe. Bei zunehmenden Resistenzen ist es sinnvoll zu klären, ob die prophylaktische Gabe weiter reduziert werden kann. Außerdem wäre es interessant zu klären, ob es Patienten/ Patientinnen gibt, die auf Grund des Risikoprofils eher von einer Prophylaxe profitieren könnten.

III. MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENTYP UND STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine patientenbezogene Beobachtungsstudie, die zum Studientyp der prospektiven klinischen unizentrischen nicht- interventionellen Studien gehört und den Einfluss prognostischer Faktoren auf den weiteren Verlauf einer Erkrankung untersuchte.

Die prospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock am 26.11.2019 unter der Ethikvotum- Nummer A2019-0123 genehmigt. Weiterhin erfolgte eine Registrierung am 02.01.2020 beim Deutschen Register für klinische Studien (DKRS) unter folgender Nummer: DRKS00020406.

3.2 PATIENTENAUSWAHL

Es wurden Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2020 - Januar 2021 in der Klinik für Urologie an der Universitätsmedizin Rostock eine radikale Zystektomie und Harnableitung durch ein Ileum-Conduit erhielten.

Zusätzlich wurden Probanden mit einem Prostatakarzinom in die Studie aufgenommen, diese wurden im Sinne der Intention-to-treat-Analyse nicht aus der Studie entfernt.

Diese Patienten wurden über die Möglichkeit, der Teilnahme an der Studie informiert, erhielten bei Interesse das Patienteninformations- und Einwilligungsformular und wurden über die Studie aufgeklärt (Formulare im Anhang).

Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Patienten und Patientinnen mindestens 18 Jahre alt und damit einwilligungsfähig sein. Außerdem musste eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen. Ausschluss- und Abbruchkriterien wurden nicht definiert. Jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, bekam eine Identifikationsnummer, damit die Daten pseudonymisiert gespeichert werden konnten. Als primäre Endpunkte der Studie wurden infektiöse Komplikationen während der stationären Behandlung und die genaue Beschreibung der Kolonisation des Ileum-Conduits durch sterile Katheterisierung definiert. Die sekundären Endpunkte waren die Identifikation eines Zusammenhangs von klinischen Parametern mit infektiösen Komplikationen und die Identifikation von Risikofaktoren für diese Komplikationen.

3.3 PERIOPERATIVES MANAGMENT

Auf dem Studiendokumentationsbogen (siehe Anhang) wurden Angaben zu Geschlecht, Alter, Beruf, Nikotinkonsum (in pack years) und Alkoholkonsum vermerkt. Vorerkrankungen,- wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Zystitis, Nieren-, Darm- und Autoimmunerkrankungen-, sowie vorherige Infektionen wurden erfragt und mit 0/1 (ja/ nein) protokolliert.

Der Charlson-Comorbidity-Index wurde für jeden Patienten berechnet (Punktebewertung siehe Anhang) (73). Die Diagnose und der histologische Tumortyp wurden aus vorhandenen Berichten der Pathologie übernommen. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Zystektomie, bisher erfolgten Therapiemaßnahmen und durchgeführter Beckenbestrahlung wurden aus den jeweiligen Patientenakten der Universitätsmedizin Rostock bestimmt. Außerdem wurde der ECOG-Status (Kriterien siehe Anhang) (74) erhoben, die Temperatur gemessen und CRP, Leukozyten und Kreatinin im Studiendokumentationsbogen eingetragen. Vom Institut für Mikrobiologie wurde präoperativ, aus zwei Röhrchen (2x5ml) Mittelstrahlurin des Patienten, die Keimzahl, sowie die Bakteriengattungen ermittelt.

Bei allen Patienten wurde am Tag vor der radikalen Zystektomie eine antibiotische Prophylaxe über 3 Tage mit 3x 500 mg Metronidazol und 3x 1,5 g Cefuroxim intravenös begonnen. Eine Darmvorbereitung wurde nicht durchgeführt. Die radikale Zystektomie wurde nach den etablierten chirurgischen Prinzipien durchgeführt und dabei eine 12 - 15 cm lange Ileum-Schlinge, 20 cm von der Ileozäkalklappe entfernt, abgesetzt. Daraufhin erfolgte eine End-zu-End-Ileostomie und separat dazu eine End-zu-Seit-Anastomose der Harnleiter an das Ileum-Conduit.

3.4 POSTOPERATIVES MANAGEMENT

Postoperativ wurden die Daten des TNM-Stadiums ergänzt. Die Ausdehnung des Primärtumors ist dabei in T0/T1/T2/T3/T4 klassifiziert worden, der Lymphknotenbefall in N0/N1/N2, und das Vorhandensein von Fernmetastasen in M0/M1. Ebenso wurde die Invasion in Lymphgefäße (L0/L1), in Venen (V0/V1) und Perineuralscheiden (Pn0/Pn1) vermerkt.

Nach erfolgreicher Conduit-Anlage wurden aus dem Operationsbericht die Eingriffsdauer und Angaben zu eventuellen Bluttransfusionen in den Dokumentationsbogen übernommen. Des

Weiteren wurde der R-Status, also der Umfang des Residualtumors (R0/R1/R2), sowie das Grading (0/1/2), wenn es vorher noch nicht bekannt war, ergänzt.

Während des stationären Aufenthalts wurden am 04., 08. sowie 12. postoperativen Tag bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten der ECOG-Status erhoben, die Temperatur gemessen und Patientenblut in das Zentrallabor geschickt und dort erneut CRP, Leukozyten und Kreatinin bestimmt. Außerdem erfolgte eine sterile Urinentnahme mittels Katheter aus dem Conduit. Der Urin wurde ebenfalls in das Zentrallabor zur Untersuchung auf die Keimzahl und die Bakteriengattungen geschickt. Die Blut- und Urinwerte wurden daraufhin notiert, die Mono-J-Katheter am 09. und 10. postoperativen Tag ohne vorheriger Antibiotikagabe entfernt. Die Patienten wurden am Tag 12 nach der radikalen Zystektomie aus dem Krankenhaus entlassen, wenn keine Komplikationen auftraten oder eine intravenöse Behandlung erforderlich war.

Von Patienten, die während des stationären Aufenthalts verstarben, wurde die Todesursache erfasst und dokumentiert. Die Daten wurden mit Hilfe von SPSS 26.0 analysiert.

3.5 DEFINITIONEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Das Staging wurde nach der TNM- Klassifikation eingeteilt (27), für das Grading wurde die WHO-Klassifikation von 1973 sowie 2004/2016 genutzt (26). Die Klassifizierung von postoperativen Komplikationen wurden mittels Clavien-Dindo-Klassifikation durchgeführt (Klassifikation siehe Anhang) (75).

Chronisches Nierenversagen wurde nach den klinischen Praxisrichtlinien KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) definiert (76). Die Definitionen von Harnwegsinfektionen oder komplizierten Harnwegsinfektionen wurden entsprechend der Leitlinie der European Association of Urology verwendet. Die asymptomatische Bakteriurie wurde als Nachweis von $>10^5$ CFU (colony forming units)/ml in der Urinprobe ohne weitere Symptomatik bezeichnet. Von einer Kontamination wurde bei einem Nachweis von $<10^5$ CFU (colony forming units)/ml ohne weitere Symptomatik gesprochen. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen wurde als akute, sporadische oder rezidivierende untere und/oder obere Harnwegsinfekte ohne bekannte relevante anatomische und funktionelle Anomalien im Harntrakt oder Komorbiditäten definiert. Bei Harnwegsinfektionen bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines komplizierten Verlaufs, wie z.B. Männer oder Patienten mit relevanten anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntraktes wurde von einer kompliziertem Harnwegsinfektion gesprochen. Dementsprechend können alle, in dieser Studie, aufgetreten Harnwegsinfektionen als komplizierte Harnwegsinfektionen eingestuft werden (77–79). Es wurden also Patienten mit

einem Nachweis von $>10^5$ CFU in der Urinprobe und Symptomatik behandelt. Eine Erhöhung von Entzündungswerten ohne weitere Symptomatik oder eine Bakteriurie wurde dementsprechend nicht als behandlungsbedürftig eingestuft.

Zusätzlich wurde die Sepsis als bakterielle Infektion plus die Kriterien des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) definiert. Wenn die Blutkultur negativ war, mussten alle vier SIRS-Kriterien erfüllt sein, um eine Sepsis zu diagnostizieren. War die Blutkultur positiv, reichten zwei der SIRS-Kriterien aus, um eine Sepsis zu diagnostizieren (80).

Für jede numerische Variable wurde die numerische Verteilung vorläufig mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bewertet. Deskriptive Statistiken wurden mit Mittelwert und Standardabweichung für Normalverteilung oder mit Median und IQR für nicht-parametrische Daten erstellt. Für parametrische kontinuierliche Variablen wurde der Student t-Test und für parametrische kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test verwendet. Für die Bewertung der Risikofaktoren wurde die univariate Cox-Regressionsmethode verwendet, und die Signifikanz wurde mit der Wald-Statistik getestet. Alle angegebenen p-Werte basierten auf einer zweiseitigen Hypothese, $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software Statistical Package for the Social Sciences 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

4.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION

In dem Zeitraum von Mai 2020 - Januar 2021 wurden 30 Patienten in diese prospektive Studie eingeschlossen, 19 der Patienten waren männlich, 11 weiblich. Das Alter der Patienten betrug im Median 70,5 Jahre. Das Urothelkarzinom war mit 76,7% (n=23) am häufigsten vertreten, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 10% (n=3). Das Adeno- und Prostatakarzinom waren wie die neuroendokrine Tumore, nur gering vertreten.

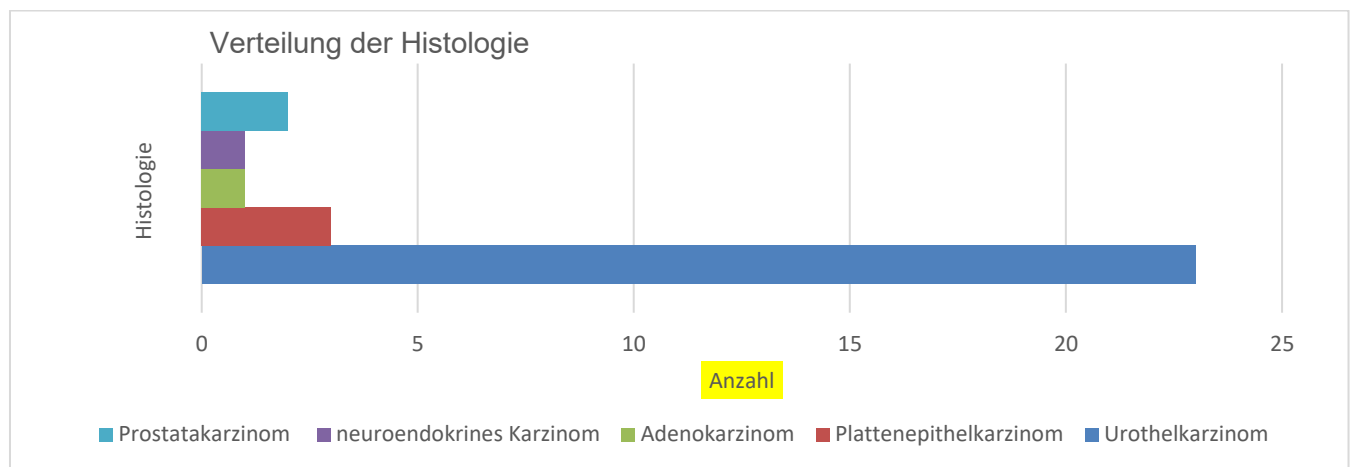


ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER HISTOLOGIE

Die Tumorstadien verteilten sich wie folgt: pT1 13,3%, pT2a 13,3%, pT2b 10%, pT3a 6,7%, pT3b 26,7%, pT4a 23,3%, pT4b 6,7% (siehe Abbildung 2). 60% hatten keine Lymphknotenbeteiligung, 20 % N1 und 20% N2. Metastasen traten bei 6,7% (n=2) auf, welche in beiden Fällen Knochenmetastasen waren. Lymphgefäßeinbrüche fanden sich bei 13 Patienten (43,3%), Blutgefäßeinbrüche bei sieben (23,3%) und Perineuralscheideninfiltration bei zehn Patienten (33,3%). 20 Patienten (66,7%) hatten einen R0-Status.

Bezüglich des Gratings lag kein Patient bei G1, sieben bei G2 (23,3%), 22 bei G3 (73,3%) und einer bei G4 (3,3%) (siehe Abbildung 3). Tabelle 6 gibt einen tabellarischen Überblick über die Merkmale der TNM-Klassifikation der Studienpopulation.

Parameter	n	%
Tumor- Status		
T1	4	13,3
T2a	4	13,3
T2b	3	10
T3a	2	6,7
T3b	8	26,7
T4a	7	23,3
T4b	2	6,7
Lymphknoten- Status		
N0	18	60
N1	6	20
N2	6	20
Metastasen- Status		
M0	28	93,3
M1	2	6,7
Lymphgefäß- Status		
L0	17	56,7
L1	13	43,3
Venen- Status		
V0	23	76,7
V1	7	23,3
Perineural- Status		
Pn0	20	66,7
Pn1	10	33,3
Residualtumor		
R0	20	66,7
R1	10	33,3
Grading		
G1	0	0
G2	7	23,3
G3	22	73,3
G4	1	3,3

TABELLE 6: ÜBERSICHT DER TNM MERKMALE DER STUDIENPOPULATION

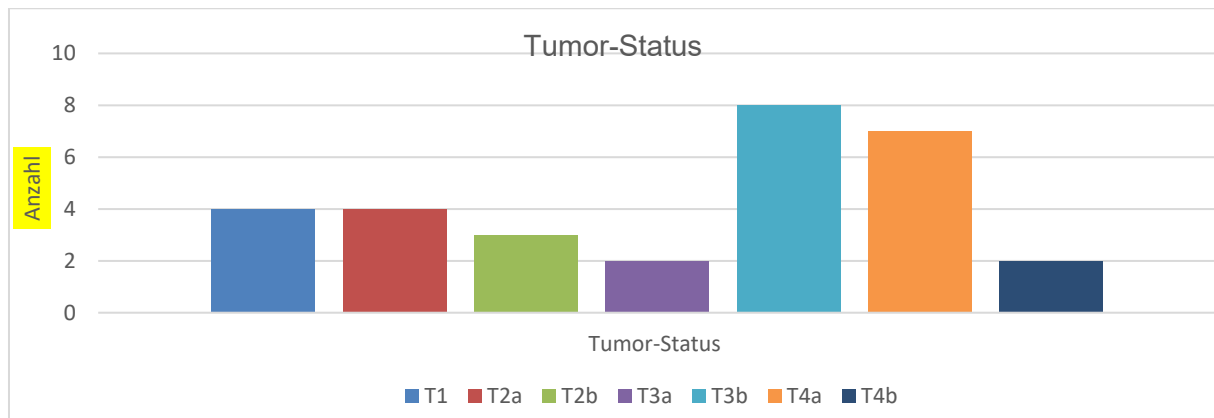


ABBILDUNG 2: VERTEILUNG TUMORSTATUS

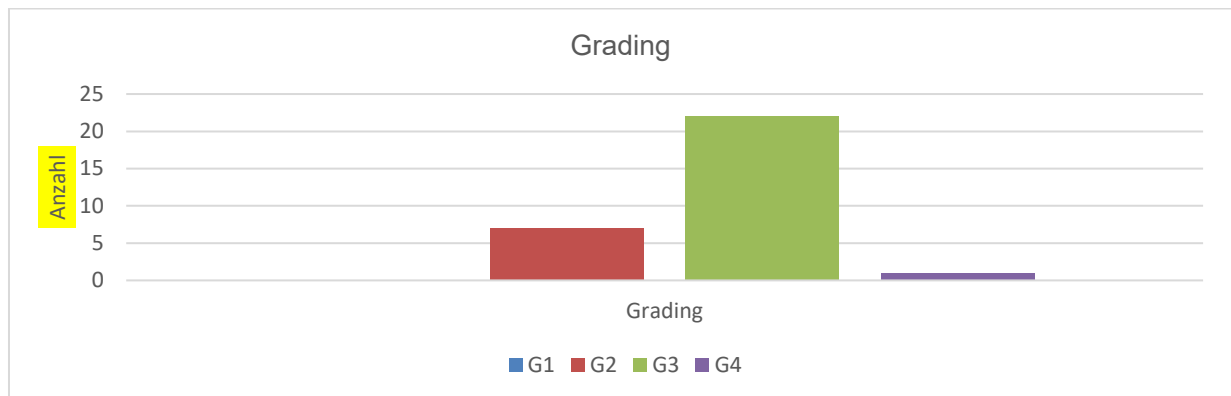


ABBILDUNG 3: VERTEILUNG GRADING

Tabelle 7 gibt eine Übersicht der prä- und intraoperativ erhobenen Daten. Der Charlson-Comorbidity-Index lag im Median bei 2. Fünf Patienten (16,7%) hatten eine bekannte Niereninsuffizienz und sieben (23,3%) litten an einem Diabetes mellitus Typ II. Eine arterielle Hypertonie hatten 18 Patienten (60,0%) und ein Patient eine chronische Zystitis. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur radikalen Zystektomie betrug einen Monat. Zwei Patienten (6,7%) erhielten eine palliative radikale Zystektomie, beide hatten Knochenmetastasen und bereits eine Strahlentherapie erhalten. Weitere zwei Patienten (6,7%) erhielten vor der radikalen Zystektomie eine neoadjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/ Cisplatin. Bezüglich des operativen Managements betrug die mediane Operationszeit 210 Minuten (IQR 182,5-238,0 Minuten). Elf Patienten erhielten zwei Erythrozytenkonzentrate (36,7%) und zwei Patienten benötigten vier Erythrozytenkonzentrate (6,7%). Es wurde keine fresh frozen Plasma oder Thrombozyten-Konzentrate transfundiert.

ERGEBNISSE

Parameter	n	%
Diabetes mellitus		
Ja	7	23,3
Nein	23	76,7
Art. Hypertonie		
Ja	18	60,0
Nein	12	40,0
Niereninsuffizienz		
Ja	5	16,7
Nein	25	83,3
Chronische Zystitis		
Ja	1	3,3
Nein	29	96,7
Z.n. Beckenbestrahlung		
Ja	2	6,7
Nein	28	93,3
Neoadjuvante Chemotherapie		
Ja	2	6,7
Nein	28	93,3
EK- Transfusionen		
0	17	56,7
2	11	36,7
4	2	6,7

TABELLE 7: ÜBERSICHT PRÄ- UND INTRAOPERATIV ERHOBENER DATEN

4.2 INFECTIÖSE KOMPLIKATIONEN UND DEREN RISIKOFAKTOREN

Im Beobachtungszeitraum entwickelten drei Patienten (10%) am 12. Tag nach der radikalen Zystektomie und nach der Entfernung der Mono-J-Kathter einen komplizierten Harnwegsinfekt mit Nachweis von *E. faecium*. Diese wurden antibiotisch empirisch mit Meropenem behandelt und entsprechen damit Grad II der Komplikationsklassifikation nach Clavien- Dindo.

Weitere zwei Patienten (7,6%) zeigten ebenfalls am 12. postoperativen Tag eine postoperative Wundinfektion mit *E. faecium*. Diese Patienten erhielten einen sekundären Wundverschluss und eine Lavage, was einem Grad IIIb nach Clavien-Dindo entspricht. Keiner der fünf Patienten (16,7%) erfüllte Sepsis-Kriterien. Die restlichen 25 Patienten (83,3 %) konnten am 12. postoperativen Tag entlassen werden und mussten in den folgenden 30 Tagen nicht erneut hospitalisiert werden. Andere Infektionen sind während des Untersuchungszeitraums nicht aufgetreten.

Es wurden die möglichen Risikofaktoren für das Auftreten von infektiösen Komplikationen analysiert, von denen drei einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Harnwegsinfekten zeigten. Tabellarische Übersicht siehe Tabelle 8.

Dies waren zum einen die palliative Indikation mit $p < 0,001$, zum anderen eine vorherige Strahlentherapie $p < 0,001$, sowie eine Zeitspanne von über drei Monaten von der Diagnosestellung bis zur radikalen Zystektomie mit $p = 0,036$. Es wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Kriterium und Wundinfektionen festgestellt.

In der univariaten Cox-Regression konnte kein Risikofaktor für Harnwegsinfekte identifiziert werden. Jedoch für das Auftreten von Wundinfektionen, nämlich die Operationszeit in Minuten (HR 1,74; 95% CL 0,87- 1,2; $p=0,001$).

Parameter	N (%)	Abhängigkeit kompliziertem Harnwegsinfekt	Abhängigkeit Wundinfektionen
Komplizierte Harnwegsinfekte	3 (10.0) Alle mit <i>E. faecium</i>	-	-
Wundinfektionen	2 (6.7) Alle mit <i>E. faecium</i>	-	-

Palliative Zystektomie	2 (6.7)	p<0.001	p=0.700
Alter > 70 Jahre	15 (50.0)	p=0.073	p=0.150
Charlson Comorbidity Index > 2	10 (33.3)	p=0.204	p=0.309
Operationszeit > 200 Minuten	17 (56.7)	p=0.717	p=0.208
Perioperative Transfusionen	13 (43.3)	p=0.398	p=0.100
Chron. Nierenversagen	5 (16.7)	p=0.422	p=0.520
Diabetes mellitus Typ II	7 (23.3)	p=0.066	p=0.520
Z.n. Beckenbestrahlung	2 (6.7)	p<0.001	p=0.700
Neoadjuvante Chemotherapy mit Gemcitabine/Cisplatin	2 (6.7)	p=0.631	p=0.700
Zeit Diagnose bis Zystektomie > 3 Monate	6 (20.0)	p=0.036	p=0.280

TABELLE 8: ZUSAMMENHANG DER PERIOPERATIVEN DATEN UND KOMPLIKATIONEN

4.3 BESIEDLUNG DES ILEUM- CONDUITS UND PARAKLINISCHE DATEN

Präoperativ zeigte sich der Mittelstrahlurin bei allen Patienten unauffällig. Im postoperativen Verlauf wurde das Ileum-Conduit mit Bakterien und Pilzen der Hautflora besiedelt. So waren am 04. postoperativen Tag drei Proben signifikant mit *Staph. haemolyticus* (10%) und eine Probe mit *Candida albicans* (3,3%) besiedelt. Am 08. postoperativen Tag zeigten sechs Proben *Staph. haemolyticus* (20%), zwei *Staph. epidermidis* (3,3%) und drei *Candida albicans* (10%).

Am 12. postoperativen Tag waren es zwölf mit *Staph. haemolyticus* (40%), einer mit *Staph. epidermidis* (3,3%) und drei mit *Candida albicans* (10%) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4-6).

Die Probanden mit den infektiösen Komplikationen zeigten bis zum 12. postoperativen Tag keine weitere mikrobiologische Besiedlung.

Urinkultur (10 ⁵ CFU/ml)	4. postoperativer Tag	8. postoperativer Tag	12. postoperativer Tag
Staphylococcus haemolyticus	3	6	12
Staphylococcus epidermidis	0	2	1
Candida albicans	1	3	3

TABELLE 9: BESIEDLUNG DER URINKULTUREN

Paraklinisch wurden das CRP, die Leukozyten und das Kreatinin beobachtet. Dabei hielten sich die Leukozyten und das Kreatinin im Normbereich, während das CRP bis zum 04. postoperativen Tag auf 66,85 im Median anstieg und sich dort zunächst hielt, bis es am 12. postoperativen Tag bei 89,3 lag.

Laborparameter (Mittelwert)	Präoperativ	4. postoperativer Tag	8. postoperativer Tag	12. postoperativer Tag
Leukozyten (10 ⁹ /l)	7,58	7,87	8,93	9,91
CRP (mg/l)	3,2	66,8	65,5	89,3
Kreatinin (µmol/l)	70,5	72,5	69,0	67,5

TABELLE 10: ÜBERSICHT LABORPARAMETER

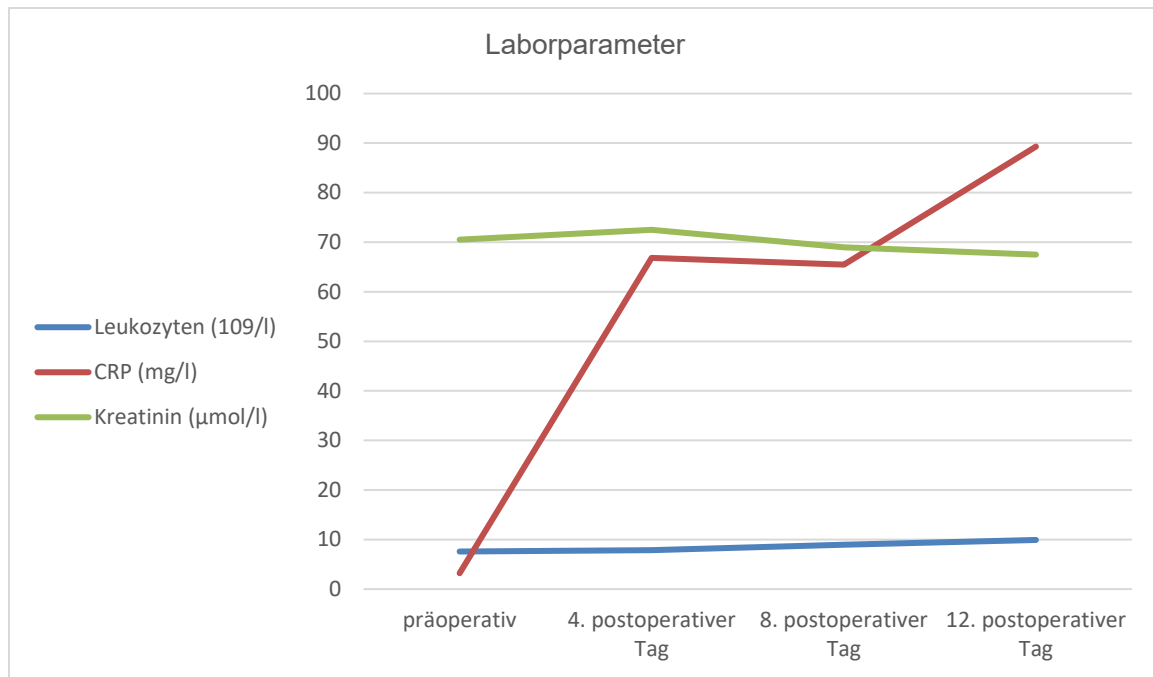


ABBILDUNG 4: VERLAUF DER LABORPARAMETER

V. DISKUSSION

5.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION

Die teilnehmenden Patienten der vorliegenden Studienpopulation hatten ein Durchschnittsalter von 70,5 Jahren. In der Literatur wird das mittlere Erkrankungsalter mit 77 Jahren bei Frauen und 74 Jahren bei Männern angegeben (2). Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz könnte sein, dass das Erkrankungsalter nicht mit dem Alter zum Operationszeitpunkt übereinstimmt und nicht alle diagnostizierten Patienten eine radikale Zystektomie erhalten.

Bei der histologischen Verteilung waren, wie erwartet, das Urothelkarzinom, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom am häufigsten vertreten. Der prozentuale Anteil stimmt hierbei nicht genau mit den bekannten Daten überein, was an der Größe der Kohorte liegen könnte.

86,7% der Population befanden sich in einem T-Stadium > 2 . Dieser Wert ist nicht überraschend, da bei den muskel-invasiven Harnblasenkarzinomen, also $T > 2$, die radikale Zystektomie mit Harnableitung Therapie der Wahl ist (32, 33).

In der durchgeführten Studie erhielten nicht alle Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie. Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden über einen relativ kurzen Zeitraum von neun Monaten eingeschlossen, sodass man von einer ähnlichen Studienpopulation ausgehen kann. Zusammenfassend kann man sagen, dass die relativ kleine Kohorte nicht die exakt gleichen Daten wie in Literatur aufweist, aber eine reale Situation widerspiegeln könnte.

5.2 INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN UND DEREN RISIKOFAKTOREN

In der vorliegenden Studie traten bei 16,7% der eingeschlossenen Patienten nach der radikalen Zystektomie infektiöse Komplikationen auf. Hierbei entwickelten drei Patienten einen komplizierten Harnwegsinfekt und zwei Patienten eine Wundinfektion. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von 2016, dass 40% der Patienten nach einer Zystektomie im Verlauf wieder stationär behandelt werden mussten. Die Wiederaufnahmen fanden gemäß einer Studie von Wittig et al. am häufigsten am 13. Tag nach der Entlassung statt und mit 41% waren Infektionen in diesem Zusammenhang die häufigste Ursache (62). Das heißt, dass die Rate an infektiösen Komplikationen in der vorliegenden Studie geringer war, als allgemein in der Literatur beschrieben. Auch diese Diskrepanz lässt sich am ehesten mit der kleinen Kohorte erklären.

Die infektiösen Komplikationen traten am 12. postoperativen Tag auf und waren in allen Fällen durch *E. faecium* ausgelöst worden. Dies spiegelte sich auch paraklinisch wider, da der CRP-Wert am 12. postoperativen Tag angestiegen war. Diese Korrelation weist daraufhin, dass der CRP-Wert als diagnostisches Mittel in der späteren postoperativen Phase geeignet sein könnte, was jedoch in prospektiven Studien weiter untersucht werden müsste. Zusätzlich muss gesagt werden, dass ein Anstieg des CRP nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium genutzt werden kann, da eine CRP-Erhöhung verschieden Ursachen, wie z.B. das Postaggressionssyndrom haben kann. Außerdem zeigte sich die CRP-Erhöhung erst am 12. postoperativen Tag. Hier konnte ebenfalls klinisch die Diagnose der komplizierten Harnwegsinfektion bzw. der Wundinfektion gestellt werden. Somit sahen wir also eine laborchemisch passende Erhöhung des Entzündungswertes, aber keinen früheren Anstieg, sodass wir keinen Hinweis dafür haben, dass das CRP als Frühmarker genutzt werden könnte. In einer zukünftigen Studie könnten die Entzündungsparameter engmaschiger kontrolliert werden. Ebenso könnten weitere Werte wie z.B. das Procalcitonin untersucht werden. Hiermit könnte man eventuell einen Frühmarker detektieren.

Die infektiösen Komplikationen, ausgelöst durch *E. faecium*, wurden alle empirisch mit Meropenem behandelt. Für uns wäre es also notwendig unsere lokale Resistenzlage von Enterokokken zu kennen, um somit antibiogrammgerecht behandeln und gegebenenfalls die antibiotische Therapie deeskalieren zu können.

Der Zeitpunkt des Auftretens von Infektionen spiegelt die allgemeine Datenlage wider. So wurde in vorhergehenden Studien der Höhepunkt der Infektionen am 08. - 10. postoperativen Tag festgestellt, was mit der Entfernung der Mono-J- Katheters zusammenfiel (67). Auch bei der vorliegenden Studie entwickelten sich die Harnwegsinfekte nach einer Mono-J-Katheterentfernung am 12. postoperativen Tag. Diese erfolgte bei den Patienten der vorliegenden Studie ohne Antibiotikaphylaxe. Wie auch schon bei Kolwjick et al. (67) sind wir auch im Rahmen unserer Untersuchung zu dem Schluss gekommen, dass eine Anpassung der Antibiotikaphylaxe zum Zeitpunkt der Mono-J-Katheterentfernung sinnvoll sein könnte. Allerdings muss man berücksichtigen, dass in der Studie von Kolwjick et al. auch Patienten mit einer Ableitung mit Neoblase eingeschlossen worden waren. Da bei einer kontinenten Harnableitung ein signifikant höheres Risiko für eine Harnwegsinfektionen besteht (71), kann man diese Daten also nicht direkt miteinander vergleichen. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, in zukünftigen Studien, wie in der aktuellen Studie, die Harnableitungsformen getrennt voneinander zu betrachten, um daraus explizite Schlüsse für die Behandlung ziehen zu können.

In Bezug auf die Endpunkte der Studie kann man also sagen, dass die vorliegende Studie ein gehäuftes Auftreten von Infektionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Mono-J-Katheterentfernung zeigte. Es sollte also in kontrollierten randomisierten Studien untersucht werden, ob eine Antibiotikaphylaxe vor der Stententfernung eine signifikante Reduktion der infektiösen Komplikationen bewirken kann.

Weiterhin wurde auch nach Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen gesucht. Es zeigte sich hier ein Zusammenhang zwischen infektiösen Komplikationen und einer palliativen Indikation, einer vorherigen Beckenbestrahlung, sowie einer Zeitspanne von über drei Monaten zwischen Diagnosestellung und radikaler Zystektomie. Diese Faktoren wurden bisher noch nicht beschrieben. Man könnte dabei vermuten, dass die Risikofaktoren in einem Zusammenhang miteinander stehen: ein Patient, welcher eine Bestrahlung erhielt, sich auch eher in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befand und auch einen längeren Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Operation hatte, hat ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen.

In der Literatur wurden bisher einige andere Risikofaktoren, wie ein Charlson-Comorbidity-Index > 2 , Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen und eine längere Operationsdauer beschrieben (81, 82). Diese Risikofaktoren konnten im Rahmen dieser Studie nicht festgestellt werden. Dabei muss man allerdings einschränkend anmerken, dass einige Faktoren, wie z.B. der Nikotinkonsum oder der BMI in der vorliegenden Studie nur unzureichend erfasst wurden.

In der univarianten Cox-Regression konnte kein Risikofaktor für Harnwegsinfekte erfasst werden. Allerdings zeigte sich eine Korrelation zwischen der Operationszeit und dem Auftreten von Wundinfektionen. In der Studie von Goldberg et al., welche sich vor allem auf Wundinfektionen als Komplikationen konzentrierte, wurden ein erhöhter BMI-, sowie eine Hospitalisierung auf der Intensivstation als Risikofaktoren genannt (68). Dabei wurde beschrieben, dass ein niedriger BMI seltener mit einer Einweisung auf die Intensivstationen korreliert und somit das Risiko für Wundinfektionen reduziert war.

Zusammenfassend kann man also vermuten, dass die Studie bereits bekannte Risikofaktoren möglicherweise auf Grund einer Nichterfassung und einer zu geringen Studienpopulation nicht nachweisen konnte. Allerdings konnte eine palliative Situation als Risikofaktor erkannt werden. Diesbezüglich könnte man ein verändertes Vorgehen bei diesen Patienten diskutieren, um die Wahrscheinlichkeit einer verlängerten oder erneuten Hospitalisierung zu minimieren. In Bezug auf die bereits beschriebenen Daten könnte eine prophylaktische Antibiotikagabe vor einer Mono-J-Katheterentfernung generell für palliative Patienten sinnvoll sein. Für Risikopatienten

(vorangegangene Strahlentherapie, palliative Indikation, lange Zeit zwischen Erstdiagnose und Zystektomie) sollte gegebenenfalls eine ausgeweitete antibiotische Prophylaxe abgewogen werden.

Beim Auftreten von infektiösen Komplikationen wäre eine antibiogrammgerechte antibiotische Therapie optimal um den Keim gezielt behandeln zu können und weiteren Resistenzbildungen vorzubeugen.

5.3 BESIEDLUNG DES ILEUM- CONDUITS UND PRÄOPERATIVE PROPHYLAXE

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Ileum- Conduit im Verlauf mit Bakterien und Pilzen der Hautflora besiedelt wird. Am 04. postoperativen Tag waren drei Proben und im Verlauf am 12. postoperativen Tag bereits 16 Proben besiedelt. Diese Besiedlung fand mit den Hautkeimen *Staph. epidermidis*, *Staph. haemolyticus* und *Candida albicans* statt und war zu erwarten gewesen, sind jedoch bisher noch nicht beschrieben worden. Eine asymptomatische Bakteriurie wurde nicht behandelt (72, 83). Für den Vorschlag von Pariser et al. auch eine Prophylaxe bezüglich möglicher Pilzinfektionen durchzuführen, sahen wir keine Notwendigkeit, da keine Pilzinfektionen, sondern nur eine Besiedlung mit *Candida albicans* beobachtet werden konnte (84). Bei den Probanden mit infektiösen Komplikationen wurde zuvor keine Kolonisation oder asymptomatische Bakteriurie gesehen. Auch dies bestätigte nochmal das Vorgehen diese asymptomatischen Bakteriurien nicht antibiotisch zu behandeln. Wir konnten somit keinen Zusammenhang zwischen einer Besiedlung und infektiösen Komplikationen sehen.

Die infektiösen Komplikationen traten am 12. postoperativen Tag auf und waren in allen Fällen durch *E. faecium* ausgelöst worden. In einer Studie von Goldberg et al. waren Enterokokken ebenfalls die am häufigsten diagnostizierten pathologischen Erreger (68). Allerdings wird die antibiotische Prophylaxe häufig mit Metronidazol und Cephalosporinen durchgeführt, welche dann auf Grund der Enterokokkenlücke nur noch teilweise sensibel sind, sodass ein Regime mit Aminopenicillinen sinnvoll wäre. Auch im vorliegenden Fall wurde die Prophylaxe mit Metronidazol und Cefuroxim durchgeführt. In der Studie von Wang et al. wurde das Antibiotikaregime entsprechend der postoperativen Urinkultur angepasst, was zu signifikant weniger Harnwegsinfektionen führte (70). Dies unterstützt insofern die Ergebnisse der aktuellen Forschungsarbeit, indem auch hier für sinnvoll erachtet werden kann, die Antibiotikaprophylaxe an die lokale Resistenzlage anzupassen.

Die Dauer der perioperativen antibiotischen Prophylaxe wurde in der Literatur häufiger diskutiert. So kommen Kirkpatrick et al. zu dem Schluss, dass eine Prophylaxe keinen signifikanten Vorteil für Patienten mit Ileum-Conduit hat (69). Goldberg et al. beschreiben, dass die Harnwegsinfektionsrate nicht von der Dauer der Prophylaxe anhängig ist (68), ebenso wie Hara et al., die in Bezug auf Wundinfektionen ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass eine eintägige Prophylaxe einer dreitägigen Prophylaxe gleichwertig sei (85). Auch Haider et al. beschreiben in ihrer Studie keine signifikante Verbesserung durch eine verlängerte Antibiotikaprophylaxe (71).

Die meisten Studien stimmen in dem Punkt überein, dass die perioperative Antibiotikaprophylaxe am Tag der Operation entscheidend für die Prävention infektiöser Komplikationen ist und die Dauer dabei auf einen Tag reduziert werden kann. Hara et al. beschreiben dabei zusätzlich, dass eine weitere postoperative Anwendung selektiv eingesetzt werden kann, wie beispielsweise vor einer Mono-J-Katheterentfernung (85). Diese Aussage ist mit unserer prospektiven Studie vergleichbar und sollte in randomisierten kontrollierten Studien weiter geprüft werden.

Als Ursachen für das Fehlen von klaren Leitlinien zur Antibiotikaprophylaxe kann man zum einen die unzureichende Studienlage verantwortlich machen und zum anderen die Qualitätslücken bei den bereits vorhandenen Studien. Wie zum Beispiel in der Studie von Wang et al., in welcher Patienten mit längerem Krankenhausaufenthalt oder perioperativen Komplikationen aus der Studie ausgeschlossen wurden (70). Zusätzlich sind die meisten bisher durchgeführten Studien retrospektive Arbeiten. Eine weitere erschwerende Ursache ist die lokale Resistenzlage, welche in einer einheitlichen Leitlinie schwer zu berücksichtigen ist.

5.4 METHODENKRITISCHE BETRACHTUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie, welche in einem relativ kurzen Zeitraum von neun Monaten entstanden ist. Dadurch kann man davon ausgehen, dass die hier zugrundeliegende Studienpopulation nahezu homogen ist. Die Studie wurde nur an der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt, was bedeutet, dass es sich um eine unizentrische Studienpopulation handelt. Diese bringt jedoch den Vorteil, dass sich Hinweise auf die klinikinterne Resistenzlage ergeben. Allerdings kann man die Ergebnisse dadurch nicht ohne weiteres verallgemeinern beziehungsweise auf andere Kliniken übertragen.

Bei der Datenerhebung wurden einige Parameter, wie der BMI oder der Status zum Nikotinkonsum nur unzureichend erfasst, sodass diese in die Auswertung nicht mit einbezogen werden konnten.

Zusätzlich kam es zu einer Verletzung des Studienprotokolls, da Probanden mit einem Prostatakarzinom in die Studie aufgenommen wurden, was nicht den vorher definierten Einschlusskriterien entsprach. Dieser wurde im Sinne der Intention-to-treat-Analyse nicht aus der Studie entfernt.

Aufgrund der Tatsache, dass die Population mit 30 eingeschlossenen Patienten noch relativ klein ist, konnte keine multivariate Analyse der Faktoren bezüglich der Endpunkte durchgeführt werden.

5.5 AUSBLICK

Bei der Literaturarbeit zu dieser Studie wurde deutlich, dass die Datenlage zu infektiösen Komplikationen sehr spärlich ist. Hinzu kommt, dass es aktuell keine klare Empfehlung für ein einheitliches prophylaktisches Antibiotikaregime für die radikale Zystektomie gibt. Gerade auf Grund der weltweit steigenden Antibiotikaresistenzen ist es wichtiger denn je, eine optimale Anwendung zu etablieren.

In der durchgeführten Studie konnte festgestellt werden, dass infektiöse Komplikation vor allem nach einer Mono-J-Katheterentfernung auftraten. In zukünftigen Studien könnte man also untersuchen, ob eine Antibiotikagabe zum Zeitpunkt der Mono-J-Katheterentfernung zu einer Reduktion von infektiösen Komplikationen führt. Zusätzlich sollte in einer größer aufgestellten Studie geklärt werden, ob eine Reduktion der initialen Prophylaxe auf einen Tag sinnvoller ist, als eine dreitägige Prophylaxe. Ebenso wäre zu prüfen, ob die Antibiotikaprophylaxe im Hinblick auf die Enterokokkenlücke nicht angepasst werden sollte.

So zeigt die Studie und ihre Ergebnisse, dass das Augenmerk vor allem auf eine angepasste antibiotische Therapie gelegt werden müsste, da auch die lokale Resistenzlage eine entscheidende Rolle spielt. Gerade diese zu vernachlässigen, würde zu keiner optimalen Wirkung und zusätzlichem weiteren Voranschreiten der Resistenzen führen. Somit sollte auch eine antibiogrammgerechte frühzeitige Deeskalation der antibiotischen Therapie angestrebt werden. Überdies sollten auch individuelle Risikofaktoren in diese Entscheidung miteinbezogen werden.

Es empfiehlt sich daher, die möglichen Risikofaktoren in einer größeren Studienpopulation erneut zu untersuchen und darauf zu achten, dass alle Parameter – zum Beispiel auch der BMI –, miteinbezogen werden. Diese Überlegungen könnte man zukünftig in einer

multizentralen randomisierten klinischen Studie mit großer Studienpopulation untersuchen, um statistisch eindeutige Hinweise zu erhalten. Zusätzlich sollten dabei die Harnableitungsformen getrennt voneinander betrachtet werden.

Das Ziel wäre eine einheitliche Vorgabe der antibiotischen Prophylaxe durch die Leitlinien, welche eine individuelle Anpassung an die lokale Resistenzlage, die Art der Harnableitung sowie an das Risikoprofil des Patienten berücksichtigt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Harnwegsinfekte machen den größten Teil der Komplikationen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung durch ein Ileum-Conduit aus. Deshalb spielt die antibiotische Prophylaxe eine wichtige Rolle bei der Minimierung von Komplikationen. Aufgrund der steigenden Antibiotikaresistenzlage ist eine optimale und angepasste Prophylaxe wichtiger denn je. Trotzdem gibt es derzeit keine einheitliche Empfehlung zu deren Durchführung.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen untersucht, ob es einen Zeitpunkt gibt, an dem Infektionen häufiger auftreten, zum anderen, wie die Kolonisation abläuft. Zusätzlich wurde versucht, Risikofaktoren für das Auftreten von infektiösen Komplikationen darzustellen. Ziel war es, aus diesen Daten Rückschlüsse zu ziehen, welche für eine Anpassung der antibiotischen Prophylaxe genutzt werden könnten.

Diese Arbeit ist eine prospektiv klinische unizentrische nicht- interventionelle Studie, die im Zeitraum von Mai 2020 - Januar 2021 an der Klinik für Urologie an der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt wurde.

Die Urinproben wurden durch sterile Katheterisierung des Ileum-Conduits am 04., 08. und 12. postoperativen Tag bei allen eingeschlossenen Probanden entnommen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten drei Tage lang eine intravenöse antibiotische Prophylaxe mit 3× 500 mg Metronidazol und 3× 1,5 g Cefuroxim. Die antibiotische Prophylaxe begann am Tag der radikalen Zystektomie. Die Mono-J-Katheter wurden am 09. oder 10. postoperativen Tag ohne vorherige Antibiotikagabe entfernt. Zur Auswertung wurden der Student t-Test, der χ^2 -Test oder der exakte Fisher-Test verwendet. Zur Bewertung der Risikofaktoren wurde die univariate Cox-Regressionsmethode angewandt.

In die Studie wurden 30 Patienten eingeschlossen, davon waren 19 männlich (63,3%) und 11 weiblich (36,7%). Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 70,5 Jahren und das Urothelkarzinom war mit 76,7% am häufigsten vertreten. Drei Patienten (10%) entwickelten am 12. postoperativen Tag eine komplizierte Harnwegsinfektion durch *E. faecium* und benötigten eine antibiotische Behandlung mit Meropenem (Clavien-Dindo II). Zwei weitere Patienten (6,7%) entwickelten eine postoperative Wundinfektion mit *E. faecium* und mussten operiert werden (Clavien-Dindo IIIb).

Es zeigte sich, dass eine palliative Indikation ($p < 0,0001$), eine vorherige Strahlentherapie ($p < 0,0001$) und ein Zeitraum von mehr als drei Monaten von der Diagnose bis zur radikalen Zystektomie ($p = 0,036$) signifikant mit der Entwicklung eines komplizierten Harnwegsinfekts verbunden waren. Der CRP- Wert zeigte im Median einen Anstieg zum 12. postoperativen Tag. Zusätzlich war das Ileum-Conduit am 12. postoperativen Tag bei zwölf Patienten mit

Staph. haemolyticus kolonisiert (40,0%). Diese Patienten entwickelten allerdings keine infektiöse Komplikation.

Die gewonnenen Daten deuten darauf hin, dass eine antibiotische Prophylaxe vor einer Mono-J-Katheterentfernung sinnvoll sein könnte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche eine palliative radikale Zystektomie mit Ileum-Conduit erhalten, das höchste Risiko für die Entwicklung von infektiösen Komplikationen haben. Insgesamt gibt die Studie Hinweise darauf, dass es sinnvoll sein könnte, die antibiotische Therapie an individuelle Risikofaktoren anzupassen.

Der Nachweis von E. faecium bei den Infektionen, welches teilweise von gängigen Antibiotikaregimen nicht erfasst wird, ist ein weiterer Hinweis auf die notwendige Anpassung der antibiotischen Prophylaxe an die lokale Resistenzlage. Diesbezüglich sollte sowohl die antibiotische Prophylaxe an die Resistenzlage angepasst werden, als auch die Therapie bei infektiösen Komplikationen antibiogrammgerecht behandelt werden. Beziehungsweise die kalkulierte antibiotische Therapie nach Erhalt des Antibiogramms deeskaliert werden.

Die infektiösen Komplikationen traten nicht bei Probanden mit einer Kolonisation oder asymptomatischen Bakteriurie auf, sodass auch diese Studie das aktuelle Vorgehen unterstreicht, die Kolonisationen und asymptomatischen Bakteriurien nicht zu behandeln.

Abschließend soll noch einmal betont werden, dass die erhobenen Daten einige Einschränkungen wie zum Beispiel eine unizentrische Studienpopulation und fehlende Parameter, wie den BMI, aufweisen.

Zukünftig sollte in einer multizentralen, randomisierten, klinischen Studie mit größerer Studienpopulation untersucht werden, ob eine Antibiotikagabe vor einer Mono-J-Katheterentfernung zur Reduktion von infektiösen Komplikationen führen könnte. Das langfristige Ziel ist hierbei eine einheitliche Vorgabe der antibiotischen Prophylaxe durch die Leitlinien, welche eine individuelle Anpassung an die lokale Resistenzlage und das Risikoprofil des Patienten berücksichtigt.

Als Fazit zur Umsetzung in die Klinik könnte sich ergeben:

1. Eine single-shot Antibiotikagabe sollte im Zusammenhang mit der Mono-J-Katheterentfernung durchgeführt werden.
2. Ein Wechsel der Antibiotikagabe zur Prophylaxe sollte zum Schluss der Enterokokkenlücke durchgeführt werden.
3. Es sollte geprüft werden, ob die initiale präoperative Antibiotikaprophylaxe in der Zeitdauer reduziert werden könnte.

Der erste Punkt wurde mittlerweile in die klinische Routine der Klinik integriert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1):7–30.
2. Robert Koch-Institut, die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [12. Ausgabe]. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017; 71(1):96–108.
4. Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 2.0.; 2020.
5. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB, editors. Der Onkologe: Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2018.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8):1941–53.
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306(7):737–45.
8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122(1):155–64.
9. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 86(2):289–94.
10. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan J-M et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res* 2009; 69(17):6857–64.
11. Guha N, Steenland NK, Merletti F, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010; 67(8):568–73.
12. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008; 65(5):347–53.
13. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener – Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS 2022.
14. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343(2):78–85.
15. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(21):1634–43.
16. Keehn A, Ludmir E, Taylor J, Rabbani F. Incidence of bladder cancer after radiation for prostate cancer as a function of time and radiation modality. *World Journal of Urology* 2017; 35(5):713–20.
17. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; (218):79–84.

18. Vale N, Gouveia MJ, Rinaldi G, Santos J, Santos LL, Brindley PJ et al. The role of estradiol metabolism in urogenital schistosomiasis-induced bladder cancer. *Tumour Biol* 2017; 39(3):1010428317692247.
19. Ripert C. Bilharziose urinaire. *Presse Med* 2000; 29(28):1573–6.
20. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63(2):379–85.
21. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, Schned A, Karagas MR. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011; 117(7):1552–6.
22. Moch H, Amin MB, Berney DM, Comp  rat EM, Gill AJ, Hartmann A et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2022; 82(5):458–68.
23. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12):1435–48.
24. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathol Int* 2010; 60(1):1–8.
25. 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* 2016; 70(1):106–19.
26. Urinary and Male Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8.
27. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH; 2017.
28. Matsushima M, Kikuchi E, Hasegawa M, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. Clinical impact of bladder biopsies with TUR-BT according to cytology results in patients with bladder cancer: a case control study. *BMC Urol* 2010; 10:12.
29. Frank vom Dorp. Die Urologie: Urothelkarzinom der Harnblase Instillationstherapie und Tumornachsorge. Springer Berlin Heidelberg.
30. Babjuk M, B  hle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comp  rat EM et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017; 71(3):447–61.
31. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JWF. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63(1):145–54.
32. Hautmann RE, Gschwend JE, Petriconi RC de, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176(2):486-92; discussion 491-2.
33. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4):690–6.
34. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002; 41(4):440–8.

35. Stenzl A, Cowan NC, Santis M de, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59(6):1009–18.
36. Ohlmann C. Urothelkarzinom der Harnblase: Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie. In: Michel MS, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth MP, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 819–23 (Springer Reference Medizin).
37. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU International* 2014; 113(1):11–23.
38. Check DK, Leo MC, Banegas MP, Bulkley JE, Danforth KN, Gilbert SM et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J Urol* 2020; 203(1):159–63.
39. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999; 26(1):125–47, ix.
40. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World Journal of Urology* 2006; 24(3):315–8.
41. Stein R, Hohenfellner M, Pahernik S, Roth S, Thüroff JW, Rübber H. Urinary diversion--approaches and consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(38):617–22.
42. Okada Y, Shichiri Y, Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Arai Y et al. Management of late complications of continent urinary diversion using the Kock pouch and the Indiana pouch procedures. *Int J Urol* 1996; 3(5):334–9.
43. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World Journal of Urology* 2006; 24(3):305–14.
44. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63(1):67–80.
45. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005; 66(2):299–304.
46. Davis NF, Burke JP, McDermott T, Flynn R, Manecksha RP, Thornhill JA. Bricker versus Wallace anastomosis: A meta-analysis of ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5-6):E284–90.
47. Nagele U, Sievert K-D, Merseburger AS, Anastasiadis AG, Stenzl A. Urinary Diversion Following Cystectomy. *EAU Update series*; 2005.
48. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *Journal of Urology* 2003; 169(3):985–90.
49. Albisinni S, Oderda M, Fossion L, Varca V, Rassweiler J, Cathelineau X et al. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU)-Section of Uro-Technology. *World Journal of Urology* 2016; 34(2):149–56.
50. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2015; 67(6):1042–50.

51. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *Journal of Urology* 2005; 174(4 Pt 1):1231-7; discussion 1237.
52. Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, Clark PE, Smith JA, Cookson MS. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008; 179(4):1313-8; discussion 1318.
53. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013; 189(2):474-9.
54. Niegisch G, Albers P, Rabenalt R. Perioperative complications and oncological safety of robot-assisted (RARC) vs. open radical cystectomy (ORC). *Urologic Oncology* 2014; 32(7):966-74.
55. Kader AK, Richards KA, Krane LS, Pettus JA, Smith JJ, Hemal AK. Robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy: comparison of complications and perioperative oncological outcomes in 200 patients. *BJU International* 2013; 112(4):E290-4.
56. Kiss B, Burkhard FC, Thalmann GN. Open radical cystectomy: still the gold standard for muscle invasive bladder cancer. *World Journal of Urology* 2016; 34(1):33-9.
57. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G et al. Radical cystectomy in the elderly: Comparison of survival between younger and older patients. *Cancer* 2005; 103(3):546-52.
58. Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1):1281-5.
59. Nieuwenhuijzen JA, Vries RR de, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008; 53(4):834-42; discussion 842-4.
60. Clifford TG, Katebian B, van Horn CM, Bazargani ST, Cai J, Miranda G et al. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients. *World Journal of Urology* 2018; 36(5):775-81.
61. 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* 2013; 112(8):1113-20.
62. Wittig K, Ruel N, Barlog J, Crocitto L, Chan K, Lau C et al. Critical Analysis of Hospital Readmission and Cost Burden After Robot-Assisted Radical Cystectomy. *Journal of Endourology* 2016; 30(1):83-91.
63. Rodriguez Faba O, Rosales A, Breda A, Palou J, Gaya JM, Esquena S et al. Simplified technique for parastomal hernia repair after radical cystectomy and ileal conduit creation. *Urology* 2011; 77(6):1491-4.
64. Magnusson B, Carlén B, Bak-Jensen E, Willén R, Månsson W. Ileal conduit stenosis--an enigma. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30(3):193-7.
65. Hautmann RE, Hautmann SH, Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol* 2011; 8(12):667-77.
66. Thulin H, Steineck G, Kreicbergs U, Onelöv E, Ahlstrand C, Carringer M et al. Hygiene and urinary tract infections after cystectomy in 452 Swedish survivors of bladder cancer. *BJU International* 2010; 105(8):1107-17.

67. Kolwijck E, Seegers AEM, Tops SCM, van der Heijden AG, Sedelaar JPM, Oever J ten. Incidence and microbiology of post-operative infections after radical cystectomy and ureteral stent removal; a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1):303.
68. Goldberg H, Shenhar C, Tamir H, Mano R, Baniel J, Margel D et al. Predictors of surgical site infection after radical cystectomy: should we enhance surgical antibiotic prophylaxis? *World Journal of Urology* 2019; 37(6):1137–43.
69. Kirkpatrick C, Haynes A, Sharma P. Antibiotic prophylaxis is not associated with reduced urinary tract infection-related complications after cystectomy and ileal conduit. 2018 2018. Available from: URL: <http://www.bladderj.org/bladder/article/view/722>.
70. Wang Y, Shen W, Yuan X, Akezhoul S, Di Jin, Chen H. A perioperative management to reduce rate of urinary tract infection for patient underwent radical cystectomy with ileal conduit diversion. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(3):401–7.
71. Haider M, Ladurner C, Mayr R, Tandogdu Z, Fritsche H-M, Fradet V et al. Use and duration of antibiotic prophylaxis and the rate of urinary tract infection after radical cystectomy for bladder cancer: Results of a multicentric series. *Urologic Oncology* 2019; 37(5):300.e9-300.e15.
72. Qu LG, Adam A, Ranasinghe W, Lawrentschuk N. Systematic review: bacterial colonisation of conduits and neobladders-when to test, watch, and treat. *World Journal of Urology* 2020; 38(6):1413–22.
73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373–83.
74. M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*:649–55.
75. Clavien-Dindo-Klassifikation [cited 2021 Jul 6]. Available from: URL: <https://www.assessurgery.com/clavien-dindo-classification/>.
76. KDIGO [cited 2021 Jul 6]. Available from: URL: <https://kdigo.org/guidelines/>.
77. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5):309–32.
78. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 Suppl:64–70.
79. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
80. Criteria of systemic inflammatory response syndrome (SIRS); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/> [cited 2021 Jul 6].
81. Parker WP, Tollefson MK, Heins CN, Hanson KT, Habermann EB, Zaid HB et al. Characterization of perioperative infection risk among patients undergoing radical cystectomy: Results from the national surgical quality improvement program. *Urologic Oncology* 2016; 34(12):532.e13-532.e19.
82. Helena Thulin 1, Gunnar Steineck, Ulrika Kreicbergs, Erik Onelöv, Christer Ahlstrand, Malcolm Carringer, Sten Holmäng, Börje Ljungberg, Per-Uno Malmström, David Robinsson, Hans Wijkström, N Peter Wiklund, Lars Henningsohn. Hygiene and urinary tract infections after cystectomy in 452 Swedish survivors of bladder cancer. *BJU International* 2010 Apr; 105(8):1107–17.

83. The European Association of Urology (EAU) guideline on Urological Infections [cited 2021 Jul 6]. Available from: URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Pocket-Guidelines-on-Urological-Infections-2021.pdf>.
84. Pariser JJ, Anderson BB, Pearce SM, Han Z, Rodriguez JA, Landon E et al. The effect of broader, directed antimicrobial prophylaxis including fungal coverage on perioperative infectious complications after radical cystectomy. *Urologic Oncology* 2016; 34(3):121.e9-14.
85. Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S, Nishiyama T, Takahashi K. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol* 2008; 15(6):511–5.

VIII. ANHANG

8.1 PATIENTENINFORMATION- UND EINWILLIGUNGSFORMULAR

Prospektive klinische Studie zur mikrobiologischen Besiedlung des implantierten Conduits

Universitätsmedizin Rostock

Studienleitung: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg und Dr. med. Laila Schneidewind

Patienteninformations- und Einwilligungsförmular

Patienteninformation

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patienten,

wir möchten Sie bitten an unserer Studie „Prospektive klinische Studie zur mikrobiologischen Besiedlung des implantierten Conduits“ teilzunehmen.

Bei der Studie geht es um die Bakterienanzahl im untersuchten Urin, sowie die Gattung des Bakteriums, die begleitenden Symptome und eventuell vorhandene Risikofaktoren. Infektionen sind für den weiteren postoperativen Verlauf von großer Bedeutung, da diese die Nachsorge erschweren und den Krankenhausaufenthalt verlängern können. Die Erkenntnis von Risikofaktoren können dafür sorgen, das postoperative Management zu verbessern. Darüber hinaus können Infektionen im Verlauf früher erkannt und behandelt werden.

Für Sie bestehen bei der Teilnahme der Studie keine weiteren Risiken. Es werden im Rahmen der Operationsvorbereitung Blutproben entnommen, aus denen wir Entzündungsparameter bestimmen können. Außerdem werden alle 4 Tage Urinproben und Blutproben entnommen, die auf die Bakterienanzahl und Bakteriengattung, sowie Entzündungszeichen überprüft werden. Diese für unsere Studie abgenommenen Proben, werden nach der Untersuchung nicht weiter aufbewahrt.

Des Weiteren gehört die Dokumentation Ihrer Risikofaktoren und Vorerkrankungen zur Studie.

Alle durchgeführte Urin- und Blutentnahmen folgen im Verlauf der Conduit-Nachsorge und nur während Ihres stationären Aufenthalts.

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert gespeichert, sind also lediglich an eine Nummer gebunden und können somit nur noch durch den Studienleiter wieder dem Namen zugeordnet werden.

Ziel der Studie ist es Risikofaktoren von Infektionen zu erkennen und diese zu minimieren bzw. Risikopatienten engheriger zu kontrollieren. Langfristige soll so die Nachsorge der Patienten verbessert und die Komplikationen verringert werden.

Mit der Teilnahme an der Studie würden Sie einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Therapie leisten.

Ihre Therapie ändert sich durch diese Studie nicht. Sie werden nach den urologischen Standards behandelt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist natürlich freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angaben von Gründen Ihr Einverständnis an der Teilnahme an dieser Studie zurücknehmen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Auf Verlangen können alle bisher erhobene Daten gelöscht werden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Prospektive klinische Studie zur mikrobiologischen Besiedlung des implantierten Conduits

Universitätsmedizin Rostock

Studienleitung: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg und Dr. med. Laila Schneidewind

Einwilligungserklärung

Prospektive klinische Studie zur mikrobiologischen Besiedlung des implantierten Conduits

Universitätsmedizin Rostock, Urologische Klinik und Poliklinik, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Sehr geehrte Frau....., sehr geehrter Herr.....,

hiermit bitten wir Sie um Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der oben genannten Studie, wie Sie Ihnen in der Patienteninformation genauer erläutert worden ist.

Ich bin durch den Prüfarzt über den Zweck, Ablauf, die Bedeutung der klinischen Studie sowie die Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, mündlich aufgeklärt worden.

Die schriftliche Patienteninformation habe ich gelesen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen.

Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen.

Meine folgenden Erklärungen reichen nur so weit, wie mir dies im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Erläuterung näher dargelegt wurde.

Meine folgenden Erklärungen berechtigen und verpflichten die oben einleitend genannte Institution bzw. den Studienleiter.

Ich bin mit der Entnahme von Blut- und Urinproben einverstanden. Diese erfolgen routinemäßig im Rahmen der Conduit- Anlage und in der entsprechenden Nachsorge.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen werden nur für die oben genannte Studie verwendet und in pseudonymisierter Form gespeichert. Die Proben werden nicht aufbewahrt.

Es werden insbesondere keine genetischen Untersuchungen an meinen Proben durchgeführt werden. Mit dieser Verfahrensweise bin ich einverstanden.

Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung erlangt werden.

Ich nehme freiwillig an dieser Studie teil.

Prospektive klinische Studie zur mikrobiologischen Besiedlung des implantierten Conduits

Universitätsmedizin Rostock

Studienleitung: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg und Dr. med. Laila Schneidewind

Ich stimme zu, dass die Daten die meine Person betreffen (hierzu gehören auch Krankheitsdaten aus meinen Krankenunterlagen, Laborergebnisse, mikrobiologische/virologische Untersuchungen), unter der Verantwortung der oben genannten Institution bzw. des Studienleiters für die Studie in pseudonymisierter Form gespeichert und verarbeitet werden.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie und Verwendung meiner Daten und Laborbefunde jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der einleitenden genannten Institution bzw. des Studienleiters widerrufen kann und dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen.

Fragen zur Patienteninformation und Einwilligung:

EINWILLIGUNG

Ort, Datum

Patient bzw. gesetzlicher Vertreter

Prüfarzt

8.2 STUDIENDOKUMENTATIONSBOGEN

Studiendokumentationsbogen

Identifikationsnummer:

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Alter:

Beruf:

Rauchen: ☐ nein ☐ ja, PY: Alkohol: ☐ nein ☐ ja, wie viel?

Vorerkrankungen:

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| • Diabetes mellitus: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Arterielle Hypertonie: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Nierenerkrankungen: | ☐ nein | ☐ ja, welche? |
| • Chron. Zystitis: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Darmerkrankungen: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Autoimmunkrankheiten: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Vorherige Infektionen: | ☐ nein | ☐ ja, welche? |

Charlson Comorbidity Index:

Diagnose:

Tumoridentität:

- | | | |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| • Urothelkarzinom: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Plattenepithelkarzinom: | ☐ nein | ☐ ja |
| • Adenokarzinom: | ☐ nein | ☐ ja |

T- Status:

- | | |
|--|--------------------------|
| • kein Anhalt für Primärtumor | ☐ |
| • Tumor infiltriert Lamina propria | ☐ |
| • Tumor infiltriert Muskulatur | ☐ |
| • Tumor infiltriert perivesikales Gewebe | ☐ |
| • Invasion in Nachbarorgane | ☐ |

M- Status:

☐ nein ☐ ja

N-Status:

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| • Keine LK- Metastasen: | ☐ |
| • solitäre LK- Metastasen: | ☐ |
| • multiple LK- Metastasen: | ☐ |

L-Status:

☐ nein ☐ ja

V- Status:

☐ nein ☐ ja

R- Status:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| • kein Tumor nachweisbar | ☐ |
| • mikroskopischer Tumorrest | ☐ |
| • makroskopischer Tumorrest | ☐ |

Bakteriengattung:

Bakteriengattung:

8.3 CHARLSON COMORBIDITY INDEX

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

ABBILDUNG 5: CHARLSON COMORBIDITY INDEX

8.4 ECOG- STATUS

Grade:	ECOG Performance Status:
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare, totally confined to bed or chair
5	Dead

TABELLE 11: ECOG- STATUS

8.5 CLAVIEN- DINDO- KLASSIFIKATION

Grades:	Definition:
I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
IV	Life-threatening complication
V	Death of a patient

TABELLE 12: CLAVIEN- DINDO- KLASSIFIKATION

IX. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

X. THESEN

- Komplizierte Harnwegsinfekte machen den größten Teil der Komplikationen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung durch ein Ileum-Conduit aus
- Der Höhepunkt der postoperativen Infektionen fällt mit der Entfernung des Mono-J-Katheters zusammen.
- Das palliative Setting, Beckenbestrahlung und Zeitspanne von >3 Monaten zwischen Diagnosestellung und radikaler Zystektomie sind Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen.
- Die Operationszeit korreliert mit dem Auftreten von Wundinfektionen.
- Das CRP ist ein potenzieller Indikator um infektiöse Komplikationen in der späten postoperativen Phase zu erkennen.
- Ein angepasstes Regime der Antibiotikaprophylaxe kann für einige Patienten sinnvoll sein. Dabei ist der Zeitpunkt der Stententfernung besonders bedeutend.
- Die Antibiotikaprophylaxe sollte an die lokale Resistenzlage angepasst werden.
- Die antibiotische Therapie sollte antibiogrammgerecht erfolgen.
- Eine Kolonisation und Bakteriurie ist keine Indikation für eine antibiotische Therapie.
- Langfristiges Ziel ist eine einheitliche Vorgabe der antibiotischen Prophylaxe durch die Leitlinie, welche die lokale Resistenzlage und das Risikoprofil des Patienten berücksichtigt.

XI. LEBENS LAUF

Lebenslauf aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

XII. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf dem Weg zur Erlangung dieses akademischen Grades begleitet haben.

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Hakenberg und meiner Betreuerin Dr. Schneidewind, die mir diese Dissertation ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Mann, meinen Eltern und Geschwistern bedanken, welche mich liebevoll Tag für Tag auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt natürlich auch meinen Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.