

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Matched-Pair Analyse zum Einfluss des ERAS®-Protokolls bei Patienten mit
operativer Versorgung (radikale Zystektomie) bei Urothelkarzinom unter Verwendung
eines Ileum-Conduits

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Felix Noël Alexander Horn
aus Fulda

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

17. April 2023

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.3 Histologie.....	1
1.4 Pathologische Klassifikation.....	2
1.5 Stadieneinteilung.....	3
1.6 Grading.....	3
1.7 Symptome.....	4
1.8 Diagnostik.....	4
1.9 Metastasierung.....	5
1.10 Therapie.....	6
1.10.1 Therapie nicht muskelinvasiver Harnblasenkarzinome	6
1.10.2 Therapie muskelinvasiver, lokal begrenzter Harnblasenkarzinome.....	7
1.10.3 Harnableitungsverfahren.....	8
1.11 Prognose.....	9
1.12 Das Mainzer ERAS Protokoll.....	10
1.12.1 Prästationäre Maßnahmen.....	10
1.12.2 Präoperative Maßnahmen.....	10
1.12.3 Anästhesiologische perioperative Maßnahmen	10
1.12.4 Chirurgische intraoperative Maßnahmen	11
1.12.5 Postoperative Maßnahmen	11
1.13 Ziel der Arbeit	13
2 Literaturdiskussion.....	14
2.1 Radikale Zystektomie	14
2.2 ERAS Konzepte	15
2.3 ERAS Protokoll bei radikaler Zystektomie.....	16
2.4 Ergebnisse von implementierten ERAS Konzepten bei radikalen Zystektomien.....	17
3 Material und Methoden	19
3.1 Patienten	19
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.3 Matched-Pair Bildung	19
3.4 Materialverarbeitung und Datenerhebung.....	20
3.5 Statistik.....	21
3.5.1 Hauptfragestellung.....	21
3.5.2 Nebenfragestellungen.....	22
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Matched-Pair Bildung	23

4.1.1	BMI	23
4.1.2	ASA-Score	24
4.1.3	Operationsdauer.....	24
4.1.4	Alter	26
4.2	Hospitalisationsdauer	27
4.3	Komplikationen.....	30
4.3.1	Komplikationen nach Clavien Dindo	31
4.3.2	Perioperative Komplikationen während des stationären Aufenthalts.....	34
4.3.3	Poststationärer Verlauf	37
4.4	Aufenthalt auf Intensivstation	42
4.4.1	Aufenthalt auf Intensivstation unmittelbar postoperativ	42
4.4.2	Aufenthalt auf Intensivstation im weiteren stationärem Aufenthalt	42
4.5	Bluttransfusionen.....	42
4.5.1	Erythrozytenkonzentrate	42
4.5.2	Gefrorenes Frischplasma.....	45
4.5.3	Thrombozytenkonzentrate.....	45
4.6	Gastrointestinale Motilität.....	45
4.6.1	Eintritt der ersten Defäkation	45
4.6.2	Entfernung der nasogastralen Sonde.....	46
4.6.3	Stimulation der gastrointestinalen Motilität	47
4.7	Antikoagulation.....	50
4.8	Schmerzmedikation	52
4.9	Laborparameter.....	53
4.9.1	Hämoglobin.....	53
4.9.2	Kalium.....	56
4.9.3	Glucose.....	57
4.10	Splintographie.....	58
4.11	Intraoperativer Blutverlust.....	60
4.12	Weiteres.....	61
4.12.1	Nikotinkonsum.....	61
4.12.2	Hydronephrose präoperativ	61
4.12.3	Pelvine Lymphadenektomie	62
4.12.4	UICC Tumorstadium	63
4.12.5	Resektion.....	64
4.12.6	Abdominelle Voroperationen	65
4.12.7	Radiologische Bildgebungen postoperativ.....	65
5	Diskussion	66
5.1	Mainzer ERAS Protokoll	66
5.2	Hospitalisationsdauer	67
5.3	Komplikationen.....	69
5.4	Nebenfragstellungen	71

5.4.1	Transfusionen/ perioperatives Blutmanagement.....	71
5.4.2	GI Trakt.....	72
5.4.3	Aufenthalt auf Intensivstation	74
5.4.4	Splintographie	74
5.4.5	Antikoagulation.....	75
5.4.6	Poststationärer Verlauf	76
5.4.7	Schmerzmedikation	76
5.4.8	Sonstiges	77
5.5	Limitationen, Schlussfolgerung und Aussicht	78
6	Zusammenfassung.....	80
7	Literaturverzeichnis	82
8	Danksagung.....	87
9	Tabellarischer Lebenslauf	88

Abkürzungsverzeichnis

AP	Anus praeter
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektralindex
BMI	Body-Mass-Index
BTA	Blasen-Tumor-Antigen (Urintumormarker)
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DNA	deoxyribonucleic acid
EAU	European Association of Urology
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERAS®	Enhanced Recovery After Surgery®
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GI	gastrointestinal
GFP	Gefrorenes Frischplasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IMC	Intermediate Care
ISUP	International Society of Urology
i.v.	intravenös
M.	Musculus
M2-PK	M2-Pyruvatkinase (Urintumormarker)
MRT	Magnetresonanztomographie
NMP22	Nukleäres Matrixprotein 22 (Urintumormarker)
NSTEMI	non ST-elevation myocardial infarction
PCA	patient-controlled analgesia
PDK	Periduralkatheter
PONV	postoperative nausea and vomiting
PPV	pulse pressure variation
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PUNLMP	papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
s.c.	subcutan
STEMI	ST-elevation myocardial infarction

TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNM	Tumor Node Metastasis
TSD	Thoraxsaugdrainage
UICC	Union international contre le cancer
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der einzelnen BMI Gruppen gemäß WHO

Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten des ASA Scores

Abbildung 3: Boxplot Operationsdauer

Abbildung 4: Gruppierte Säulendiagramme der Operationsdauer

Abbildung 5: Boxplot der Altersverteilung

Abbildung 6: Gruppiertes Säulendiagramm der Hospitalisationsdauer

Abbildung 7: Schwerwiegendste Komplikationen nach Clavien Dindo bezogen auf den Zeitpunkt postoperativ im non-ERAS Kollektiv

Abbildung 8: Schwerwiegendste Komplikationen nach Clavien Dindo bezogen auf den Zeitpunkt postoperativ im ERAS Kollektiv

Abbildung 9: Gruppiertes Säulendiagramm des Zeitpunkts der schwerwiegendsten Komplikation in beiden Kollektiven

Abbildung 10: Re-Operationen im postoperativen, stationären Verlauf

Abbildung 11: Zeitpunkt der stationären Wiederaufnahme

Abbildung 12: Boxplot der Hospitalisationsdauer bei erneutem stationärem Aufenthalt

Abbildung 13: Boxplot der transfundierten EK 14d postoperativ

Abbildung 14: Gruppiertes Säulendiagramm der transfundierten Erythrozytenkonzentraten 14d postoperativ

Abbildung 15: Boxplot des Eintritts der ersten Defäkation

Abbildung 16: Gruppiertes Säulendiagramm des Tags der Entfernung der nasogastralen Sonde

Abbildung 17: Gruppiertes Säulendiagramm der Stimulation mit Neostigmin

Abbildung 18 : Boxplot Dauer der Neostigminbehandlung

Abbildung 19: Gruppiertes Säulendiagramm der Häufigkeit der Dosierungsschemata der initialen Antikoagulation postoperativ

Abbildung 20: Gruppiertes Säulendiagramm der Schmerzmedikationsschemata postoperativ

Abbildung 21: Gruppiertes Säulendiagramm der absoluten Häufigkeit bezogen auf die Dauer der PCA

Abbildung 22: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration präoperativ venös weiblich

Abbildung 23: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration 1. BGA weiblich

Abbildung 24: Boxplot Hämoglobinkonzentration präoperativ venös männlich

Abbildung 25: Boxplot Hämoglobinkonzentration 1. BGA männlich

Abbildung 26: Boxplot Kaliumkonzentration 1. BGA

Abbildung 27: Boxplot Glucosekonzentration 1. BGA

Abbildung 28: Boxplot Tag der Splintdarstellung postoperativ

Abbildung 29: Gruppiertes Säulendiagramm der relativen Häufigkeit der Splintdarstellung

Abbildung 30: Boxplot intraoperativer Blutverlust

Abbildung 31: Gruppiertes Säulendiagramm des intraoperativen Blutverlusts

Abbildung 32: Gruppiertes Säulendiagramm der Hydronephrose präoperativ

Abbildung 33: Gruppiertes Säulendiagramm der durchgeführten Lymphadenektomie

Abbildung 34: Gruppiertes Säulendiagramm der UICC Tumorstadien

Abbildung 35: Gruppiertes Säulendiagramm des Tumorresektionsstatus

Abbildung 36: Anzahl radiologischer Bildgebungen postoperativ

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-TNM Klassifikation – Tumoren des Urothels von 2017

Tabelle 2: UICC Stadien des Urothelkarzinoms der Harnblase

Tabelle 3: Klassifikation der papillären und flach wachsenden urothelialen Tumoren (WHO 2004)

Tabelle 4: lymphogene Metastasierung in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Tabelle 5: Risikostratifizierung nicht-invasiver Harnblasenkarzinome nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie

Tabelle 6: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO)

Tabelle 7: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA)

Tabelle 8: Verteilung des BMI nach Geschlecht und Kollektiv

Tabelle 9: Altersverteilung nach Geschlecht und Kollektiv

Tabelle 10: Hospitalisationsdauer nach Kollektiv

Tabelle 11: Hospitalisationsdauer nach Geschlecht und Kollektiv

Tabelle 12: Ränge Mann-Whitney-U-Test Hospitalisationsdauer

Tabelle 13: Teststatistiken Mann-Whitney-U-Test Hospitalisationsdauer des Gesamtkollektivs

Tabelle 14: Ränge Wilcoxon Vorzeichenrangtest

Tabelle 15: Teststatistik Mann-Whitney-U Test Hospitalisationsdauer $\leq 30d$

Tabelle 16: Teststatistik Mann-Whitney-U Test Hospitalisationsdauer $\leq 20d$

Tabelle 17: Komplikationen postoperativ nach Clavien Dindo

Tabelle 18: Komplikationen im postoperativen, stationären Verlauf

Tabelle 19: Gründe für operative Revisionen im postoperativen, stationären Verlauf

Tabelle 20: Poststationäre Komplikationen gemäß Clavien Dindo

Tabelle 21: Poststationäre Komplikationen

Tabelle 22: Transfundierte Erythrozytenkonzentrate insgesamt

Tabelle 23: Transfundierte Erythrozytenkonzentrate 14 Tage postoperativ

Tabelle 24: Eintritt der ersten Defäkation

Tabelle 25: Initiale Dosierungsschemata von Neostigmin

Tabelle 26: Thrombembolische Komplikationen

Tabelle 27: Poststationäre Komplikationen bei Wiederaufnahme im Urogenitaltrakt

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Unter den Malignomen des Urogenitaltraktes ist es nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorentität. Im Jahre 2020 war das Harnblasenkarzinom laut WHO die insgesamt zehnthäufigste Krebserkrankung weltweit, dabei die Sechsthäufigste der Männer und 17.-häufigste der Frauen. Vor allem in den Industrienationen Europas und Nordamerikas finden sich hohe Inzidenzraten. 2020 erkrankten schätzungsweise über 570.000 Menschen weltweit, die Mortalität lag schätzungsweise bei über 210.000. Ca. 75% aller Erkrankten waren männlich (1).

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts lag die Inzidenz in Deutschland in 2016 bei ca. 30.000, davon waren 7.220 Frauen und 22.760 Männer betroffen (2).

Das Harnblasenkarzinom tritt vor allem ab dem sechsten Lebensjahrzehnt auf und erreicht im siebten Lebensjahrzehnt den Inzidenzhöhepunkt (3).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Tabakrauchen stellt den dominierenden Risikofaktor für Blasenkarzinome dar, der für bis zu 50% aller Fälle verantwortlich ist. Allgemein geht man von einem bis zu vierfach erhöhten Risiko aus. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern (4). Ursächlich dafür sind die im Tabak enthaltenen, über 60 krebserregenden Substanzen, zu denen unter anderem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine zählen. Nach Filtration in der Niere gelangen die Karzinogene im Nierenbecken, Harnleiter und insbesondere der Harnblase in Kontakt zum Urothel. Dort kann es zu DNA Schäden mit Adduktbildung kommen (3).

Auch die berufliche Exposition mit aromatischen Aminen stellt ein Risiko dar, an einem Blasenkarzinom zu erkranken, und ist dementsprechend in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt (5).

Auch erbliche Faktoren stellen eine Komponente in der Entstehung eines Blasenkarzinoms dar. Ist ein Verwandter ersten Grades betroffen, ist das Risiko doppelt so hoch ein Blasenkarzinom zu entwickeln. Insgesamt zeigen ca. 31% aller Erkrankten eine genetische Komponente (6, 7).

Weitere mögliche Risikofaktoren sind rezidivierende Harnwegsinfektionen, eine Infektion mit *Schistosoma haematobium* (vor allem in Ost- und Mittelafrika), das orale Antidiabetikum Pioglitazon, das Zytostatikum Cyclophosphamid und die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Rahmen einer Strahlentherapie (8, 9).

1.3 Histologie

In der Harnblase treten primäre maligne Tumore sowohl epithelialen als auch mesenchymalen Ursprungs auf.

Das Urothelkarzinom ist mit etwa 95% der häufigste maligne Tumor der Harnblase. Weitere maligne Tumore in absteigender Häufigkeit sind Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinom und neuroendokrine Karzinome (10). Deutlich seltener sind Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome. Das Rhabdomyosarkom stellt allerdings den häufigsten histologischen Subtyp im Kindesalter dar (11).

Sekundäre maligne Harnblasentumore, die in Folge der Metastasierung anderer primärer maligner Tumore entstehen, sind meist Adenokarzinome. Entsprechende Primärtumore liegen vor allem kolorektal, in der Prostata und im Cervix uteri (10).

1.4 Pathologische Klassifikation

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors, des Lymphknotenstatus und der Metastasierung erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation der UICC in aktueller Version von 2017. „T“ bezeichnet dabei die lokale Infiltrationstiefe des Primärtumors. Dabei unterscheidet man zwischen nicht-invasiv und invasiv wachsenden Tumoren. Ab einer Infiltration in das subepitheliale Bindegewebe („T1“) spricht man von einem invasiv wachsenden Tumor. Weiter in die tiefe wachsende Tumor (\geq „T2“) werden als muskelinvasiv bezeichnet (12).

„N“ beschreibt das mögliche Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und „M“ beschreibt mögliche Fernmetastasen.

Zur Bestimmung des Nodalstatus sollte eine histopathologische Untersuchung von mindestens 10-16 regionären Lymphknoten erfolgen (5).

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „flache Neoplasie“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
<u>T2</u>	Tumor infiltriert Muskularis propria
• T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskularis propria (innere Hälfte)
• T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskularis propria (äußere Hälfte)
<u>T3</u>	Tumor infiltriert ins perivesikale Fettgewebe
• T3a	Mikroskopisch
• T3b	Makroskopisch (extravesikale Raumforderung)
<u>T4</u>	Tumor infiltriert Nachbarorgane
• T4a	Tumor infiltriert Prostatastroma oder Samenbläschen oder Uterus oder Vagina
• T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches*
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches*

N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
----	---

**Ein Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches ist als ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa definiert.*

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<ul style="list-style-type: none"> • M1a • M1b 	Nicht regionale Lymphknoten Andere Fernmetastasen

Tabelle 1: UICC-TNM Klassifikation – Tumoren des Urothels von 2017 (13)

1.5 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung gemäß UICC ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 2 : UICC Stadien des Urothelkarzinoms der Harnblase (13)

1.6 Grading

Im Rahmen des Grading wird sich ausschließlich auf Urothelkarzinome der Harnblase bezogen.

Das gemeinsame Klassifikationssystem der ISUP und WHO aus dem Jahre 2004 hat das Graduierungssystem der WHO von 1973 abgelöst und gilt als gegenwärtiger Standard. Das Graduierungssystem von 1973 unterschied zwischen G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) Tumoren.

Die aktuelle Version, die anhand zytologischer und architektonischer Kriterien entwickelt wurde, erlaubt eine differenziertere Unterscheidung zwischen benignen, präneoplastischen und malignen Veränderungen (siehe Tabelle 3). Auch ist dadurch eine genauere Abschätzung der Tumorprogression und Prognose möglich (14, 15).

Läsion	Einteilung
Flache Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie ^a • reaktive Atypie ^a • Atypie unklarer Signifikanz ^a • Dysplasie ^b • Carcinoma in situ ^c
Papilläre Läsion	<ul style="list-style-type: none"> • Papillom ^a • Papillom vom invertierten Typ ^a • PUNLMP (Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potential) ^c • Papilläres Urothelkarzinom, low grade ^c • Papilläres Urothelkarzinom, high grade ^c

a=benigne, b= präneoplastisch, c= maligne

Tabelle 3: Klassifikation der papillären und flach wachsenden urothelialen Tumoren (WHO 2004)

1.7 Symptome

Das Kardinalsymptom eines Harnblasenkarzinoms stellt die schmerzlose Makro- bzw. Mikrohämaturie dar. Diese kann sowohl bei Frühformen (z.B. CIS), als auch erst im Spätstadium auftreten und zeigt keine Relation zur Größe des Tumors. Zusätzlich weisen einige Patienten irritative Symptome wie Harndrang, Pollakisurie und Dysurie auf.

Infolge einer Infiltration der Harnleiterostien mit folgender Obstruktion und Hydronephrose kann es in fortgeschrittenem Stadium zu Flankenschmerzen kommen.

Außerdem sind anämische Beschwerden auf Grund rezidivierender Hämaturien möglich. Seltener sind Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Knochenschmerzen (aufgrund ossärer Metastasen) beschrieben (16).

1.8 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom sollte eine ausführliche Anamnese (inkl. Berufsanamnese, s.o.) erfolgen. Eine körperliche Untersuchung kann zusätzliche Informationen liefern, spielt in der Diagnostik (insbesondere bei Frühformen und nicht muskelinvasiven Karzinomen) aber eher eine untergeordnete Rolle. Im fortgeschrittenen Tumorstadium können Nierenlagerklopfeschmerz bei Hydronephrose infolge einer Harnleiterobstruktion, Prostatainfiltration, tastbar bei rektaler Untersuchung, und ein wandübergreifendes Wachstum, das bei bimanueller Untersuchung tastbar sein kann, Hinweise auf ein Harnblasenkarzinom liefern.

Eine Untersuchung des Urins sollte neben einer Harnstreifenfestung zur Erkennung einer Mikrohämaturie auch eine Urinzytologie beinhalten. Abgeschilferte Urothelzellen können mikroskopisch beurteilt werden und insbesondere bei G2 und G3 Tumoren als Tumorzellen identifiziert werden. Schwieriger ist dies bei hochdifferenzierten Tumoren, da diese seltener Urothelzellen abschilfern und deshalb eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu entzündlichen Erkrankungen oft nicht möglich ist.

Urinmarker wie NMP22, BTA oder auch die FISH können sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Nachsorge zum Einsatz kommen. Diese sind in der Routinediagnostik bislang allerdings nicht standardisiert empfohlen (16, 17).

Viele weitere Urinmarker, wie beispielsweise M2-PK, zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms sind Bestandteil urologischer Forschung (18).

Die Sonographie des Abdomens dient der ersten bildgebenden Information zur Detektion einer möglichen intravesikalen Raumforderungen und ggf. Hydronephrose.

Goldstandard der Sicherung eines Harnblasenkarzinoms ist die Zystoskopie. Die gesamte Harnblase sollte inspiziert werden, um Informationen über die Lokalisation, Größe, Anzahl und Wachstumsmuster (solide vs. papillär) zu erhalten. Hierbei wird standardmäßig die Weißlichtzystoskopie verwendet, obwohl bekannt ist, dass insbesondere Frühstadien wie CIS und papilläre Läsionen leicht übersehen werden können (16).

Durch die Verwendung von Blaulicht und vorherige Applikation von Hexaminolevulinat konnte eine Erhöhung der Krebserkennungsrate für papilläre Läsionen um 12% und für CIS um 43% gezeigt werden (19).

Zudem sollte neben einer Biopsie (für eine anschließende histologische Untersuchung) bestenfalls auch in der gleichen Sitzung eine endoskopische Resektion erfolgen, die damit auch eine mögliche Therapieoption darstellt (siehe 1.10).

Ausbreitungsdiagnostik

Bei einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Tis, Ta, T1) sollte routinemäßig außer einer Sonographie des oberen Harntrakts keine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Ausgenommen davon sind Harnblasenkarzinome im Bereich des Trigonums, high grade Tumore oder multiple Tumore, die eine Indikation für eine CT-Urographie des oberen Harntrakts darstellen. Alternativ zur CT-Urographie kann auch ein MRT mit Kontrastmittelapplikation oder ein Ausscheidungsurogramm durchgeführt werden.

Bei einem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) ist eine Ausbreitungsdiagnostik vor Einleitung einer stadiengerechten Therapie notwendig. Hier soll gemäß Leitlinie ein CT des Abdomens (mit CT-Urographie), des Beckens und des Thorax mit Kontrastmittel erfolgen. Anstelle einer Computertomographie des Beckens kann auch ein MRT des Beckens durchgeführt werden. Eine kraniale Bildgebung oder eine Skelettszintigraphie sollte nur bei klinischer Symptomatik oder auffälligen diagnostischen Befunden zur Vervollständigung des Stagings eingesetzt werden (5).

1.9 Metastasierung

Die Häufigkeit der regionären Lymphknotenmetastasierung ist abhängig von der Infiltrationstiefe des Primärtumors.

Tumorstadium	Lymphknotenbefall
T0 - T1	5%
T2	23%
T3	46%
T4	42%

Tabelle 4 : lymphogene Metastasierung in Abhängigkeit vom Tumorstadium (14)

Am häufigsten sind obturatorische Lymphknoten (74%) und Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca externa (65%) befallen. Seltener kommt es zur lokalen Metastasierung in der

Region der Arteria iliaca communis (19%), der Arteria hypogastrica (17%) und des perivesikalen Fetts (16%).

Bei 7-16 % der Patienten liegen hämatogene Fernmetastasen vor, die hauptsächlich Leber, Lunge und Skelett betreffen (14).

1.10 Therapie

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von dem vorliegendem Tumorstadium und weiteren Risikofaktoren.

Das vordergründige Ziel der Therapie ist der Erhalt der Harnblase und ein tumorfreies Gesamtüberleben unter Beachtung der Lebensqualität. Dazu stehen einerseits chirurgische Therapieoptionen wie die transurethrale Resektion oder die radikale Zystektomie zur Verfügung. Andererseits besteht die Möglichkeit einer nicht chirurgischen Behandlung in Form von Strahlen-, Chemo- und Immuntherapie sowohl in kurativer als auch palliativer Absicht.

1.10.1 Therapie nicht muskelinvasiver Harnblasenkarzinome

Zu den nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen zählen gemäß TNM-Klassifikation Ta, Tis (Carcinoma in situ) und T1 Tumore. Die Durchführung einer Zystoskopie (wie unter 1.8 beschrieben) bietet neben der Diagnostik, die Möglichkeit einer transurethralen Resektion. Neben der Gewinnung der Histologie stellt dies auch die Standardtherapie nicht muskelinvasiver Harnblasenkarzinome dar, die bestenfalls in der gleichen Sitzung vorgenommen werden kann. Dies kann mit einer mono-oder bipolaren Schlinge durchgeführt werden und sollte, wenn technisch möglich, bei kleinen Tumoren in toto erfolgen. Bei einer fraktionierten Resektion von Harnblasentumoren sollte zudem die Detrusormuskulatur mit reseziert werden (5). Trotz Primärresektion bleibt häufig vitales Tumorgewebe zurück. Deshalb wird bei allen T1 Tumoren, high grade Ta-Tumoren (außer primäres Carcinoma in situ), bei Verdacht auf inkomplette, initiale Resektion oder fehlendem Muskelgewebe im histopathologischen Präparat (außer Ta low grade) eine Nachresektion empfohlen. Diese sollte innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach der Primärresektion durchgeführt werden (5, 14, 20).

Um einem Rezidiv oder einer Tumorprogression entgegenzuwirken, besteht die Möglichkeit einer intravesikalen Installationstherapie nach transurethraler Resektion. Dabei wird zwischen einer Frühinstallation (eines Chemotherapeutikums) und der Induktions- mit anschließender Erhaltungstherapie (eines Chemotherapeutikum bzw. BCG) unterschieden. Eine Frühinstallation soll eine Tumorzellimplantation während der transurethralen Resektion verhindern (14).

Zur intravesikalen Chemotherapie stehen Doxorubicin, Mitomycin C und Epirubicin zur Verfügung (14).

Die Erhaltungstherapie mit BCG wird als intravesikale Immuntherapie bezeichnet. Dabei wird das Bakterium Bacille Calmette-Guérin, das aus einem attenuierten Stamm des Mycobacterium bovis stammt, verwendet. Dadurch soll sowohl das innate als auch das adaptive Immunsystems angeregt werden. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt (14).

Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) soll die adjuvante Therapie nach transurethraler Resektion je nach Risikoprofil der Patienten durchgeführt werden. Dafür wurde eine Risikostratifizierung erstellt, die in folgender Tabelle dargestellt ist.

Risikogruppe	Charakteristika
niedriges Risiko	primärer, solitärer, Ta G1 (PUNLMP, low-grade Tumore), < 3cm, kein CIS
intermediäres Risiko	alle Tumore, die nicht durch die anderen beiden Gruppen charakterisiert sind
hohes Risiko	eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3 oder high-grade Tumore • CIS • multiple, rezidivierende und große (>3cm) TaG1G2 Tumore <u>Subgruppe mit höchstem Risiko:</u> T1G3/high grade Tumore mit gleichzeitigem CIS, multiple u./o. große T1G3/high grade u./o. gleichzeitigem T1G3/high grade, T1G3/high grade mit CIS in der prostatishen Urethra, einige histologische Subtypen des Urothelkarzinoms, lymphogene Infiltration

Tabelle 5: Risikostratifizierung nicht-invasiver Harnblasenkarzinome nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (20)

Bei Patienten mit niedrigem Risiko wird eine einmalige Frühinstillation innerhalb der ersten 24 Stunden nach transurethraler Resektion empfohlen. Weitere Maßnahmen sind hierbei nicht notwendig. Durch die Frühinstillation konnte die 5-Jahres Rezidivrate von 59% auf 45% gesenkt werden (5, 20-22).

Im intermediären Risikostadium sollte bei einem erstdiagnostiziertem Urothelkarzinom der Harnblase entweder eine Chemotherapieinstillation oder eine Instillationstherapie mit BCG durchgeführt werden. Rezidive eines Urothelzellkarzinoms im intermediärem Stadium, die nach oder unter Chemotherapieinstillation auftreten, sollten mit einer BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr therapiert werden (5, 20).

Ist bei Patienten mit hohem Risiko keine Frühzystektomie geplant, sollte eine BCG-Installationstherapie durchgeführt werden. Bei Ansprechen in der Induktionsphase wird eine Erhaltungstherapie für ein bis drei Jahre empfohlen. Die Patienten mit hohem Risiko, die unter die Subgruppe höchstes Risiko fallen, sollten radikal zystektomiert werden (5, 20).

1.10.2 Therapie muskelinvasiver, lokal begrenzter Harnblasenkarzinome

Die Standardtherapie muskelinvasiver, nicht fernmetastasierter (T2-4, NX, M0) Harnblasenkarzinome stellt die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie dar. Eine Verzögerung der radikalen Zystektomie von mehr als 90 Tagen nach Erstdiagnose eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms erhöht die Rate an lokal fortgeschrittenen Tumoren deutlich und geht dementsprechend mit einer verschlechterten Prognose einher.

Im Rahmen der radikalen Zystektomie werden beim Mann die Harnblase, Prostata und Samenbläschen entfernt. Bei Frauen hingegen werden neben der Harnblase ebenfalls der Uterus, die Adnexen und die vordere Vaginalwand reseziert. Ein Verzicht der Resektion der vorderen Vaginalwand ist nur bei fehlender Infiltration im Bereich des Trigonums oder des Harnblasenhalses möglich.

Die pelvine Lymphadenektomie ist im Rahmen einer kurativen Resektion zwingender Bestandteil der radikalen Zystektomie. Im Rahmen der konventionellen, pelvinen Lymphadenektomie werden die Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria und entlang der externen sowie internen iliakalen Gefäße (präsakral) entfernt. Hierbei gilt der Ureter als mediale Begrenzung. Wird eine ausgedehnte, sogenannte extendierte, pelvine Lymphadenektomie vorgenommen, so werden zusätzlich die Lymphknoten im Bereich der

Iliakalgefäße medial des Ureters bis zur Aortenbifurkation reseziert. Folglich ergibt sich hierbei ein verbessertes Lymphknotenstaging (14).

1.10.3 Harnableitungsverfahren

Nach radikaler Zystektomie stehen verschiedene Harnableitungsverfahren zur Verfügung, wobei zwischen kontinenten und inkontinenten Ableitungsverfahren unterschieden wird. Zu den kontinenten Verfahren zählen der orthotope Blasenersatz, Blasenersatz mit kontinentem kutanem Urostoma und die Ureterosigmoideostomie. Als inkontinente Harnableitungsverfahren werden die Ureterokutaneostomie und das Ileum-Conduit bezeichnet (14, 23). Die inkontinenten Harnableitungsverfahren haben bei zunehmendem Patientenalter mit steigender Komorbidität und der Notwendigkeit einer simplen und robusten Harnableitungstechnik zukünftig eine wesentliche Rolle (24).

Orthotoper Harnblasenersatz

Orthotope Harnersatzblasen werden meist aus terminalem Ileum (50-70cm) konfiguriert und werden an die Urethra angeschlossen. Mit einem physiologischen Speichervolumen und unter Kontrolle des eigenen Sphinkters ähneln sie am meisten einer natürlichen Harnblase und stellen deswegen oft die favorisierte Harnableitungsform dar. Kontraindikationen sind ein Tumorbefall der proximalen Urethra, entzündliche Darmerkrankungen oder ein Zustand nach vorheriger größerer Dünndarmresektion, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion (GFR<50ml/min) und Leberfunktionseinschränkungen. Mögliche Komplikationen sind eine Stenose der ileoureteralen Anastomose, metabolische Azidose, Vitamin-B-12-Mangel, chologene Diarrhoe, Harnwegsinfektionen und Entleerungsstörungen des Reservoirs (14, 23, 25). Bei einer Ileum-Neoblase (Ulmer Neoblase) kann eine zufriedenstellende Kontinenz bei Tag und Nacht bei ca. 95% aller Patienten erreicht werden (26).

Blasenersatz mit kontinentem kutanem Urostoma

Das Prinzip dieser Form der Harnableitung besteht darin, eine Darmersatzblase und damit ein großvolumiges Niederdruckreservoir zu erschaffen, welches durch ein kontinentes Nabelstoma mittels Einmalkatheterisierung regelmäßig entleert werden kann. Somit ist keine externe Beutelversorgung notwendig. Der Kontinenzmechanismus wird dabei durch ein Yang-Monti-Rohr, Ileuminvagnationsnippel oder submukösen Appendixnippel erreicht. Dabei gibt es vielfältige mögliche Modifikationen wie beispielweise den Mainz-Pouch, Indiana-Pouch oder Kock-Pouch. Diese Form der Harnableitung wird verwendet, wenn ein Anschluss an die Urethra (siehe orthotoper Harnblasenersatz) beispielweise aufgrund einer Tumorerkrankung oder Malformation nicht möglich ist. Nieren- sowie Leberfunktionsstörungen als auch intestinale Erkrankungen stellen mögliche Kontraindikationen dar (14, 23, 27).

Als Komplikationen werden Stomastenosen mit konsekutiver Entleerungsstörung des Reservoirs, häufige Steinbildung im Pouch und narbige Stenosen der ureterointestinalen Anastomose beschrieben. Weiterhin kann es bei der Verwendung von Ileum analog zur Ileum-Neoblase zu metabolischer Azidose, Vitamin-B-12-Mangel und chologener Diarrhoe kommen (14, 23). Die Kontinenzrate hängt von der verwendeten Modifikation ab (25).

Ureterosigmoideostomie

Die Ureterosigmoideostomie ist die älteste Form der Harnableitung. Dabei werden die beiden Ureteren antirefluxiv in das Rektosigmoid implantiert. Der anale Sphinkter erhält dabei die Kontinenz und sollte dementsprechend präoperativ funktionell überprüft werden. Kontraindikationen stellen Pathologien des Rektosigmoids (entzündliche oder polypöse Erkrankungen), vorbestehende oder geplante Bestrahlung des kleinen Beckens, Nierenfunktionsstörungen und eine insuffiziente Analsphinkterfunktion dar. Vorteile dieses Verfahrens bestehen vor allem in der kürzeren und einfacheren Operationstechnik verglichen zum oben beschriebenen Harnblasenersatz. Zu den möglichen Komplikationen zählen rezidivierende fieberhafte Harnwegsinfekte, metabolische Azidose und ein sekundäres

Adenokarzinom im Bereich der ureterointestinalen Anastomose. Deshalb sollte, beginnend ab fünf Jahren postoperativ, jährlich eine präventive Koloskopie durchgeführt werden (14, 23, 28).

Ureterokutaneostomie

Die Ureterokutaneostomie stellt die technisch einfachste Form der Harnableitung dar. Dabei werden entweder beide Ureteren oder durch vorherige End-zu-Seit Anastomose der Ureteren ein Ureter an die Haut angenäht. Sie wird fast ausnahmslos im palliativen Setting durchgeführt, gelegentlich auch bei multimorbiden Patienten oder falls durch Erkrankung oder Bestrahlung des Darm eine anderweitige Nutzung vermieden werden sollte. Allgemein ist die Ureterokutaneostomie sehr komplikationsreich, was sich unter anderem durch ein hohes Stenoserisiko auf Hautniveau und anschließender, oft langfristiger, Versorgung mit einem Mono-J-Harnleiterkatheter zeigt (14, 23, 24).

Ileum-Conduit

Neben dem Ileum-Conduit gibt es eine Reihe weiterer Conduitformen wie beispielweise das Jejunum-, Sigma-, Transversum- und Magen-Conduit. Der Goldstandard der inkontinenten Harnableitung ist das Ileum-Conduit und wird in dieser Arbeit detaillierter erörtert, da es in dieser Studie die verwendete Harnableitungsmethode darstellt (24).

Im Vergleich zu den anderen inkontinenten Harnableitungsformen ist das Ileum-Conduit, wenn möglich, zu präferieren, da es sich durch kurze Operationszeiten und die geringsten intraoperativen sowie unmittelbar postoperativen Komplikationen auszeichnet (24).

Insbesondere im Vergleich zu kontinenten Harnableitungsverfahren wird hier einerseits weniger Darm ausgeschaltet und andererseits ist die Operationsdauer aufgrund der einfacheren Operationstechnik kürzer. Zunächst wird ein 15-20cm langes, terminales Ileumsegment isoliert. Die Ureteren werden in refluxiver Technik implantiert. Dabei wird entweder die Nesbit- oder Wallace-Technik verwendet. Das Stoma wird in der Regel rechts unterhalb des Bauchnabels ausgeleitet (23, 24).

Ein Ileum-Conduit kann selbst bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serum Kreatinin >2 mg/dl) verwendet werden. Entzündliche Darmerkrankungen, Kurzdarmsyndrom und intensive Exposition gegenüber Bestrahlung (z.B. bei Z.n. Bestrahlung des Beckens bei Malignomen) zählen zu den Kontraindikationen (14, 23, 24).

Die Komplikationen nehmen mit der Dauer des Conduits zu. Dabei sind insbesondere Stomastenosen, parastomale Hernien, Strikturen der ileoureteralen Anstomose, Neigung zu Urolithiasis, häufige Harnwegsinfekte und Verschlechterung der Nierenfunktion zu erwähnen (14, 23).

1.11 Prognose

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist abhängig von der Ausbreitung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Dabei sind die beiden wichtigsten Prognosefaktoren für das rezidivfreie und das krankheitsspezifische Überleben nach radikaler Zystektomie die lokale Tumorfiltrationstiefe (T) und der pathologische Lymphknotenstatus (N). Der Resektionsstatus (R0,R1,R2) ist zusätzlich ein wichtiger Prognosefaktor (5).

Das 5-Jahres Überleben nach radikaler Zystektomie beträgt ca. 75% bei organbegrenzten Tumoren (Ta, T1, Tis, T2, jeweils N0), bei organüberschreitenden Tumoren (T3/4) ohne Lymphknotenmetastasen(N0) etwa 50%. Im Fall von regionären Lymphknotenmetastasen ist dies abhängig vom T-Stadium und wird mit 25-50% beschrieben (14).

1.12 Das Mainzer ERAS Protokoll

ERAS Behandlungskonzepte haben einen zunehmenden Stellenwert in chirurgischen Disziplinen. Insbesondere in der kolorektalen Chirurgie konnten hierbei die Komplikationsrate sowie die Hospitalisationsdauer verringert werden (29). Da die radikale Zystektomie einen komplikationsreichen Eingriff darstellt (siehe 2.1), wurde anhand der Leitlinien der ERAS®-Society ein „Mainzer ERAS Protokoll“, mit dem Ziel einer verbesserten prä-, intra- und postoperativen Behandlung, erstellt. Dieses soll im Folgendem beschrieben werden (30).

1.12.1 Prästationäre Maßnahmen

Bereits prästationär wird den Patienten unmittelbar nach Terminvereinbarung eine Informationsbroschüre und ein psychoonkologischer Screeningfragebogen per Postversand zugestellt. Bei der prästationären Vorstellung erfolgt ein physiotherapeutisches- und psychoonkologisches Konsil. Im Rahmen des physiotherapeutischen Konsils wird die Mobilität und die körperliche Verfassung beurteilt. Dabei wird der Patient insbesondere dazu ermutigt, täglich kreislauffördernde Aktivitäten wie beispielsweise Spaziergänge zu unternehmen und im Idealfall mögliche Risikofaktoren für postoperative Komplikation wie Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum zu reduzieren und unmittelbar vor der Operation einzustellen. Die genannten Genussmittel sowie ein schlechter funktioneller Status des Patienten stellen potentielle präoperative Risikofaktoren für vermeidbare postoperative Komplikationen dar (31). Mithilfe der psychoonkologischen Screeningfragebögen und dem Gespräch mit einem Psychoonkologen sollen mögliche innere Konflikte, psychosoziale Belastungssituationen und das persönliche, emotionale Erleben erfasst werden. Dementsprechend soll eine frühzeitige psychoonkologische Unterstützung gewährleistet werden. Mögliche psychische Komorbiditäten wie Depressionen und Angstzustände stellen einen Hauptrisikofaktor für eine non-Compliance bei medizinischen Therapien dar (32).

Bei der prästationären Vorstellung wird in der Labordiagnostik ein hoher Stellenwert auf die Abklärung einer möglichen Anämie durch zusätzliche Bestimmung von Ferritin, der Transferrin-Sättigung sowie der Retikulozytenanzahl gelegt. Einerseits sind Anämien bei Krebspatienten mit einer Prävalenz von bis zu 40% häufig (33). Andererseits stellen Anämien einen Risikofaktor für intra- und postoperative Komplikationen dar (34). Dazu wird getrennt nach Geschlecht und Hämoglobinkonzentration ein Therapiealgorithmus verwendet. Dabei kommt eine intravenöse Applikation von Eisen, eine weiterführende hämatologische Abklärung oder eine Bluttransfusion (sehr selten) in Frage.

1.12.2 Präoperative Maßnahmen

Bei der oben beschriebenen prästationären Vorstellung wird bereits ein Rezept für Macrogol ausgestellt. Dabei handelt es sich um ein osmotisch wirksames Laxans, das unter anderem bei Koprostase und Obstipation eingesetzt wird (35). Es wird morgens und abends für 5 Tage eingenommen und soll die Darmmotilität präoperativ optimieren. Bis zum Mittag des Tages vor der Operation dürfen Patienten feste Nahrung verzerren. Bis zu 6 Stunden vor Operationsbeginn sind Flüssignahrung (z.B. in Form hochkalorischer Trinknahrung) gestattet. Bis zu 2 Stunden vor Operation ist das Trinken klarer Flüssigkeiten möglich.

Um die Schlafhygiene der Patienten zu verbessern, wird die Unterbringung in einem 4-Bett-Zimmer möglichst vermieden. Auf die Verabreichung von Benzodiazepinen, die zwar sedierend wirken, aber andererseits eine Atemdepression in Kombination mit Opioiden sowie ein postoperatives Delir mit der Gefahr des eigenständigen Entfernens von Drainagen oder anderen Zugängen verursachen können, wird weitestgehend verzichtet (36, 37).

1.12.3 Anästhesiologische perioperative Maßnahmen

Bei der anästhesiologischen Vorbereitung unmittelbar vor Operationsbeginn wird, wenn der Patient einverstanden ist und keine Kontraindikationen vorliegen, ein Periduralkatheter angelegt. Dabei wird der Epiduralraum auf Höhe des Segmentes Th10 punktiert und ein Katheter vorgeschoben. Durch die Applikation eines Lokalanästhetikums kann eine suffiziente

Schmerztherapie erfolgen. Außerdem führt dies zu einer verbesserten pulmonalen Funktion (verringerte Pneumonierate), reduzierter perioperativer Stresssituation und verbesserter Darmmotilität (38). Die Liegedauer des Periduralkatheters sollte ca. 72 Stunden betragen (29).

Operative Interventionen mit anschließender eingeschränkter Mobilität und insbesondere beckenchirurgische Eingriffe wie beispielsweise die radikale Zystektomie haben ein hohes Risiko für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse (39). Deshalb wird während der gesamten Operation eine Venenpumpe verwendet. Diese wird beidseits zirkulär um die untere Extremität gelegt und soll dabei eine Stase durch unidirektionale Blutflussrichtung verhindern. Dadurch und durch den pharmakologischen Einsatz von niedermolekularem Heparin soll das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose mit konsekutiv möglicher Lungenarterienembolie vermindert werden (40, 41).

Um eine möglichst optimale Narkosetiefe zu gewährleisten, wird eine bispektrale Analyse (BIS) auf der Basis von prozessierten EEG-Analysen verwendet, wobei auch durch Anwendung dieses Verfahrens eine intraoperative Wachheit nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Somit stellt es eine weitere Hilfestellung bei der Einschätzung der Narkosetiefe dar (42). Auch auf die Homöostase während der Narkose wird besonders geachtet, um möglichst eine strenge Isovolumämie, Normotonie und Normoglykämie (wenn möglich Blutglucose $\leq 180\text{mg/dl}$) zu ermöglichen. Viszerale Minderdurchblutungen bergen das Risiko im weiteren Verlauf einen Ileus zu entwickeln (43). Außerdem wird durch den Einsatz von Heizdecken auf eine konstant isotherme Körpertemperatur geachtet, wobei explizit die Gefahr einer Hypothermie verringert werden soll.

1.12.4 Chirurgische intraoperative Maßnahmen

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz achtet gewissenhaft auf eine „schonende“ Operationstechnik, wodurch die Menge intraoperativer Blutverluste (sowie die Rate notwendiger Bluttransfusionen), postoperative Komplikationen und postoperative Schmerzen verringert werden sollen. Zur lokalen Schmerztherapie erfolgt am Ende der Operation eine Infiltration mit einem Lokalanästhetikum. Um akute und chronische Wundheilungsstörungen zu verhindern, wird eine Unterdruckwundtherapie in Form eines sterilen Verbandes mit hoher Wasserdampfdurchlässigkeit in der Folie verwendet.

1.12.5 Postoperative Maßnahmen

Um eine möglichst schnelle Mobilisierung zu gewährleisten, erfolgt (sofern chirurgisch vertretbar) bereits zum Ende der Operation die Entfernung der nasogastralen Sonde sowie des Darmrohres. Bereits am Abend der Operation findet (wenn möglich) eine physiotherapeutische Erstbehandlung mit Mobilisierung an die Bettkante statt. Am folgenden Morgen kann, insofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, ein erster Spaziergang auf dem Patientenflur stattfinden. Ziel ist es den Patienten soweit zu mobilisieren, dass der initial noch notwendige Heparinperfusor (Ziel PTT: 40-60s) nicht mehr benötigt wird. Anschließend erfolgt eine Umstellung auf niedermolekulares Heparin zur präventiven Antikoagulation. Im weiteren Verlauf wird durch physiotherapeutisches Training die Ausdauer, Kräftigung und vertiefte Atmung trainiert und der Patient zu selbstständigen täglichen Aktivitäten motiviert.

Ganz besonderes Augenmerk liegt im postoperativen Verlauf auf der Darmmotilität. Je nach Definition liegt die Häufigkeit eines postoperativen Ileus nach radikaler Zystektomie zwischen 13% und 23% (44). Dabei spielt selbstverständlich auch die Mobilisation und die Verwendung des Periduralkatheters, statt einer intravenösen Applikation von Opioiden, eine Rolle. Ergänzend dazu wird bereits am Abend der Operation mit der oralen Applikation von Naloxegol (25mg, bei Niereninsuffizienz 12,5mg 0-0-1) bis zum Einsatz der ersten Defäkation begonnen. Dabei handelt es sich um einen peripher wirksamen Opioid-Rezeptor-Antagonist, der ein Derivat des μ -Opioid-Antagonisten Naloxon darstellt (45). Bei eventuell notwendiger Eskalation besteht die Möglichkeit Methylnaltrexon (12mg), ebenfalls ein peripher wirksamer Opioid-Rezeptor-Antagonist (35), ab dem vierten postoperativen Tag zu verwenden. Ab dem zweiten postoperativen Tag wird der Patient zum freien Trinken angeregt. Auch eine Suppe

oder Brei ist als Nahrungsaufnahme dann bereits erwünscht. Dulcolax®-Tropfen, als Bedarfsmedikation stehen ab dem dritten postoperativen Tag zur Verfügung. Nach Einsetzen der ersten Defäkation ist der Verzehr von leichter Vollkost möglich. Ab dem fünften postoperativen Tag kann Vollkost verzerrt werden.

Ziel der Schmerztherapie ist primär den Patienten suffizient zu analgesieren und dementsprechend sowohl zu körperlichen Aktivitäten zu motivieren als auch durch suffiziente Ventilation pulmonale Komplikationen wie die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie zu verhindern. Dies erfolgt wie bereits beschrieben durch den Einsatz eines Periduralkatheters. Dabei wird das Lokalanästhetikum Bupivacain 0,06% und das Opioid Fentanyl 2µg/ml verwendet. Zur weiteren Analgesie steht ein Metamizol-Perfusor (5g/50ml) mit einer Laufrate von 2ml/h zur Verfügung. In der nächsthöheren Eskalationsstufe ist die intravenöse Kurzinfusion von Paracetamol (1g) alle 6 Stunden möglich.

Ein weiteres postoperatives Augenmerk liegt in der zurückhaltenden Anwendung von Bluttransfusionen. Grundsätzlich sollen diese, wie bereits beschrieben, durch eine präoperative Anämiediagnostik und gegebenenfalls Therapie verringert werden. Bei Transfusionsindikation wird zunächst nur ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert und anschließend evaluiert, ob weitere Transfusionen notwendig sind. Selbstverständlich sind akute Notfälle und massive Blutungen davon ausgenommen. Grundsätzlich stellt eine Hämoglobinkonzentration von unter 6g/dl eine Transfusionsindikation dar. Bei einer Hämoglobinkonzentration zwischen 6 und 8g/dl wird von einer relativen Transfusionsindikation gesprochen. Hier ist eine Transfusion bei ausgeprägten Komorbiditäten (wie beispielweise Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc.) oder Nachweis einer Hypoxie patientenindividuell zu erwägen. Eine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats bei einer Hämoglobinkonzentration von über 8g/dl ist sehr selten notwendig (46).

Zudem wird in der postoperativen Versorgung auf die zeitnahe Entfernung von Schläuchen und Drainagen (insofern dies medizinisch vertretbar und sinnvoll erscheint) besonders geachtet. Unter anderem erfolgt eine Darstellung der einliegenden Splints (Splintographie) bereits am 8. statt zuvor am 10. postoperativem Tag.

1.13 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es zu überprüfen, ob das ERAS-Protokoll, das in einigen chirurgischen Disziplinen bereits etabliert ist, auch auf radikale Zystektomien mit Ileum Conduit bei Urothelkarzinom übertragbar ist. Dazu werden retrospektiv zwei Kollektive betrachtet. Patienten, bei denen ab 01. Juni 2019 das in 1.12 beschriebene ERAS-Protokoll angewendet wurde, werden mit Patienten verglichen, die vor dem Einsatz dieses Protokolls, im Zeitraum von Mai 2016 bis Mai 2019, behandelt wurden.

Die Hauptfragestellungen der Analyse ist, ob es durch den Einsatz des ERAS-Protokolls zu einer signifikant kürzeren Hospitalisationsdauer postoperativ kommt.

Da die radikale Zystektomie einen komplikationsreichen, operativen Eingriff darstellt, soll in dieser Arbeit analysiert werden, inwieweit der Einsatz des ERAS-Protokolls einen Einfluss auf postoperative Komplikationen hat. Besonderes Augenmerk liegt hier einerseits auf den Schweregraden der Komplikationen, die nach Clavien Dindo eingeteilt werden, andererseits auf der Entwicklung eines postoperativen Ileus sowie thrombembolischen Ereignissen. Hier soll ebenfalls der Zeitpunkt etwaiger Ereignisse analysiert werden. Auch die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation soll zwischen den beiden Kollektiven verglichen werden.

Im Rahmen der Untersuchung der gastrointestinalen Mobilität soll der Eintritt der Defäkation, der Zeitpunkt der Entfernung der nasogastralen Sonde, die Art der Stimulation und das Schema der Schmerztherapie erörtert werden.

Weiterhin soll untersucht werden, ob es durch den Einsatz des ERAS-Protokolls zu Unterschieden in der Menge der transfundierten Blutprodukte, insbesondere Erythrozytenkonzentraten, kommt.

Weitere untersuchte Endpunkte sind der intraoperative Blutverlust, Anzahl anämischer Patienten, Blutglucose- sowie Kaliumkonzentration bei Operationsbeginn, Zeitpunkt der Splintographie, notwendige, nicht routinemäßig durchgeführte radiologische Bildgebungen postoperativ, Antikoagulationsschemata und die Reoperationsrate.

Nach Abschluss des stationären Aufenthalts wird untersucht, ob und zu welchem Zeitpunkt eine erneute stationäre Aufnahme oder ambulante Wiedervorstellung bis zum 90. postoperativem Tag erfolgte. Dabei sollen etwaige Komplikationen verglichen werden.

Im Rahmen deskriptiver Analysen werden zudem epidemiologische, klinische und onkologische Parameter beider Kollektive untersucht.

2 Literaturdiskussion

Im Rahmen der Literaturdiskussion wird sich zunächst auf die Komplexität des Eingriffs bezogen und aktuelle Daten insbesondere zu Komplikationsraten werden präsentiert. Anschließend werden ERAS Konzepte allgemein erläutert und Erkenntnisse anderer Fachdisziplinen dargestellt. Abschließend wird auf bereits publizierte Studien zu ERAS Konzepten bei radikalen Zystektomien eingegangen. Neben den Ergebnissen (v.a. Hospitalisationsdauer und Komplikationen) soll auch auf die von der ERAS® Society empfohlenen Inhalte etwaiger Protokolle eingegangen werden.

Als medizinische Datenbank wurde hierbei vor allem PubMed sowie urologische Fachliteratur verwendet.

2.1 Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie und anschließender Harnableitung, welche den kurativen Goldstandard für die Behandlung muskelinvasiver Blasenkarzinome darstellt, ist die potentiell komplikationsreichste unter den urologischen Operationen. In der Betrachtung möglicher Komplikationen wird sich zunächst auf radikale Zystektomien mit pelviner Lymphadenektomie exklusive der anschließenden Harnableitung fokussiert. Durch effizientere Operationstechniken und eine zunehmend verbesserte anästhesiologische Versorgung weist der Eingriff in der Regel innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ eine geringe Mortalitätsrate auf (47).

Hautmann et al. berichten in ihrer Fallserie von 1013 Patienten, die im Zeitraum von 1986 bis 2008 radikal zystektomiert wurden. Die Mortalitätsrate binnen 90 Tagen postoperativ liegt bei 2,3%. 58% aller Patienten erlitten mindestens eine Komplikation innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ. Dies teilt sich in 36% geringfügige (Grad 1 und 2) und 22% schwerwiegende (Grad 3-5) Komplikationen auf. Dazu zählten vor allem Infektionen (24%), gefolgt von urogenitalen (17%), gastrointestinalen (15%) und wundbezogenen Komplikationen (9%) (48).

Eine multizentrische Studie aus Spanien mit insgesamt 7999 Patienten, welche zwischen 2011 und 2013 in 197 verschiedenen Zentren radikal zystektomiert wurden, beschreibt eine Komplikationsrate von ca. 47% innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ. Die Mortalitätsrate innerhalb von 90 Tagen postoperativ liegt je nach Krankenhaus zwischen 3,8% und 9,1% (49).

In einer Metaanalyse präsentiert Christian Bolenz die ungefähre relative Häufigkeit diverser perioperativer Komplikationen nach radikaler Zystektomie. Intraoperativ handelt es sich dabei insbesondere um Blutungen, die konsekutiv Transfusionen nach sich ziehen (ca. 50%), neben akuten Blutungen (ca. 5%) und Verletzungen von Nachbarstrukturen wie beispielsweise dem Rektum (ca. 2%). Frühkomplikationen seien vor allem chirurgischer Art (ca. 25%). Dazu zählt ein mechanischer Dünndarmileus, Anastomoseninsuffizienzen, Wund- sowie Fasziendehiszenz, Lymphozelen und Beckenhämatome. Außerdem seien Infektionen (ca. 20%) wie Harnwegsinfekte, Pyelonephritis, Sepsis und Wundinfektion sowie ein paralytischer Ileus (20%) relativ häufig. Weiterhin werden pulmonale (ca. 10%) wie Pneumonie, Ateminsuffizienz und notwendige Reintubationen, kardiale (ca. 10%) wie Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sowie thrombembolische (ca. 5%) Komplikationen erwähnt (47).

In Folge der hohen Komplikationsrate ist eine engmaschige postoperative Überwachung notwendig. Das postoperative Outcome sowie die Komplikationsrate werden multifaktoriell beeinflusst. Dabei spielen unter anderem das biologische Patientenalter, Komorbiditäten, Begleitpathologien im Becken, das Operationsverfahren, die Darmanastomose, die Form der Harnableitung sowie die Erfahrung des Operateurs und der urologischen Klinik eine Rolle (47). Insbesondere sei erwähnt, dass das chronologische Patientenalter keinen relevanten Prädiktor für das postoperative Ergebnis darstellt, da es keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Komplikationsrate sowie Mortalität gibt (50).

Larentschuk et al. beschreiben in ihrer Publikation von 2010 das weibliche Geschlecht, die individuelle Komplexität des Eingriffs, den BMI, abdominelle Voroperationen, ein lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum sowie eine vorausgegangene Radiatio im Becken als Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen (51).

2.2 ERAS Konzepte

Zur Adressierung hoher Komplikationsraten operativer Prozeduren, die auch in anderen chirurgischen Fachdisziplinen beobachtet werden kann, wurden sogenannte Fast-Track bzw. später ERAS Konzepte entwickelt. Nachfolgend soll auf zentrale Inhalte und Ziele etwaiger Konzepte eingegangen und Ergebnisse anderer Fachdisziplinen präsentiert werden. Wichtig ist hierbei, dass sich solche Konzepte nicht nur auf eine deutlich schnellere postoperative Mobilisation und Rekonvaleszenz beziehen, sondern dass ein multimodales Konzept entwickelt werden soll, um alle Bereiche der perioperativen Versorgung vom ersten Patientenkontakt bis hin zur Tumornachsorge nach der Rehabilitation zu verbessern (47).

Die Mechanismen hinter der Wirksamkeit von ERAS Protokollen zeigen, dass sich dort inhaltlich insbesondere auf die Aufrechterhaltung der Homöostase durch die Kontrolle des Stoffwechsels und der Flüssigkeit oder die Unterstützung der Rückkehr von Schlüsselfunktionen bezogen wird (52-54). In den traditionellen großen chirurgischen Fachdisziplinen gibt es bei großen und komplexen Operationen oft einige gemeinsame Probleme. Die Patienten haben häufig Schwierigkeiten mit der oralen Nahrungsaufnahme und dem Einsetzen der ersten Defäkation. Sehr häufig werden orale Analgetika (insbesondere Opioide) zur Schmerzkontrolle benötigt, welche einem zeitgerechten Wiedereintritt der Darmmotilität entgegenstehen. Zudem bestehen oft Probleme in der Mobilisation. Die Beseitigung dieser Hindernisse bei gleichzeitiger Vermeidung von Komplikationen ist ein gemeinsames Ziel der ERAS Protokolle (52).

Initial wurden ERAS Protokolle für die kolorektale Chirurgie implementiert. Dabei bestehen solche Protokolle in der kolorektalen Chirurgie aus vielfältigen Aspekten, die je nach Klinikum variieren. Allerdings sind häufig 20 verschiedene Aspekte berücksichtigt. Dazu zählen beispielsweise präoperativ der Einsatz einer antimikrobiellen Prophylaxe, ein Rauchverzicht und eine prophylaktische Antikoagulation. Weiterhin wird der Verzicht auf routinemäßige orale Darmvorbereitung sowie auf langwirkende Sedativa empfohlen. Intraoperativ sollen, wenn möglich und vom Patienten gewünscht, neben der Allgemeinanästhesie regionale Verfahren wie Epidural- und Spinalanästhesie verwendet werden. Zudem sollten langwirksame Opioide vermieden, wenn mögliche minimalinvasive Operationstechniken verwendet, Hypotension kontrolliert und Hypothermie vermieden werden. Postoperativ stehen vor allem die frühe Mobilisation und die Prävention eines mechanischen Ileus im Vordergrund (52, 55, 56).

Eine Metaanalyse, die 2013 von Cheng-Le Zhuang et al. publiziert wurde, bezieht sich auf die Einführung von ERAS Protokollen in der kolorektalen Chirurgie und vergleicht diese zu traditionellen Programmen bei etwaigen Operationen. Es wurden 13 Studien mit insgesamt 1910 Patienten betrachtet. Durch die Einführung eines ERAS Protokolls in diesem Bereich konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer von durchschnittlich 2,44 Tagen sowie eine relative Risikoreduktion der Komplikationen von 29% gezeigt werden. Im Bereich der Mortalitätsrate, stationären Wiederaufnahmerate und chirurgischer Komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede beschrieben (53).

Auch in der Gynäkologie werden im Rahmen onkologischer Operationen ERAS Protokolle eingesetzt. Ein Review, das sich auf Literatur zwischen 1995 bis 2019 bezieht, beschreibt, dass durch die Einführung eines ERAS Protokolls Komplikationen um bis zu 40% und die Hospitalisationsdauer um bis zu 30% reduziert werden können. Dabei zeigt sich keine erhöhte stationäre Wiederaufnahmerate (57).

2.3 ERAS Protokoll bei radikaler Zystektomie

Nach Empfehlungen der ERAS Gesellschaft wurde eine Leitlinie für die perioperative Versorgung nach radikaler Zystektomie entwickelt und im Dezember 2013 von Cerantola et al. publiziert (29).

Diese Leitlinie beinhaltet eine 22 Eigenschaften umfassende Empfehlung in der perioperativen Versorgung von Patienten mit Blasenkrebs, die mittels radikaler Zystektomie therapiert werden.

Präoperativ sollten die Patienten umfassend über den Eingriff und das postoperative Procedere beraten und aufgeklärt werden. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf der präoperativen Optimierung der medizinischen Bedingungen (ggf. präoperative Ernährungsunterstützung insbesondere bei unterernährten Patienten, Korrektur von Anämie und Komorbiditäten, Raucherentwöhnung und Reduzierung des Alkoholkonsums 4 Wochen vor der Operation, Förderung der körperlichen Betätigung). Auf eine präoperative Darmvorbereitung kann verzichtet werden. Allerdings sollte bei allen Patienten, die keinen bekannten Diabetes haben, eine präoperative orale Kohlenhydratgabe erfolgen. Bis zu 2 Stunden vor Einleitung der Vollnarkose ist das Trinken von klarer Flüssigkeit erlaubt. Bis zu 6 Stunden vor Operationsbeginn ist eine Aufnahme fester Nahrung möglich. Lang wirksame Beruhigungsmittel sollten vermieden werden.

Zur Thromboseprophylaxe werden gut sitzende Kompressionsstrümpfe sowie die Verabreichung niedermolekularer Heparine empfohlen. Bei Risikopatienten sollte eine erweiterte Prophylaxe über 4 Wochen durchgeführt werden. Es ist auf einen 12 stündigen Abstand zwischen der Injektion niedermolekularer Heparine und epiduraler Manipulationen zu achten. Zur Schmerztherapie wird ein PDK für die ersten 72 Stunden postoperativ empfohlen.

Sofern möglich kann die Drainage der Anastomosenregion sowie die Beckendrainage anlog zu den Empfehlungen der kolorektalen Chirurgie grundsätzlich vernachlässigt werden. Aufgrund eines möglichen Urinverlustes bei zystektomierten Patienten kann diese dennoch erforderlich sein. Es liegen keine spezifischen Studien für Zystektomien vor. *(Hierbei handelt es sich um einen schwachen Empfehlungsgrad)*

Eine Stunde vor dem Hautschnitt sollte eine einmalige Gabe einer antimikrobiellen Substanz erfolgen. Durch die Anwendung eines Chlorhexidin-Alkohol-haltigen Antiseptikums zur Hautvorbereitung können Infektionen der Operationsstelle verringert werden.

Zur Abschwächung der chirurgischen Stressreaktion wird empfohlen, intraoperativ eine angemessene hämodynamische Kontrolle, zentrale und periphere Oxygenierung, Muskelentspannung, Narkosetiefe und eine angemessene Analgesie aufrechtzuerhalten.

Der Flüssigkeitshaushalt sollte optimiert werden, indem die Herzleistung mithilfe des Ösophagus-Doppler-Systems oder ähnlicher für diesen Zweck bestimmten Systeme überprüft wird, damit eine Hypervolämie vermieden wird. Bei arterieller Hypotonie wird ein umsichtiger Einsatz von Vasopressoren empfohlen. Eine intraoperative Hypothermie sollte vermieden werden.

Die nasogastrale Sonde sollte, sofern medizinisch vertretbar, postoperativ entfernt werden und nicht routinemäßig länger belassen werden.

Der transurethrale Katheter kann am ersten postoperativen Tag nach einer Beckenoperation bei Patienten mit geringem Risiko eines Harnverhalts entfernt werden. Die optimale Dauer der Harnleiterschienung (mindestens bis zum 5. postoperativen Tag) ist unbekannt. *(Hierbei handelt es sich um einen schwachen Empfehlungsgrad)*

Ein weiterer Fokus sollte auf der Vermeidung eines Ileus liegen. Dafür sollten auf einen multimodalen Ansatz zur Optimierung der Darmfunktion geachtet werden. Dies sollte Kaugummikauen und oral verabreichtes Magnesium einschließen.

Bei allen Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren sollte eine multimodale PONV-Prophylaxe durchgeführt werden. Dabei handelt es sich neben einer prophylaktischen, antiemetischen Therapie auch um perioperative, anästhesiologische Maßnahmen (beispielsweise Vermeidung PONV auslösender Medikamente, Einsatz von Regionalanästhesie oder TIVA mit Propofol), um postoperative Übelkeit und Erbrechen zu verhindern.

Eine multimodale postoperative Analgesie sollte eine bereits beschriebene thorakale Epiduralanalgesie beinhalten.

Weiterhin ist auf eine frühe Mobilisierung zu achten. Am Operationstag sollten die Patienten 2 Stunden außerhalb des Bettes verbringen. Am ersten postoperativen Tag wird dafür eine Dauer von 6 Stunden empfohlen.

Mit der oralen Ernährung sollte 4 Stunden nach der Operation begonnen werden.

Alle Patienten sollten auf die Einhaltung des Protokolls und die Ergebnisse überprüft werden.

Bis auf die bereits erwähnten 2 Aspekte mit niedrigem Empfehlungsgrad wird für alle anderen Bestandteile ein hoher Empfehlungsgrad angegeben. Allerdings ist dabei zu beachten, dass für den Eingriff der Zystektomie und die Erstimplimentierung dieses ERAS Protokolls teilweise eine Evidenz nicht verfügbar ist bzw. nicht genauer klassifiziert werden kann.

2.4 Ergebnisse von implementierten ERAS Konzepten bei radikalen Zystektomien

Nach aussichtsreichen Erfahrungen insbesondere in der kolorektalen Chirurgie werden ERAS Protokolle auch zunehmend bei der radikalen Zystektomie implementiert.

2009 erfolgte die erste Veröffentlichung einer eigenen ERAS Leitlinie für die Zystektomie, die aus insgesamt 22 Einzelmaßnahmen besteht. Hierbei wurden viele der Aspekte kolorektaler ERAS Protokolle analog übernommen, da bis dato zystektomiespezifische Studien weitestgehend fehlten (29, 58).

In einer Metaanalyse von Schulz et al., die 2021 publiziert wurde, wird Bezug zu Ergebnissen von 4 randomisierten-kontrollierten Studien genommen (58).

Frees et al. randomisierten insgesamt 27 Patienten, davon 12 Patienten nach ERAS Protokoll und 15 Patienten nach vorherigem Standardprotokoll. Patienten, die nach ERAS Protokoll behandelt wurden, hatten eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer und früheren Einsatz der ersten Defäkation als das Vergleichskollektiv. Zudem berichteten Patienten des ERAS Kollektivs über eine niedrigere postoperative Schmerzsymptomatik. Ein Patient des ERAS Kollektivs wurde bei der Entwicklung eines Ileus stationär wiederaufgenommen. Sonst zeigten sich in beiden Kollektiven keine schwerwiegenden Komplikationen. Es wurde in beiden Kollektiven als Harnableitung häufiger ein Ileum-Conduit als eine Studer Neoblase verwendet (59).

Karl et al. randomisierten 62 Patienten in ein ERAS Kollektiv und 39 Patienten in ein Kontrollkollektiv. Die Komplikationsrate bezüglich Wundheilungsstörungen, Thrombosen und fieberhaften Infekten war im ERAS Kollektiv signifikant niedriger, die gastrointestinale Komplikationsrate zeigte keine Unterschiede. Zudem war der Analgetikabedarf als auch die Aufenthaltsdauer auf einer IMC Station im ERAS Kollektiv signifikant geringer (60).

In der multizentrischen Studie von Lin et al., die 25 verschiedene urologische Zentren einschloss, wurden insgesamt 289 Patienten, aufgeteilt in 144 Patienten in der ERAS Gruppe und 145 Patienten in der Vergleichsgruppe, randomisiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate, der Rate schwerer Komplikationen und der Hospitalisationsdauer. Der Einsatz der ersten Defäkation, die Gehfähigkeit und die Flüssigkeitstoleranz war in der ERAS Gruppe signifikant früher vorhanden. Als Harnableitungsverfahren wurden ein Ileum-Conduit oder Neoblasen verwendet (61).

In der 2014 von Lee et al. publizierten Studie konnten signifikante Unterschiede in der schnelleren Rekonvaleszenz der Darmtätigkeit in der Interventionsgruppe gezeigt werden, die mit dem peripheren Opioidantagonisten Alvimopan behandelt wurde. Es wurden insgesamt 277 Patienten randomisiert, von denen 137 Patienten ein Placebo erhielten (62).

Eine Beobachtungsstudie von Mukhtar et al., die 51 Patienten des ERAS Kollektivs mit 26 Patienten vor Einführung dieses Protokolls verglich, zeigt eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf einer IMC Station im ERAS Kollektiv, hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Hospitalisationsdauer sowie der Komplikationsrate. Allerdings konnte auch in dieser Studie eine frühere Rekonvaleszenz der Darmtätigkeit gezeigt werden. Bis auf 3 Patienten im ERAS Kollektiv und 2 Patienten im Vergleichskollektiv, die eine Neoblase als Harnableitung erhielten, wurde ein Ileum-Conduit verwendet (63).

Pang et al. beschreiben in ihrer 2018 publizierten Studie die Ergebnisse ihres aus 26 Komponenten bestehenden ERAS Protokolls. Es wurden 393 Patienten des ERAS Kollektivs mit 60 Patienten des Vergleichskollektivs verglichen. Dabei ergeben sich signifikante Unterschiede in der kürzeren Hospitalisationsdauer, niedrigerem intraoperativem Blutverlust, geringerer Bluttransfusionsrate und stationärer Wiederaufnahme im ERAS Kollektiv (64).

Die Metaanalyse von Williams et al., die 2020 publiziert wurde, beschreibt eine kürzere Hospitalisationsdauer, eine reduzierte Morbidität und eine frühere Darmrekonvaleszenz bei Verwendung eines ERAS Protokolls, ohne dabei die Mortalität zu beeinflussen. Dabei wurden 22 Studien mit insgesamt 4048 Patienten berücksichtigt (65).

Vlad et al. erörtern in ihrer 2020 publizierten Studie die Effekte des ERAS Protokolls, wobei jedes Kollektiv aus 45 randomisierten Patienten besteht und eine ileale Harnableitung gewählt wurde. Im ERAS Kollektiv konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer und ein früherer Eintritt der ersten Defäkation beobachtet werden. Hingegen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Komplikations- als auch in der stationären Wiederaufnahmerate (66).

Da sich die Komponenten und der spezielle Fokus einzelner ERAS Protokolle deutlich unterscheiden, ist ein direkter Vergleich der Studienergebnisse nicht möglich. Insgesamt zeigen sich aber häufig eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer bei fehlender Erhöhung der Gesamtkomplikationsrate, der Inzidenz schwerwiegender Komplikationen sowie der Mortalität (58).

Bei der umfassenden Literaturrecherche wurden keine wissenschaftlichen Publikationen zu einer Matched-Pair Analyse unter Einsatz des ERAS Protokolls bei einer offenen radikalen Zystektomie mit Anlage eines Ileum-Conduits gefunden.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Mai 2016 bis Mai 2019 wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 106 Patienten radikal zystektomiert, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Dieses Kollektiv wird als non-ERAS Kollektiv bezeichnet. Ab dem 01. Juni 2019 wurde das ERAS-Protokoll unter gleicher Leitung umgesetzt. Bis einschließlich November 2020, das als Ende der Datenerhebung festgesetzt wurde, konnten 53 Patienten als ERAS-Kollektiv eingeschlossen werden.

Die Daten für die Matched-Pair Bildung wurden aus der digitalen Patientenakte erhoben.

Ein Ethikvotum liegt unter dem Aktenzeichen 2020-15029-retrospektiv vor.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor der Datenerhebung wurde eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die an einem Urothelkarzinom erkrankt sind, andere histologische Subtypen wie beispielsweise neuroendokrine Tumore oder Plattenepithelkarzinome wurden ausgeschlossen. Patienten, die mittels robotischer Assistenz via Da-Vinci-Operationssystem operiert wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Falls während der Operation weitere aufwändige Interventionen wie beispielweise eine radikale Nephrektomie durchgeführt wurden, führte dies zum Ausschluss. Die simultane operative Versorgung von Leistenhernien wurde als Einschlusskriterium definiert und entsprechend längerer Operationsdauer berücksichtigt. Es ergaben sich hierdurch keine Komplikationen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellen weitere Malignome (außer Prostatakarzinome) dar, die unter aktueller Behandlung stehen.

Sollte es im Rahmen des postoperativen Verlaufs zu protrahierten Verläufen, die aufgrund anderer, nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der radikalen Zystektomie stehend, kommen, führt dies nachträglich zum Ausschluss. Dazu zählen auch unmittelbare, gravierende postoperative Komplikationen innerhalb von 24 Stunden, die innerhalb weniger Tage zum Tode führten. Als Beispiel sei hier ein akutes Leriche-Syndrom genannt.

Wie unter 1.10 beschrieben existieren verschiedene Harnableitungsverfahren. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die offene radikale Zystektomie mit Anlage eines Ileum-Conduits erfolgte.

3.3 Matched-Pair Bildung

Im Rahmen der Matched-Pair Bildung soll jedem Patienten des ERAS-Kollektivs (n= 53) ein Patient des non-ERAS-Kollektivs(n=106) zugeordnet werden. Dafür wurden vorab folgende Prioritäten festgelegt. Als erste und wichtigste Priorität gilt das Geschlecht. Der BMI als zweite Priorität musste gemäß der Definition der WHO aus der gleichen Gruppe stammen und ist als Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat definiert. Er wird in der Einheit [kg/m²] angegeben.

Die Einteilung des BMI nach WHO ist in der folgenden Tabelle dargestellt (67).

BMI [kg/m ²]	Kategorie	Gruppe für Matched-Pair Bildung
<18,5	Untergewicht	1
18,5-24,9	Normalgewicht	2
25,0-29,9	Präadipositas	3
30,0-34,9	Adipositas Grad I	4
35,0-39,9	Adipositas Grad II	5
>40,0	Adipositas Grad III	6

Tabelle 6: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO)

Als dritte Priorität wurde der ASA Score festgelegt. Dieser stellt eine übliche anästhesiologische Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur präoperativen Risikoabschätzung dar und ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

ASA Klassifikation	Präoperativer Zustand
I	normal gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
IV	Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
V	moribunder Patient, von dem erwartet wird, dass er die nächsten 24 h nicht überlebt; geplante OP ist Ultima Ratio

Tabelle 7: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) (68)

Der ASA Score sollte bei den Patientenpaaren übereinstimmen.

Als vierte Priorität wurde die Operationsdauer gewählt. Diese errechnet sich aus der Zeitspanne „Hautschnitt“ bis „Beginn Hautnaht“ und wird in Minuten angegeben. Die Differenz der Operationsdauer sollte 60 Minuten nicht überschreiten.

Nach Übereinstimmung der ersten vier Prioritäten wurde, wenn möglich, als fünfte Priorität das Alter der Patienten berücksichtigt. Das Alter wurde explizit als fünfte Priorität ausgewählt, da es lediglich das biographische Alter des Patienten repräsentiert. Prognostisch deutlich relevanter erachten wir den BMI und den ASA Score als Aussage über mögliche Komorbiditäten (siehe dazu 2.1). Zudem gibt die Operationsdauer Auskunft über die Komplexität des Eingriffs.

Zusammengenommen repräsentieren diese drei Parameter (BMI, ASA Score, Operationsdauer) eher das biologische Alter und sind insbesondere in der Risikoabschätzung für postoperative Komplikationen von wichtiger Bedeutung.

Nach Abschluss der Matched-Pair Bildung ergeben sich 51 verbundene Patientenpaare (Parallelstichproben, abhängige Stichproben).

3.4 Materialverarbeitung und Datenerhebung

Alle weiteren, relevanten Patientendaten wurden aus der digitalen Patientenakte in numerischer Form mit Hilfe von Microsoft Office Excel für Windows erfasst.

Dazu zählen:

- Hospitalisationsdauer postoperativ [d]
- TNM und UICC Tumorstadium sowie Angabe des Resektionsausmaßes (R0,R1,R2,RX)
- Art der Lymphadenektomie (keine, standardmäßig, extendiert)
- Raucher/Nichtraucher

- Hydronephrose präoperativ (keine, unilateral, bilateral)
- Blutverlust intraoperativ [ml]
- Abdominelle Voroperationen (ja, nein)
- Bekannter Diabetes mellitus Typ I oder II (ja, nein)
- Raucher oder Nichtraucher
- Hämoglobin präoperativ venös [g/dl], sowie Hämoglobin [g/dl], Kalium [mmol/l] und Glucose [mg/dl] in der ersten Blutgasanalyse intraoperativ
- Tag des Eintritts der ersten Defäkation postoperativ [d]
- Tag der Entfernung der nasogastralen Sonde postoperativ [d]
- Erneute Anlage einer nasogastralen Sonde (ja, nein)
- Stimulierung des Gastrointestinaltraktes (Klysma, Neostigmin, Paspertin i.v., Gastrografin®), Dosierung und Dauer der Gabe von Neostigmin
- Menge der transfundierten Blutkonserven (EK, GFP, TK) perioperativ
- Radiologische Bildgebung postoperativ (ja, nein)
- Schmerzmedikation (PDK, PCA, PDK und PCA, „andere“)
- Art der Antikoagulation (präventive Antikoagulation vs. Vollantikoagulation)
- Tag der Splintdarstellung postoperativ [d]
- Aufenthaltsdauer auf Intensivstation unmittelbar postoperativ und im weiteren Verlauf [d]
- Re-Operation notwendig (ja, nein)
- Art der Komplikation, Schweregrad der Komplikation nach Clavien Dindo
- Hospitalisationsdauer, Komplikationen und Schweregrad der Komplikationen nach Clavien Dindo bei erneuter stationärer Aufnahme oder ambulanter Wiedervorstellung innerhalb von 90 Tagen postoperativ

3.5 Statistik

Nachdem die Matched-Pair Bildung abgeschlossen wurde und alle relevanten Patientendaten erhoben wurden, folgte die statistische Auswertung der verbundenen Patientenpaare. Dazu wurden die ermittelten Daten in SPSS 27 übertragen. Bei der Auswahl der statistischen Tests wurde neben dem Skalenniveau insbesondere der kleine Stichprobenumfang berücksichtigt. Für die Auswahl der entsprechenden statistischen Tests war die statistische Beratung am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz wegweisend.

Die Patientenpaare sind als gepaarte Stichprobe zu betrachten, da sie durch oben beschriebene Matched-Pair Bildung anhand der genannten Parameter parallelisiert wurden und somit bezogen auf die Endpunkte annähernd gleiche präoperative Risikofaktoren besitzen.

3.5.1 Hauptfragestellung

Als Hauptfragestellung soll untersucht werden, ob es durch den Einsatz des ERAS-Protokolls im Vergleich zu Patienten, die vor Etablierung des ERAS-Protokolls operiert wurden, zu einer signifikant kürzen Hospitalisationsdauer postoperativ kommt. Diese Hauptfragestellung soll konfirmatorisch bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% analysiert werden. Hierbei wird der Mann-Whitney-U-Test als Gruppenvergleichstest verwendet. Jedem Patienten wird entsprechend seiner Hospitalisationsdauer ein Rang zugeordnet, wobei Patienten mit gleicher Hospitalisationsdauer den gleichen Rang erhalten und eine längere Hospitalisationsdauer zu einem höheren Rang führt. Der Vorteil des Mann-Whitney-U-Tests liegt darin, dass einerseits die Daten nicht normalverteilt vorliegen müssen und andererseits extreme Werte (beispielsweise eine sehr lange Hospitalisationsdauer) weniger stark gewichtet sind und dementsprechend die Ergebnisse nicht verzerren.

Sollten Patienten im Verlauf des stationären Aufenthalts verstorben sein, wird für sie eine Hospitalisationsdauer von 100 Tagen korrigierend angegeben, da das Ereignis nicht mehr eintreten kann und es im Sinne der Studie zu dem ungünstigsten Verlauf gekommen ist.

Zur Sensitivitätsanalyse wird die gepaarte Stichprobe genutzt und ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt. Dabei werden die entsprechenden Hospitalisationsdauern der einzelnen Matched-Pairs direkt miteinander verglichen und die jeweilige Differenz analog des Mann-Whitney-U-Tests in Form von Rängen analysiert.

3.5.2 Nebenfragestellungen

Die entsprechenden Nebenfragestellungen für einzelne Endpunkte werden im Teil Ergebnisse näher erläutert. Für stetige Endpunkte wird wie bei der Hauptfragestellung der Mann-Whitney-U-Test verwendet allerdings werden im Rahmen der Nebenfragestellungen keine konfirmatorischen Analysen, sondern lediglich explorative oder deskriptive Analysen durchgeführt. Bei Eintreten von Komplikationen, für die anschließend eine Untersuchung des entsprechenden Endpunkts nicht mehr möglich ist (z.B. Tod eines Patienten bezogen auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation oder Anlage eines Anus praeter vor Eintritt der ersten Defäkation), wird analog zur statistischen Auswertung der Hauptfragestellung ein korrigierender Wert von 100 Tagen angegeben.

Auch für ordinal skalierte Daten kann der Mann-Whitney-U-Test verwendet werden und findet im Rahmen dieser Studie bei dem Vergleich der Schweregrade der Komplikationen nach Clavien Dindo Anwendung.

Für die Auswertung von Endpunkten, die nominal skaliert sind, wird im Rahmen dieser Studie der exakte Test nach Fisher mit zweiseitiger Signifikanz verwendet. Dabei handelt es sich um einen exakten Signifikanztest auf Unabhängigkeit in Kontingenztafeln.

4 Ergebnisse

4.1 Matched-Pair Bildung

Wie bereits unter 3.3 beschrieben wurde eine Matched-Pair-Bildung durchgeführt, die zu 51 verbundenen Patientenpaaren führte. Bei jedem Matched-Pair stimmte das Geschlecht überein. Insgesamt besteht das Kollektiv aus jeweils 12 weiblichen (23,5%) und 39 männlichen (76,5%) Patientenpaaren.

4.1.1 BMI

Für zwei Patienten des ERAS Kollektivs (1x Gruppe 4, 1x Gruppe 6, siehe 3.3) konnte kein adäquates Match aus dem non-ERAS Kollektiv gefunden werden, sodass dies zum Ausschluss führte.

Der BMI stimmte bei allen eingeschlossenen Patientenpaaren gemäß der WHO-Gruppierung überein. Der Durchschnitts-BMI lag in dem ERAS Kollektiv bei 27,77 kg/m², verglichen zu 27,50 kg/m² im non-ERAS Kollektiv (Median:27,08 vs. 26,54 kg/m²). Eine detaillierte Verteilung des BMI nach Geschlecht ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

			BMI [kg/m ²]			
			Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht weiblich	Kollektiv	non-ERAS	25,84	25,74	19,16	36,70
		ERAS	26,04	24,59	21,97	35,18
männlich	Kollektiv	non-ERAS	28,01	26,54	19,16	52,85
		ERAS	28,30	27,77	20,45	47,26

Tabelle 8: Verteilung des BMI nach Geschlecht und Kollektiv

Die BMI-Gruppen gemäß WHO sind im folgenden Kreisdiagramm, bezogen auf das Gesamtkollektiv, in relativer Häufigkeit abgebildet:

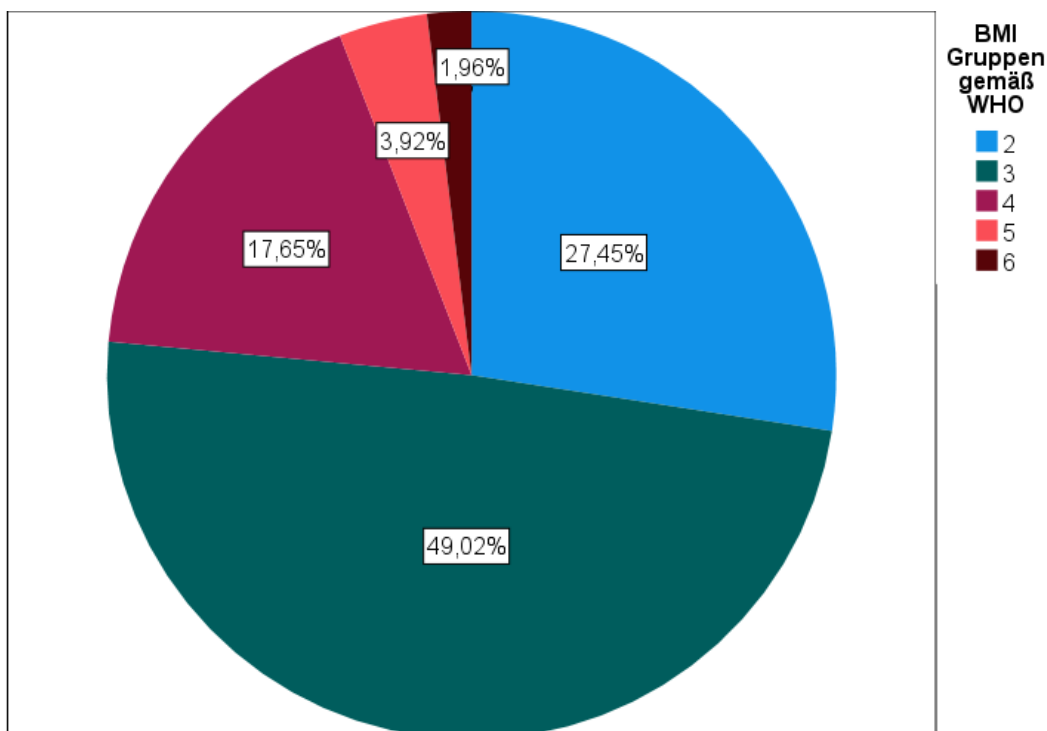


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der einzelnen BMI Gruppen gemäß WHO

28 aller eingeschlossenen Studienpatienten hatten einen normalen BMI (Gruppe 2). Bei 50 Patienten lag eine Präadipositas (Gruppe 3) vor. Die übrigen 24 Patienten werden gemäß WHO als adipös (\geq Gruppe 4) bezeichnet, worunter die Adipositas ersten Grades (Gruppe 4) am stärksten ausgeprägt war.

4.1.2 ASA-Score

Der ASA-Score war bei 50 von 51 Patientenpaaren übereinstimmend (98,0%). Lediglich bei einem Patientenpaar war eine Übereinstimmung nicht möglich, sodass eine Patientin des ERAS-Kollektivs (ASA Score 2) mit einer Patientin des non-ERAS Kollektivs (ASA Score 3) gematched wurde. Bei der Patientin des ERAS Kollektivs bestand eine arterielle Hypertonie und ein Zustand nach Whipple-Operation (Duodenopankreatektomie). Die Nebenerkrankung der Patientin des non-ERAS Kollektivs war eine rheumatoide Arthritis. Beide Patientinnen waren Nichtraucherinnen und hatten keinen Diabetes. Nach intensiver Überlegung und Abwägung haben wir uns dazu entschlossen, die Patientinnen dennoch zu matchen, da wir davon ausgehen, dass die rheumatoide Arthritis einen geringen Einfluss auf das postoperative Outcome hat und wir somit von einem sehr vergleichbaren präoperativen Risiko ausgehen.

Die Häufigkeiten der ASA-Scores in den beiden Kollektiven ist in folgendem Säulendiagramm dargestellt.

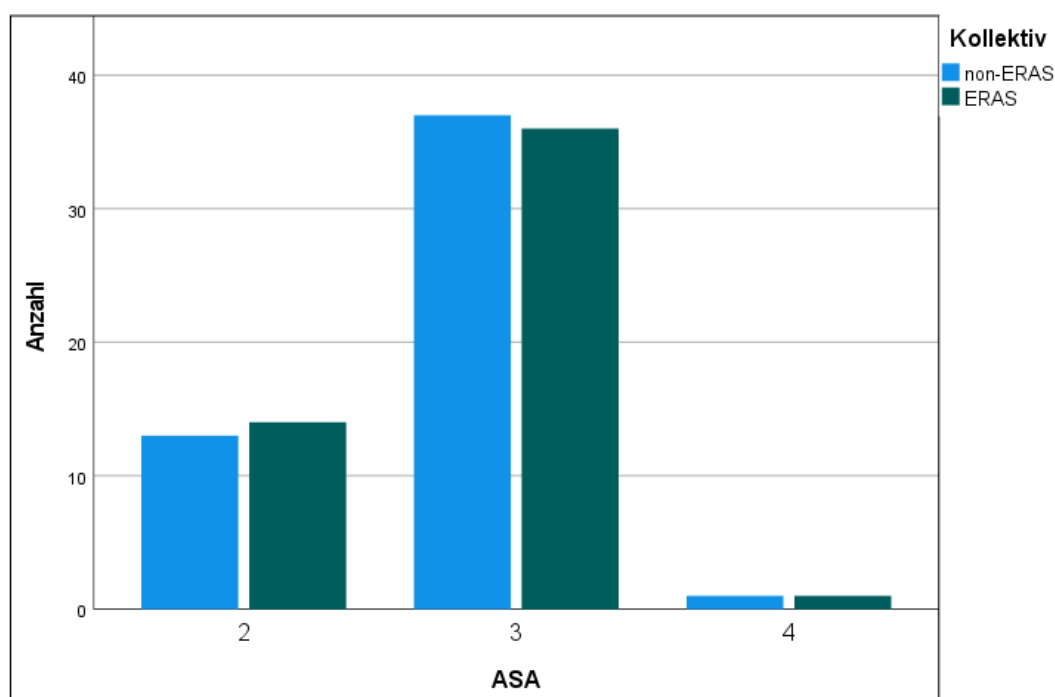


Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten des ASA Scores

13 Matched-Pairs haben dabei einen ASA Score von 2. Ein ASA Score von 3 war insgesamt am häufigsten ausgeprägt und bei 36 verbundenen Patientenpaaren vorhanden. Lediglich insgesamt 2 Patienten wurden präoperativ als ASA 4 eingestuft.

4.1.3 Operationsdauer

Wie unter 3.3 beschrieben wurde eine Operationsdauerabweichung von maximal 60 Minuten angestrebt. Bei einem Matched-Pair wurde eine Differenz von 61 Minuten (ERAS:481min vs. non ERAS: 420min) ermittelt. Hier haben wir uns insbesondere in Betracht der insgesamt sehr langen Operationsdauer und dementsprechend geringen relativen Unterschieds für einen Einschluss des Matched-Pairs entschlossen.

Bei einem weiteren Matched-Pair, bei dem sowohl eine Adipositas ersten Grades (BMI Gruppe 4) als auch ein ASA Score von 4 vorlag, betrug die Differenz 85 Minuten (ERAS: 430min vs. non-ERAS: 515min). Da die Patienten einerseits durch ihre Risikoabschätzung präoperativ sehr gut zu vergleichen sind und andererseits die Operationsdauer in beiden Fällen sehr lang war (>7 Stunden), haben wir uns nach ausführlicher Diskussion dazu entschlossen, die Patienten in die Studie aufzunehmen.

Somit stimmen die Differenzen der Operationsdauer (≤ 60 min) in 96,1% überein.

Die durchschnittliche Operationsdauer im ERAS Kollektiv betrug 340,22 Minuten, verglichen zu 353,1 Minuten im non-ERAS Kollektiv (Median: 350 vs. 359min).

Die kürzeste Operationsdauer betrug im ERAS Kollektiv 210 Minuten, verglichen zu 226 Minuten im non-ERAS Kollektiv. Das Maximum hingegen lag im ERAS Kollektiv bei 481 Minuten und im non-ERAS Kollektiv bei 515 Minuten. Die Verteilung der Operationsdauer ist in folgendem Boxplot dargestellt.

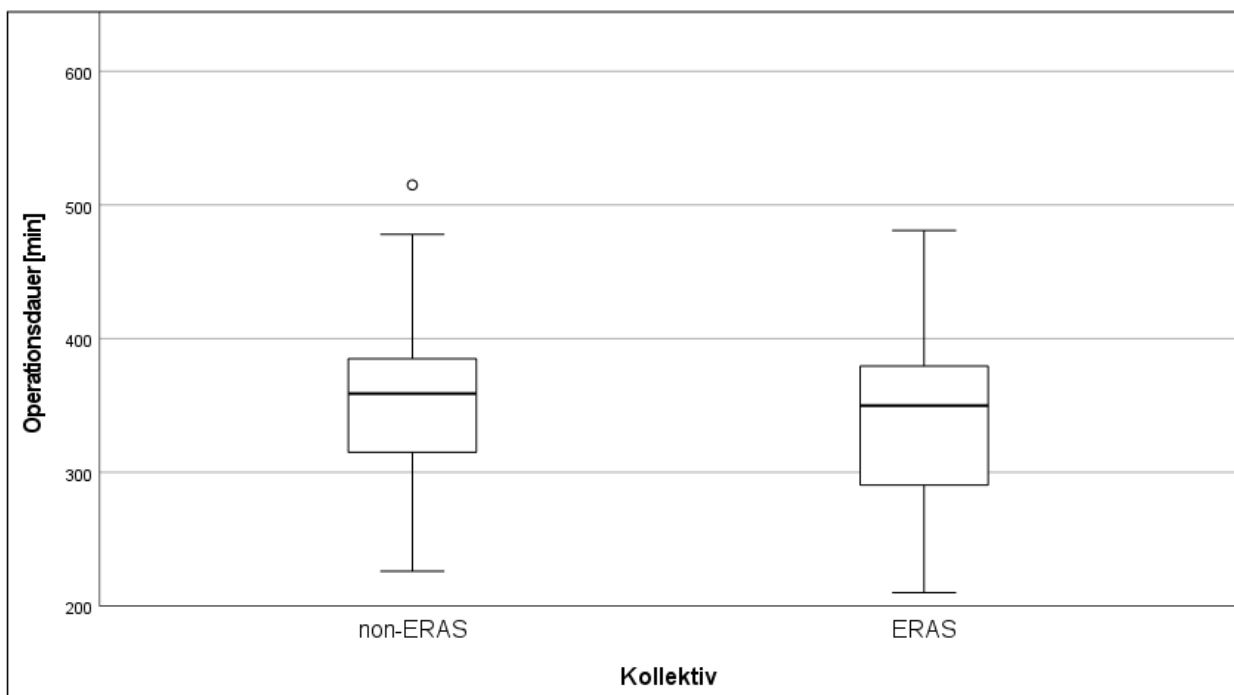


Abbildung 3: Boxplot Operationsdauer

Eine Operationszeit zwischen 6 und 7 Stunden war insgesamt am häufigsten (ERAS:29,4%, non-ERAS: 37,3%). Eine Operationsdauer unter 300 Minuten (31,4% vs. 19,6%) als auch über 419 Minuten (13,7% vs. 11,8%) wurde bei ERAS Patienten häufiger erreicht. Dies ist in der folgenden Abbildung graphisch visualisiert.

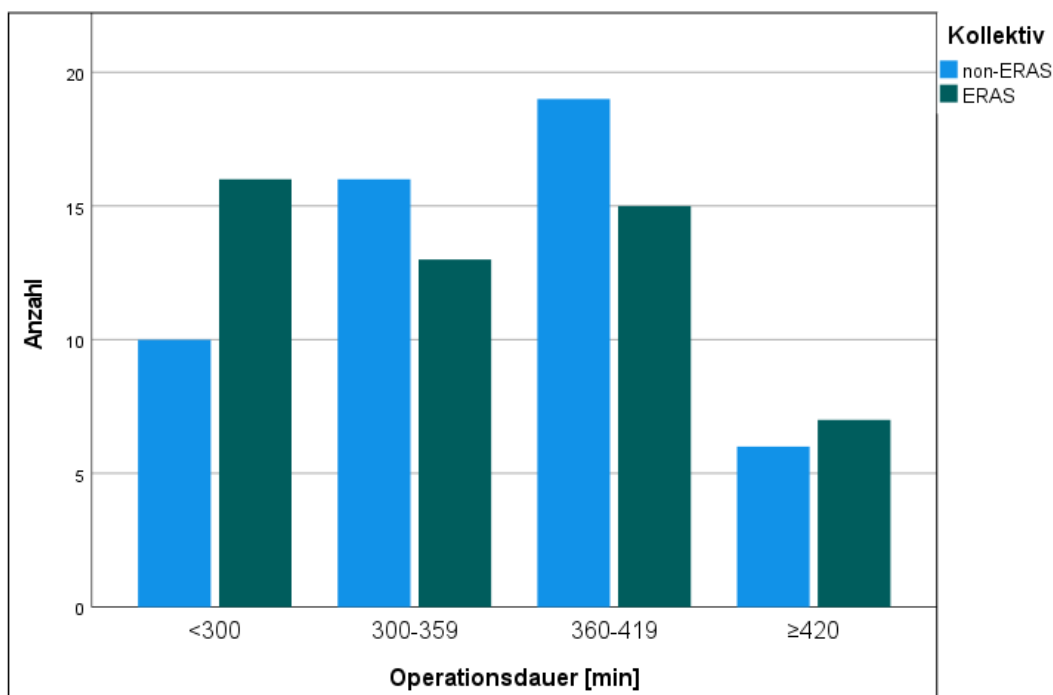


Abbildung 4: Gruppieretes Säulendiagramm der Operationsdauer

4.1.4 Alter

Als fünftes Kriterium der Matched-Pair Bildung wurde, wenn möglich, das Alter verwendet. Es lag im Durchschnitt bei 72,4 Jahren im ERAS und 71,9 Jahren im non-ERAS Kollektiv (Median: 74 vs. 73a).

Eine genauere Darstellung der Altersverteilung getrennt nach Geschlecht ist in Tabelle 9 dargestellt.

			Alter [a]				
			Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht weiblich	Kollektiv	non-ERAS	12	69,50	70,0	53	83
		ERAS	12	69,08	73,5	39	86
männlich	Kollektiv	non-ERAS	39	72,69	73,0	49	84
		ERAS	39	73,44	74,0	55	83

Tabelle 9: Altersverteilung nach Geschlecht und Kollektiv

In dem folgenden Boxplot ist die Altersverteilung der beiden Kollektive graphisch veranschaulicht.

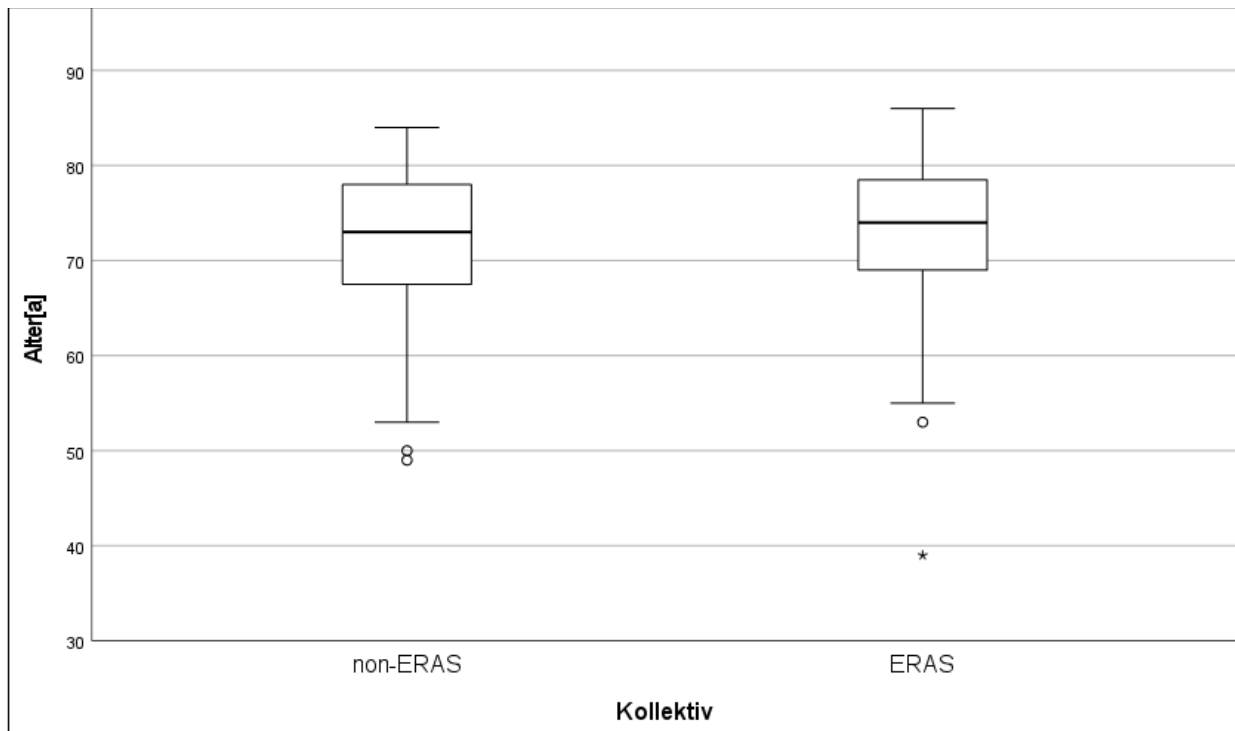


Abbildung 5: Boxplot der Altersverteilung

4.2 Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer betrug im ERAS-Kollektiv durchschnittlich 18,27 Tage, im non-ERAS Kollektiv 17,75 Tagen. Ein reiner Mittelwertsvergleich erscheint nicht als sinnvoll, da einerseits lange Hospitalisationsdauern nach oben, hingegen kürzere Hospitalisationsdauern bei Todesfällen nach unten verzerren. Ein Vergleich des Medians (ERAS: 14 Tage, non-ERAS: 15 Tage) ist eher richtungsweisend. In der folgenden Tabelle sind verschiedene Häufigkeitsmaße abgebildet.

		Hospitalisationsdauer [d]				
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Kollektiv	non-ERAS	17,75	15	10	85	10,98
	ERAS	18,27	14	10	64	12,21

Tabelle 10: Hospitalisationsdauer nach Kollektiv

Getrennt nach Geschlecht sind diese in Tabelle 11 dargestellt.

		Hospitalisationsdauer [d]				
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Geschlecht weiblich	Kollektiv non-ERAS	22,33	16	13	85	19,90
	ERAS	15,00	15	11	23	3,77
Geschlecht männlich	Kollektiv non-ERAS	16,33	14	10	40	5,94
	ERAS	19,28	13	10	64	13,70

Tabelle 11: Hospitalisationsdauer nach Geschlecht und Kollektiv

Die Patienten, die aufgrund von Todesfällen vorzeitig verstorben sind, werden unter 4.3.2 genauer beschrieben.

Als Nullhypothese wurde festgelegt, dass es keine signifikante Verringerung der Hospitalisationsdauer im ERAS-Kollektiv im Vergleich zum non-ERAS Kollektiv gibt. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 12 und 13 dargestellt.

Ränge

	Kollektiv	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Hospitalisationsdauer [d]	non-ERAS	51	55,28	2819,50
	ERAS	51	47,72	2433,50
	Gesamt	102		

Tabelle 12: Ränge Mann-Whitney-U-Test Hospitalisationsdauer

Teststatistiken^a

	Hospitalisationsdauer [d]
Mann-Whitney-U-Test	1107,500
Wilcoxon-W	2433,500
Z	-1,299
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,194

a. Gruppenvariable: Kollektiv

Tabelle 13: Teststatistiken Mann-Whitney-U-Test Hospitalisationsdauer des Gesamtkollektivs

Da als Signifikanzniveau $p=0,05$ festgelegt wurde, wird die Nullhypothese bei einem ermitteltem p-Wert von 0,194 nicht verworfen. Somit kommt es im Rahmen dieser Studie zu keiner nachweisbaren signifikanten Verringerung der Hospitalisationsdauer durch Einsatz des ERAS-Protokolls. Allerdings ist der ermittelte mittlere Rang als auch die Rangsumme im ERAS Kollektiv geringer.

Zur Sensitivitätsanalyse wird die gepaarte Stichprobe genutzt und ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Hospitalisationsdauer ERAS	Negative Ränge	27 ^a	19,93	538,00
Hospitalisationsdauer non-ERAS	Positive Ränge Bindungen	18 ^b	27,61	497,00
		6 ^c		
Gesamt		51		

a. Hospitalisationsdauer ERAS < Hospitalisationsdauer non-ERAS

b. Hospitalisationsdauer ERAS > Hospitalisationsdauer non-ERAS

c. Hospitalisationsdauer ERAS = Hospitalisationsdauer non-ERAS

Tabelle 14: Ränge Wilcoxon Vorzeichenrangtest

Auch wenn die Hospitalisationsdauer der einzelnen Matches tendenziell im ERAS Kollektiv häufiger kürzer gewesen ist, ist dies statistisch nicht signifikant ($p=0,817$; $Z=-0,232$).

Bei genauerer Betrachtung der Hospitalisationsdauer fällt allerdings auf, dass insbesondere im ERAS Kollektiv häufiger kürzere Hospitalisationsdauern erreicht wurden. Dies wird in der folgenden Abbildung graphisch verdeutlicht.

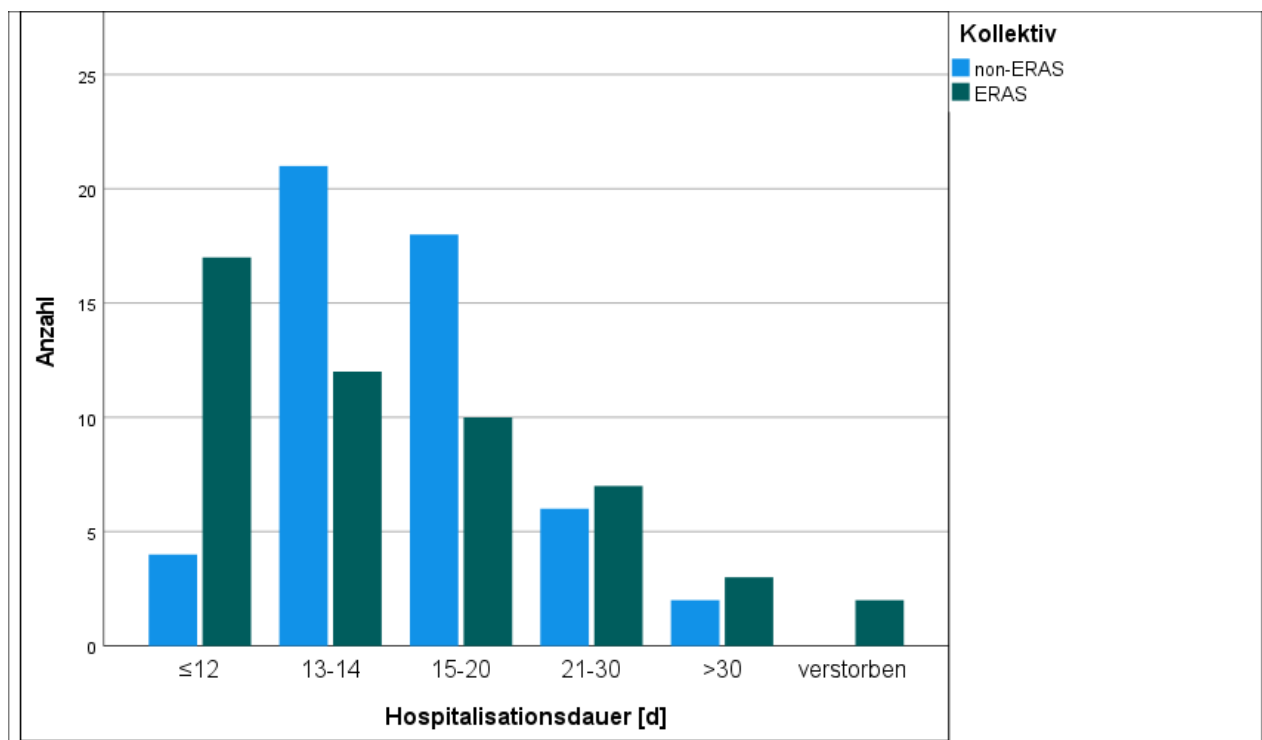


Abbildung 6: Gruppiertes Säulendiagramm der Hospitalisationsdauer

Aus diesem Grund soll in einem weiteren Schritt analysiert werden, ob das ERAS-Protokoll eventuell in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit kürzerer Hospitalisationsdauer und ohne Eintreten fulminanter Ereignisse zu einer signifikanten Verringerung der Hospitalisationsdauer im Vergleich zum non-ERAS Kollektiv führt. Dabei werden Patienten mit einer Hospitalisationsdauer von über 30 Tagen und bei dem Eintritt eines Todesfalls innerhalb von 30 Tagen postoperativ ausgeschlossen. Dadurch werden in folgender Analyse 46 Patienten des ERAS und 49 Patienten des non-ERAS Kollektivs berücksichtigt. Die Nullhypothese wurde analog zu obiger formuliert. Die Ergebnisse werden durch Tabelle 15 veranschaulicht.

Teststatistiken^a

	Hospitalisationsdauer ≤30d
Mann-Whitney-U-Test	856,500
Wilcoxon-W	1937,500
Z	-2,028
Asymp. Sig. (2-seitig)	,043

a. Gruppenvariable: Kollektiv

Tabelle 15: Teststatistik Mann-Whitney-U Test Hospitalisationsdauer ≤30d

Der ermittelte p-Wert von 0,043 ist kleiner als das gewählte Signifikanzniveau und führt somit zur Ablehnung der Nullhypothese. Bei Patienten mit einer Hospitalisationsdauer von ≤30 Tagen (und keinem fulminantem Verlauf) führt der Einsatz des ERAS-Protokolls zu einer signifikanten Verringerung der Hospitalisationsdauer.

Hospitalisationsdauer ≤20d

Untersucht man analog obige Fragestellung für eine Hospitalisationsdauer von ≤20 Tagen beträgt der ermittelte p-Wert 0,004. Auch dies führt zur Ablehnung der Nullhypothese. Hierbei werden 39 Patienten des ERAS Kollektivs und 43 Patienten des non-ERAS Kollektivs eingeschlossen. Die Teststatistiken sind im Folgenden dargestellt.

Teststatistiken^a

	Hospitalisationsdauer ≤20d
Mann-Whitney-U-Test	533,500
Wilcoxon-W	1313,500
Z	-2,862
Asymp. Sig. (2-seitig)	,004

a. Gruppenvariable: Kollektiv

Tabelle 16: Teststatistik Mann-Whitney-U-Test Hospitalisationsdauer ≤20d

Insgesamt zeigt sich somit für die Hospitalisationsdauer für das Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied. Bei oben beschriebenen weiteren Analysen zeigen sich sowohl bei einer Hospitalisationsdauer von ≤ 30 Tagen als auch bei ≤20 Tagen signifikante kürzere Hospitalisationsdauern im ERAS Kollektiv.

4.3 Komplikationen

Bei den Komplikationen wird zwischen der schwerwiegendsten Komplikation nach Clavien Dindo im Verlauf des stationären Aufenthalts, der allgemeinen Häufigkeit bestimmter Komplikationen postoperativ sowie Komplikationen, die poststationär aufgetreten sind (siehe unter 4.3.3), unterschieden.

Für die Analyse der Studie wurde der Clavien Dindo Score etwas modifiziert. Die Transfusion von Blutprodukten wird im Rahmen des hier verwendeten Clavien Dindo nicht als Komplikation gewertet, da es auf Grund der Komplexität und teilweise hohen Blutverlustes

relativ häufig zu Bluttransfusionen kommt. Die Menge der transfundierten Blutprodukte wird deshalb separat unter 4.5 beschrieben.

Bei Patienten, die routinemäßig postoperativ auf Intensivstation überwacht werden und dies mit keiner Komplikation verbunden ist, wird dieser Aufenthalt nicht als Komplikation (Clavien Dindo $\geq 4a$) gewertet. Dies gilt auch für Aufenthalte im weiteren Verlauf, falls eine weitere Operation notwendig war und lediglich die postoperative Überwachung die Indikation darstellte.

4.3.1 Komplikationen nach Clavien Dindo

28 Patienten des ERAS und 29 Patienten des non-ERAS Kollektivs zeigten im stationären Aufenthalt postoperativ keine Komplikationen. Insgesamt sind 2 Patienten des ERAS Kollektivs postoperativ im stationären Aufenthalt verstorben, hingegen kein Patient des non-ERAS Kollektivs.

Ein 86-jähriger Patient entwickelte postoperativ eine ödematöse Pankreatitis, ein akutes Nierenversagen (nicht dialysepflichtig) und einen Pleuraerguss, der bei Nachweis eines Citrobacters mittels Antibiose und Thoraxdrainage behandelt wurde. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Gesamtzustand des Patienten (u.a. beginnende Dialysepflichtigkeit), sodass sich im Gespräch mit den Angehörigen für eine palliative Versorgung entschieden wurde. Der Patient verstarb am 18. Tag postoperativ.

Ein weiterer Patient des ERAS Kollektivs verstarb am 59. Tag postoperativ an einer respiratorischen Insuffizienz bei pneumogener Sepsis. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bereits nach einem Ileus mit AP-Anlage und wiederholtem Aufenthalt auf Intensivstation protrahiert.

Für jeden Patienten ist die schwerwiegendste Komplikation nach Clavien Dindo im postoperativen, stationären Verlauf in folgender Tabelle dargestellt.

		Kollektiv			
		non-ERAS		ERAS	
		Anzahl	Relative Anzahl	Anzahl	Relative Anzahl
Komplikationen nach Clavien Dindo	0	29	56,9%	28	54,9%
	1	4	7,8%	2	3,9%
	2	10	19,6%	8	15,7%
	3a	2	3,9%	2	3,9%
	3b	2	3,9%	6	11,8%
	4a	2	3,9%	3	5,9%
	4b	2	3,9%	0	0,0%
	5	0	0,0%	2	3,9%

Tabelle 17: Komplikationen postoperativ nach Clavien Dindo

Die Patienten des ERAS Kollektivs erlitten mehr schwergradige Komplikationen (Clavien Dindo 3b, 4 und 5) als Patienten des non-ERAS Kollektivs. Mittelschwere Komplikationen (Clavien Dindo 3a) waren in beiden Kollektiven gleich häufig. Lediglich in der Summe der geringfügigeren Komplikationen (Clavien Dindo 1 und 2) wiesen die Patienten des ERAS Kollektivs eine geringere Häufigkeit auf.

Dies spiegelt sich auch im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test wider. Die Rangsumme des ERAS Kollektivs ist etwas höher als die des non-ERAS Kollektivs ($p=0,547$; $Z=-0,603$). Somit

zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Schweregrade der Komplikationen in den beiden Kollektiven.

Des Weiteren soll auf den Zeitpunkt der schwerwiegendsten Komplikation gemäß Clavien Dindo eingegangen werden. Diese sind in den folgenden Streudiagrammen visualisiert.

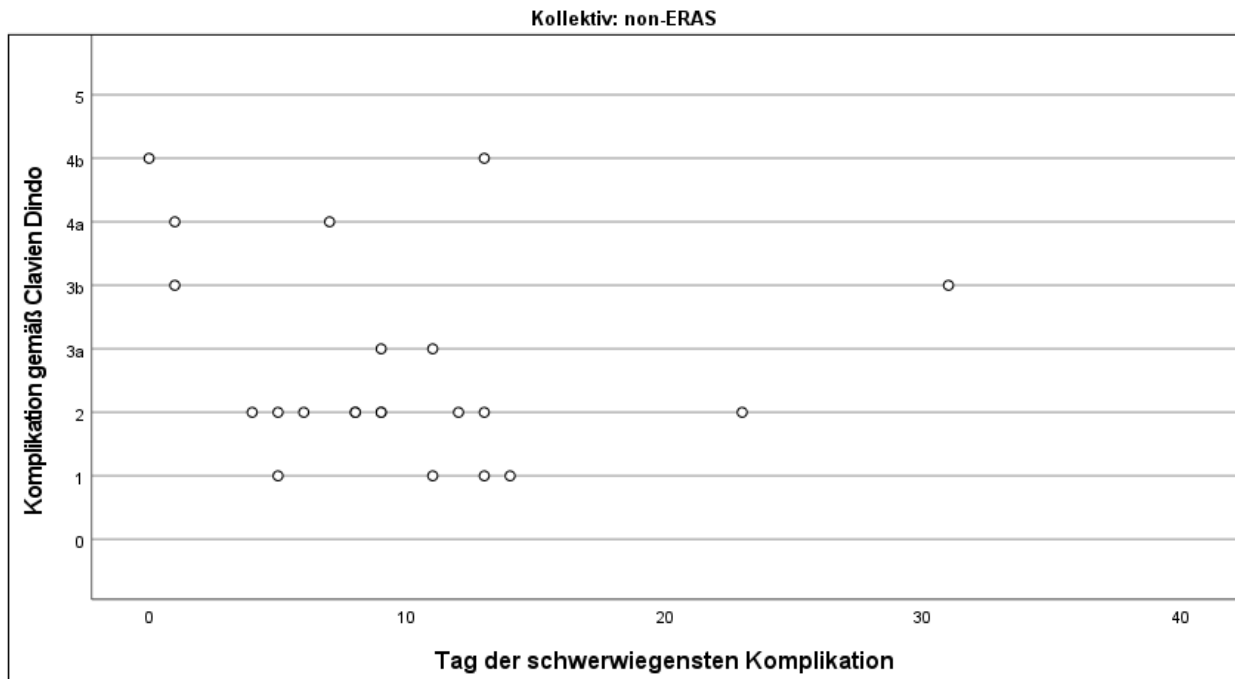


Abbildung 7: Schwerwiegendste Komplikationen nach Clavien Dindo bezogen auf den Zeitpunkt postoperativ im non-ERAS Kollektiv

Im non-ERAS Kollektiv ereigneten sich bis auf zwei Ausnahmen (23., 31.Tag) die schwerwiegendste Komplikation postoperativ innerhalb der ersten 20 Tage. Der mittlere Zeitpunkt beträgt dabei 9,68 Tage (Median: 9.Tag).

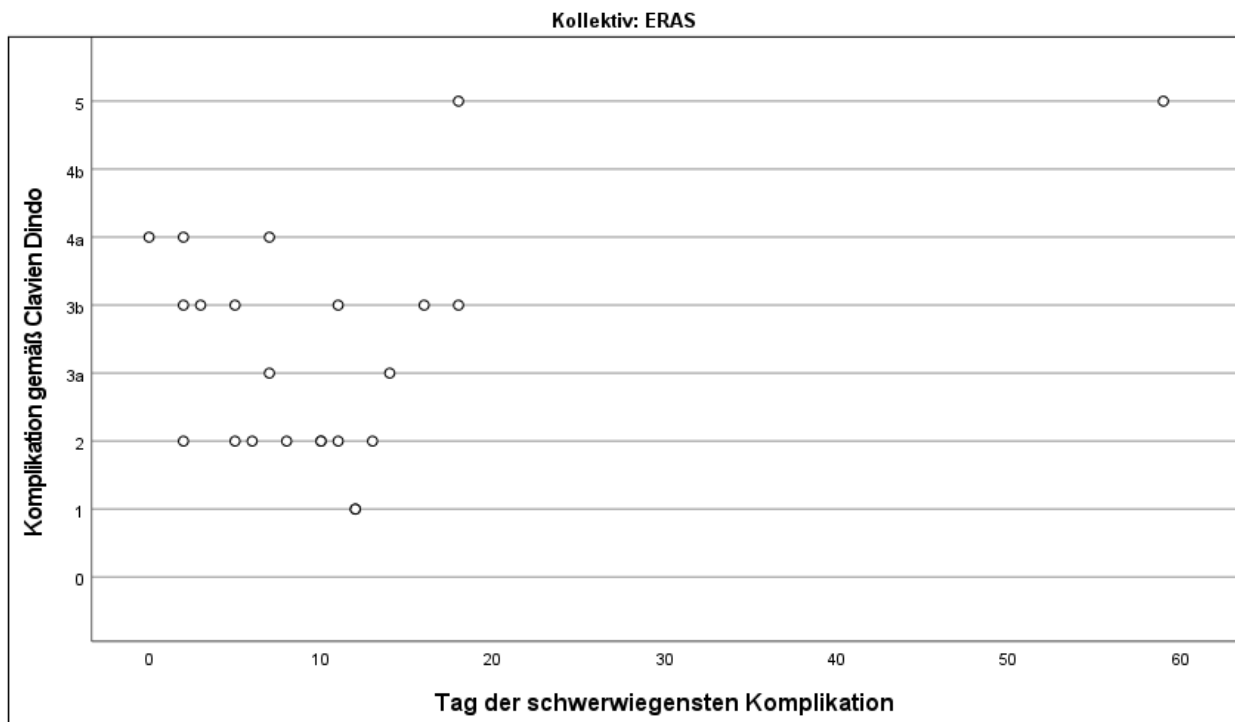


Abbildung 8: Schwerwiegendste Komplikationen nach Clavien Dindo bezogen auf den Zeitpunkt postoperativ im ERAS Kollektiv

Wie bereits beschrieben kam es im ERAS Kollektiv minimal häufiger zu Komplikationen (23 vs. 22.), deren Schweregrad ebenfalls etwas höher war als im non-ERAS Kollektiv. Der mittlere Zeitpunkt der schwerwiegendsten Komplikation liegt bei 10,91 Tagen (Median:10.Tag). Außerdem wird deutlich, dass sich, bis auf eine Ausnahme (59.Tag), die schwerwiegendste Komplikation innerhalb der ersten 20 Tage postoperativ zeigte.

Die früheste schwerwiegendste Komplikation zeigte sich in beiden Kollektiven bereits am Tag der Operation. In dem folgenden Säulendiagramm wird noch detaillierter auf den Zeitpunkt der schwerwiegendsten Komplikation eingegangen.

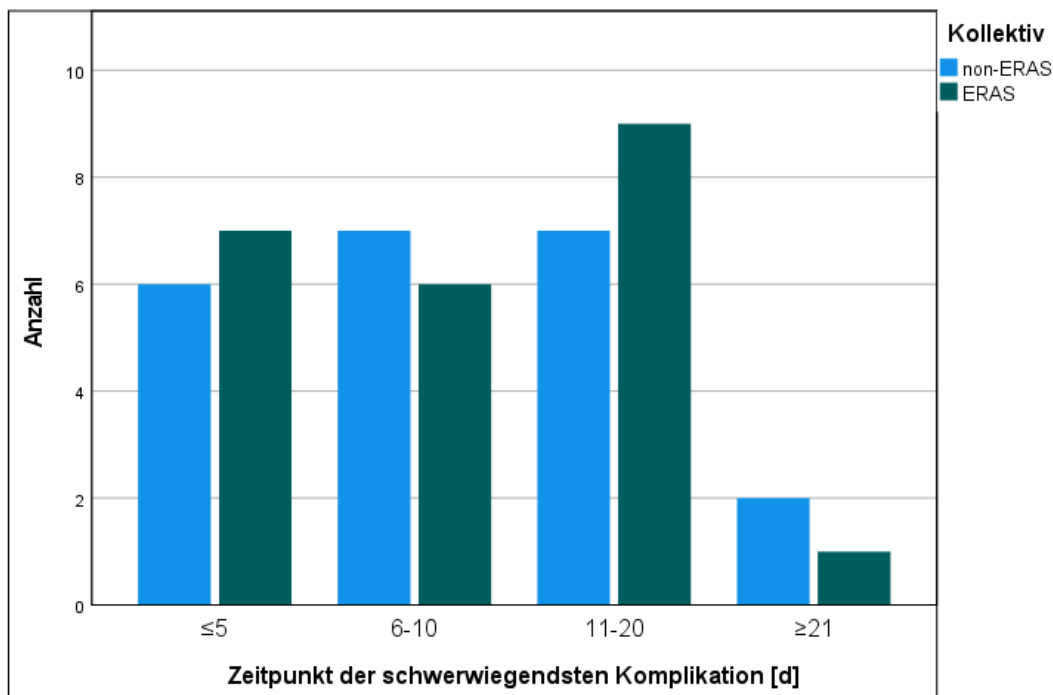


Abbildung 9: Gruppieretes Säulendiagramm des Zeitpunkts der schwerwiegendsten Komplikation in beiden Kollektiven

Hierbei wird deutlich, dass frühe Komplikationen (≤ 5 . Tag) im ERAS Kollektiv etwas häufiger waren als im non-ERAS Kollektiv (30,4% vs. 27,3%). Späte Komplikationen im stationären Aufenthalt (nach dem 20. postoperativen Tag) waren im ERAS Kollektiv seltener (4,3% vs. 9,1%).

4.3.2 Perioperative Komplikationen während des stationären Aufenthalts

23 Patienten des ERAS Kollektivs (45,1%) und 22 Patienten des non-ERAS Kollektivs (44,0%) entwickelten im stationären Verlauf mindestens eine perioperative Komplikation. Alle aufgetretenen Komplikationen werden in den folgenden Tabellen dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass bei einzelnen Patienten mehrere Komplikationen auftraten und diese unter Umständen direkt miteinander zusammenhängen. Als Beispiel sei eine Peritonitis bei einer Anastomoseninsuffizienz erwähnt, bei der anschließend ein Anus praeter angelegt wurde. Alle aufgetretenen Komplikationen sind zur Vollständigkeit erwähnt. Aus diesem Grund wurde unter 4.3.1 jeweils nur die schwerwiegendste Komplikation verglichen. Zudem wird in der folgenden Analyse explizit auf Komplikationen bestimmter Organsysteme und Gründe für operative Revisionen eingegangen.

	non-ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
<u>Perioperative Komplikationen</u>			
GI-Motilität	5 (9,8)	6 (11,7)	1,00
Ileus operativ	0	1 (2,0)	1,00
Ileus konservativ	2 (3,9)	1 (2,0)	1,00
Subileus	2 (3,8)	4 (7,8)	0,68
Magenparese	1 (2,0)	0	1,00
Thrombembolische Komplikationen	6 (11,7)	8 (15,7)	0,78
Lungenarterienembolie	4 (7,8)	5 (9,8)	1,00
V.a. Lungenarterienembolie	0	2 (3,9)	0,50
Tiefe Beinvenenthrombose	2 (3,9)	0	0,50
Muskelvenenthrombose, M. gastrocnemius	0	1 (2,0)	1,00
Kardiale Komplikationen	3 (5,9)	3 (5,9)	1,00
STEMI	0	1 (2,0)	1,00
NSTEMI	1 (2,0)	0	1,00
Paroxysmales Vorhofflimmern	1 (2,0)	0	1,00
TAA (Kardioversion)	0	2 (3,9)	0,50
Kreislaufstillstand	1 (2,0)	0	1,00
Urogenitaltrakt/Harnapparat	5 (9,8)	3 (5,9)	0,72
Akutes Nierenversagen, nicht dialysepflichtig	0	1 (2,0)	1,00
Akutes Nierenversagen, dialysepflichtig	1 (2,0)	0	1,00
Nephrostomie	2 (3,9)	2 (3,9)	1,00
Harnleiterimplantationsstenose	2 (3,9)	0	0,50
Wundheilungsstörungen	5 (9,8)	8 (15,7)	0,55
Allgemeine Wundheilungsstörungen	4 (7,8)	2 (3,9)	0,68
Vac-Anlage	1 (2,0)	5 (9,8)	0,21
Sekundärer Wundverschluss	0	1 (2,0)	1,00
GI-Trakt	*	*	*
Anastomoseninsuffizienz Harnleiter Conduit	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Anastomoseninsuffizienz Darmanastomose	0	2 (3,9)	0,50
AP Anlage	1 (2,0)	4 (7,8)	0,36
Fistel	0	1 (2,0)	1,00
Platzbauch	0	1 (2,0)	1,00
Peritonitis	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Rektumperforation	1 (2,0)	0	1,00
Infektionen	4 (7,8)	6 (11,7)	0,74
Infekt	2 (3,9)	2 (3,9)	1,00
Nicht intubationspflichtige Pneumonie	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00

Intubationspflichtige Aspirationspneumonie	1 (2,0)	0	1,00
Respiratorische Insuffizienz nach Aspiration	0	1 (2,0)	1,00
Sepsis	0	1 (2,0)	1,00
Septischer Schock	0	1 (2,0)	1,00
Vaskuläres System	1 (2,0)	3 (5,9)	0,62
Hämatomausräumung	0	1 (2,0)	1,00
Akuter arterieller Verschluss der rechten Arteria iliaca externa mit Kompartmentsyndrom	1 (2,0)	0	1,00
Cerebrale Ischämie (subakuter Mediainfarkt)	0	1 (2,0)	1,00
Blutung Vena iliaca communis rechts	0	1 (2,0)	1,00
Sonstiges	2 (3,9)	4 (7,8)	0,68
Lymphozele konservativ therapiert	2 (3,9)	1 (2,0)	1,00
Aszitespunktion	0	1 (2,0)	1,00
Ödematöse Pankreatitis	0	1 (2,0)	1,00
Pleuraerguss, TSD Anlage	0	1 (2,0)	1,00

*zusammenhängende Komplikationen, weiterführende statistische Betrachtung nicht zielführend

Tabelle 18: Komplikationen im postoperativen, stationären Verlauf

Es soll untersucht werden, ob sich Unterschiede in der Häufigkeit von Reoperationen im Rahmen des stationären, postoperativen Aufenthalts zeigen. Zudem wird dabei zwischen den Ursachen der operativen Revision unterschieden.

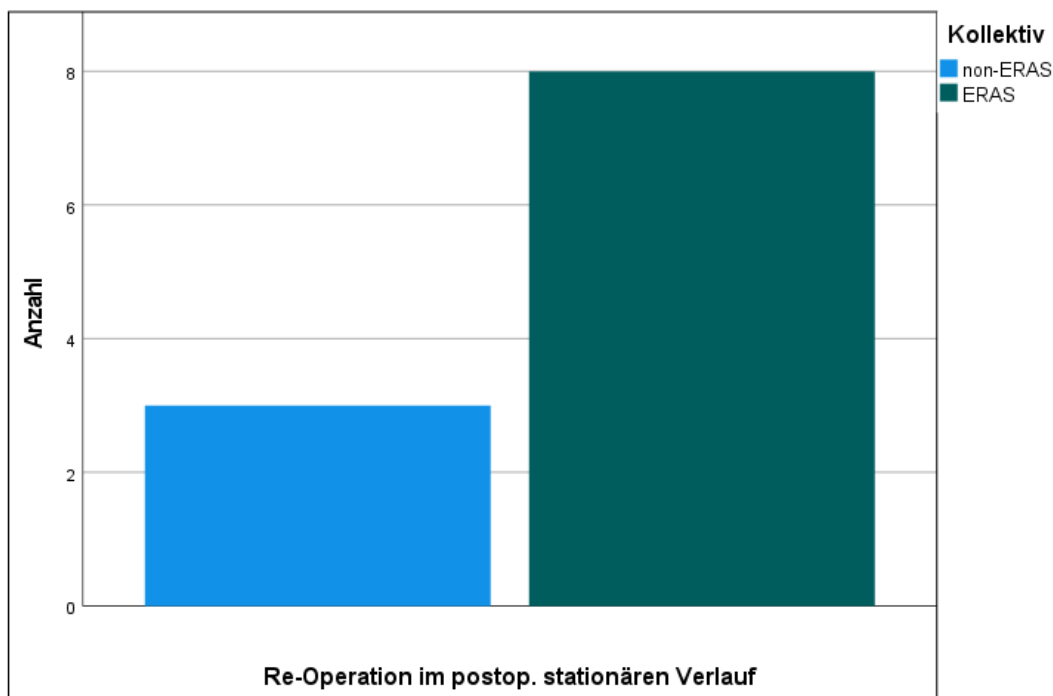


Abbildung 10: Re-Operationen im postoperativen, stationären Verlauf

Operative Revisionen waren im ERAS Kollektiv häufiger. Insgesamt mussten 8 Patienten des ERAS und 3 Patienten des non-ERAS Kollektivs mindestens ein weiteres Mal nach der durchgeführten radikalen Zystektomie operiert werden (15,7% vs. 5,9%, $p=0,2$).

Die Ursachen für die operativen Revisionen sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei wird sich jeweils auf die Hauptindikation der ersten postoperativen Revision (falls weitere Revisionen notwendig gewesen sind) bezogen.

	non-ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]
Gründe für eine operative Revision		
Wundheilungsstörung→ Vac-Anlage	1 (2,0)	1 (2,0)
Wundheilungsstörung→ sekundärer Wundverschluss	0	1 (2,0)
Platzbauch	0	1 (2,0)
Anastomoseninsuffizienz Darmanastomose	0	2 (3,9)
Ileus	0	1 (2,0)
Rektumperforation mit kotiger Peritonitis	1 (2,0)	0
Rektuminsuffizienz→AP-Anlage	0	1 (2,0)
Akuter arterieller Verschluss der rechten Arteria iliaca externa mit Kompartmentsyndrom	1 (2,0)	0
Venöse Blutung aus der Vena iliaca communis rechts	0	1 (2,0)

Tabelle 19: Gründe für operative Revisionen im postoperativen, stationären Verlauf

4.3.3 Poststationärer Verlauf

Im Rahmen der Analyse des poststationären Verlaufs soll untersucht werden wie häufig Patienten erneut stationär wiederaufgenommen wurden oder sich ambulant vorstellten. Bei Patienten, die stationär, als auch ambulant behandelt wurden, wird sich im Rahmen dieser Analyse nur auf den stationären Aufenthalt bezogen. Folglich wurden Patienten einer hier untersuchten ambulanten Wiedervorstellung nicht erneut stationär aufgenommen. Patienten, die im stationären Verlauf bereits verstorben sind (ERAS:2, non-ERAS:0), werden in der folgenden Analysen zensiert.

11 Patienten des ERAS Kollektivs (21,6%) wurden mindestens einmal nach der postoperativen Krankenhausentlassung erneut stationär aufgenommen. Dies war mit 8 Fällen im non-ERAS Kollektiv (15,7%) seltener ($p=0,45$).

Die schwerwiegendsten Komplikationen (jedes einzelnen Patienten) gemäß Clavien Dindo nach Kollektiv sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

		Kollektiv			
		non-ERAS		ERAS	
		Anzahl	Relative Anzahl	Anzahl	Relative Anzahl
Komplikation Clavien Dindo	nach0	43	84,3%	38	77,6%
	1	0	0,0%	0	0,0%
	2	4	7,8%	7	14,3%
	3a	2	3,9%	3	6,1%
	3b	1	2,0%	1	2,0%
	4a	0	0,0%	0	0,0%
	4b	0	0,0%	0	0,0%
	5	1	2,0%	0	0,0%

Tabelle 20: Poststationäre Komplikationen gemäß Clavien Dindo

Ein Clavien Dindo Score von 0 bedeutet, dass Patienten nicht erneut stationär wiederaufgenommen wurden. Falls Patienten mehrfach wieder aufgenommen wurden, wird die schwerwiegendste Komplikation aus allen Aufenthalten angegeben. Insgesamt zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied in dem Schweregrad der Komplikationen gemäß Clavien Dindo ($p=0,443$).

Ein Patient des non-ERAS Kollektivs ist im poststationären Verlauf während seines erneuten stationären Aufenthalts verstorben. Nach erfolgter Wiederaufnahme am 42. postoperativen Tag bei infizierter Lymphozele, die unter anderem punktiert wurde, entwickelte der Patient eine Hypercalciämie. Diese wurde dialysepflichtig und aufgrund zusätzlicher Tumorprogression mit pulmonalen Metastasen wurde sich im Gespräch mit dem Patienten und seinen Angehörigen für eine palliative Therapie entschieden. Nach 20-tägigem Aufenthalt ist der Patient verstorben.

In dem folgenden Streudiagramm wird der Zeitpunkt der ersten stationären Wiederaufnahme im Vergleich der beiden Kollektive dargestellt.

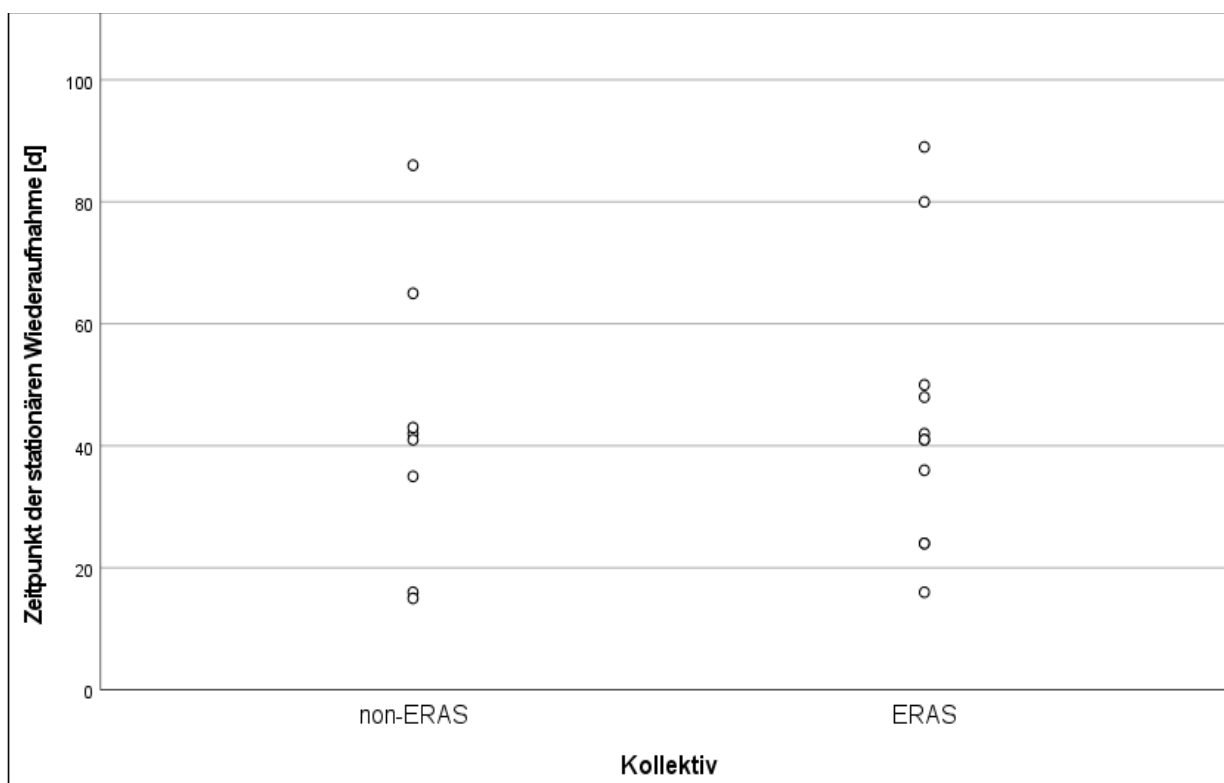


Abbildung 11: Zeitpunkt der stationären Wiederaufnahme

Der mittlere Zeitpunkt der stationären Wiederaufnahme liegt im ERAS Kollektiv bei 44,64 Tagen und ist verglichen zu 42,88 Tagen im non-ERAS Kollektiv sehr ähnlich. Sowohl der Median (41. vs. 41,5. Tag), als auch das Minimum (16. vs. 15. Tag) und Maximum (89. vs. 86. Tag) unterliegen nur geringen Abweichungen.

Insgesamt wurden zwei Patienten des ERAS Kollektivs (57. und 69. Tag) und ein Patient des non-ERAS Kollektivs (51.Tag) ein zweites Mal stationär wiederaufgenommen.

Die mittlere Hospitalisationsdauer während des ersten stationären Aufenthalts beträgt im ERAS Kollektiv 8,91 Tage verglichen zu 6,88 Tagen im non-ERAS Kollektiv (Median 6 vs. 5 Tage; $p=0,533$). Die kürzeste Hospitalisationsdauer lag bei 3 Tagen im ERAS Kollektiv und bei 2 Tagen im non-ERAS Kollektiv. Das Maximum betrug im ERAS Kollektiv 25 Tage. Wie oben beschrieben verstarb ein Patient des non-ERAS Kollektivs am 20. Tag. Dies stellte die maximale Hospitalisationsdauer im non-ERAS Kollektiv dar.

Weiterhin soll die gesamte Hospitalisationsdauer poststationär verglichen werden. Diese inkludiert auch weitere stationäre Wiederaufnahmen. Diese ist im Mittel im ERAS Kollektiv höher als im non-ERAS Kollektiv (9,82 vs. 7,0 Tage, $p= 0,406$) und im folgenden Boxplot dargestellt.

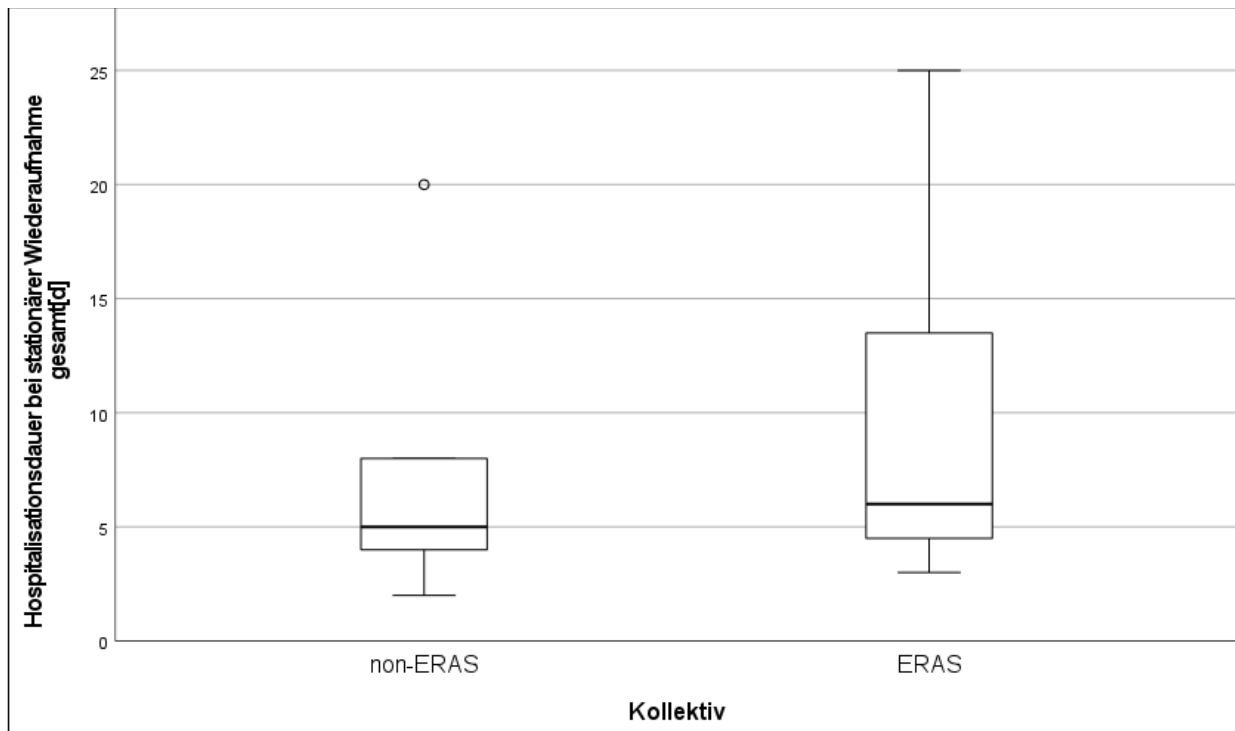


Abbildung 12: Boxplot der Hospitalisationsdauer bei erneutem stationärem Aufenthalt

Zudem wird auf die spezifischen Komplikationen bei stationärer Wiederaufnahme eingegangen. Analog zu den Komplikationen im postoperativen, stationären Verlauf werden zur Vollständigkeit alle Komplikationen erwähnt, sodass für einzelne Patienten mehrere Komplikationen aufgelistet werden. Relativ wird sich dabei auf alle Patienten bezogen, bei denen eine poststationäre Komplikation eintreten konnte.

	non-ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
<u>Poststationäre Komplikationen</u>			
GI-Motilität			
Subileus	1 (2,0)	0	1,00
Thrombembolische Komplikationen			
Lungenarterienembolie	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (2,0)	0	1,00
Wundheilungsstörung			
Vac-Anlage	1 (2,0)	0	1,00
Urogenitaltrakt/Harnapparat			
Akutes Nierenversagen, nicht dialysepflichtig	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Hydronephrose	1 (2,0)	0	1,00
Nephrostomie	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Fieberhafter Harnwegsinfekt	3 (5,9)	5 (10,2)	0,48
Urosepsis	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Infektion			
Bauchdeckenabszess	0	1 (2,0)	0,49
Erysipel im Bereich der Medianlaparatomie	0	1 (2,0)	0,49
Sonstiges			
Lymphozele, punktiert	2 (3,9)	2 (4,1)	1,00
Adominelles Lymphödem	0	1 (2,0)	0,49
V.a. Anastomosenstriktur	0	1 (2,0)	0,49
Azidose mit geringer Elektrolytentgleisung	0	1 (2,0)	0,49
Hypercalciämie, dialysepflichtig	1 (2,0)	0	1,00

Tabelle 21: Poststationäre Komplikationen

Bei jeweils einem Patienten beider Kollektive war im poststationären Verlauf eine operative Revision notwendig. Im ERAS Kollektiv wurde diese aufgrund eines Bauchdeckenabszesses und Wiederaufnahme am 36. Tag postoperativ durchgeführt. Im non-ERAS Kollektiv wurde ein Patient am 65. Tag postoperativ aufgrund von Wundheilungsstörungen aufgenommen, welche anschließend operativ mit Anlage eine VAC-Pumpe behandelt wurden.

Ein Patient des ERAS Kollektivs stellte sich lediglich ambulant im poststationären Verlauf vor. Am 26. Postoperativen Tag wurde er aufgrund eines nicht-infizierten, suprafaszialen Seroms behandelt (Clavien Dindo I). Im non-ERAS Kollektiv kam es zu keiner ambulanten Wiedervorstellung.

4.4 Aufenthalt auf Intensivstation

Im Rahmen der Analyse des Aufenthalts auf Intensivstation wird einerseits zwischen der Dauer unmittelbar postoperativ und andererseits Aufhalten, die sich im weiteren postoperativen Aufenthalt ergaben, unterschieden. Bei Patienten, die unmittelbar postoperativ verstorben sind, wird im Rahmen des Mann-Whitney-U-Tests der höchste Rang vergeben. Für weitere mögliche Aufenthalte auf Intensivstation werden diese Patienten zensiert. Ist ein Patient erst nach dem ersten möglichen Aufenthalt auf Intensivstation verstorben, wird der höchstmögliche Rang hier analog vergeben.

4.4.1 Aufenthalt auf Intensivstation unmittelbar postoperativ

Patienten beider Kollektive verbrachten durchschnittlich ca. einen Tag (ERAS:0,98d, non-ERAS 0,96d) postoperativ auf einer anästhesiologischen Intensivstation. Die maximale Verweildauer betrug im ERAS Kollektiv 18 Tage (auf Intensivstation verstorben), verglichen zu maximal 4 Tagen im non-ERAS Kollektiv. Unterschiede zeigen sich allerdings im Vergleich der Patienten, die postoperativ nicht auf eine anästhesiologische Intensivstation verlegt wurden. 24 Patienten des ERAS Kollektivs (47,06%) und 16 Patienten des non-ERAS Kollektivs (31,37%) wurden postoperativ nicht auf eine anästhesiologische Intensivstation aufgenommen ($p=0,155$). Bezogen auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ergibt sich im durchgeführten Mann Whitney-U-Test eine niedrigere Rangsumme bei einem p-Wert von 0,094. Somit lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in beiden Kollektiven feststellen. Dennoch lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Patienten des ERAS Kollektivs tendenziell postoperativ seltener auf einer anästhesiologischen Intensivstation betreut werden als Patienten des non-ERAS Kollektivs.

4.4.2 Aufenthalt auf Intensivstation im weiteren stationärem Aufenthalt

In einem weiteren Schritt soll untersucht werden, ob und wie häufig Patienten beider Kollektive im weiteren Verlauf auf Intensivstation aufgenommen wurden. Dabei wird ein Patient des ERAS-Kollektivs zensiert, da er bereits während seines unmittelbar postoperativen Aufenthalts auf Intensivstation verstorben ist.

5 Patienten des ERAS-Kollektivs (10%) sind im weiteren Verlauf auf eine anästhesiologische Intensivstation verlegt worden, dabei 3 Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von jeweils einem Tag und ein Patient mit einer Aufenthaltsdauer von 3 Tagen. Ein weiterer Patient ist wiederholt auf Intensivstation aufgenommen worden (insgesamt 43 Tage) und dort am 59. postoperativen Tag verstorben.

Ein Patient des non-ERAS Kollektivs (1,96%) wurde im weiteren Verlauf auf eine Intensivstation aufgenommen. Die Aufenthaltsdauer betrug 5 Tage.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass, bis auf eine Ausnahme, die erneute Aufenthaltsdauer auf Intensivstation im weiteren postoperativen Verlauf kurzfristig war. Allerdings wurden im Rahmen dieser Studie weniger non-ERAS Patienten im weiteren Verlauf auf eine anästhesiologische Intensivstation verlegt.

4.5 Bluttransfusionen

Im Rahmen der Analyse der transfundierten Blutprodukte wird zwischen Erythrozytenkonzentraten (EK), gefrorenem Frischplasma (GFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) unterschieden.

4.5.1 Erythrozytenkonzentrate

Im Durchschnitt wurden jedem Patienten des ERAS-Kollektivs 2,24 Erythrozytenkonzentrate transfundiert, im Vergleich zu 2,16 Erythrozytenkonzentraten im non-ERAS Kollektiv. Auch die Gesamtmenge der transfundierten Erythrozytenkonzentraten (ERAS:114, non-ERAS:110) ist im ERAS Kollektiv minimal höher als im non-ERAS Kollektiv. Der p-Wert liegt bei 0,498 bei

geringfügig höherer Rangsumme im ERAS Kollektiv. Zur Veranschaulichung sind die Häufigkeiten in folgender Tabelle abgebildet.

		EK			
		Summe	Mittelwert	Median	Maximum
Kollektiv	non-ERAS	110	2,16	1	16
	ERAS	114	2,24	2	13

Tabelle 22: Transfundierte Erythrozytenkonzentrate insgesamt

Zudem wurde untersucht wie viele Erythrozytenkonzentrate perioperativ bis zum 14. postoperativen Tag (ungefähr reguläre Aufenthaltsdauer ohne schwerwiegendere Komplikationen) transfundiert wurden. Dabei zeigen sich Abweichungen (ERAS:105, non-ERAS:99), die in beiden Kollektiven vergleichbar sind. Diese sind in Tabelle 23 veranschaulicht.

		EK 14d postop.			
		Summe	Mittelwert	Median	Maximum
Kollektiv	non-ERAS	99	1,94	1	9
	ERAS	105	2,06	2	12

Tabelle 23: Transfundierte Erythrozytenkonzentrate 14 Tage postoperativ

Auch bei dieser Betrachtung wird deutlich, dass die Gesamtzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate im non-ERAS Kollektiv etwas kleiner ist als im ERAS Kollektiv. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigt einen p-Wert von 0,545 bei höherer Rangsumme im ERAS Kollektiv.

Da bereits im Kapitel 4.3 beschrieben wurde, dass etwaige schwerwiegende Komplikationen und frühe, fulminante Ereignisse im ERAS Kollektiv häufiger sind, erscheint diese alleinige Betrachtung nicht als sinnvoll. In der folgenden Abbildung ist dies noch einmal graphisch dargestellt.

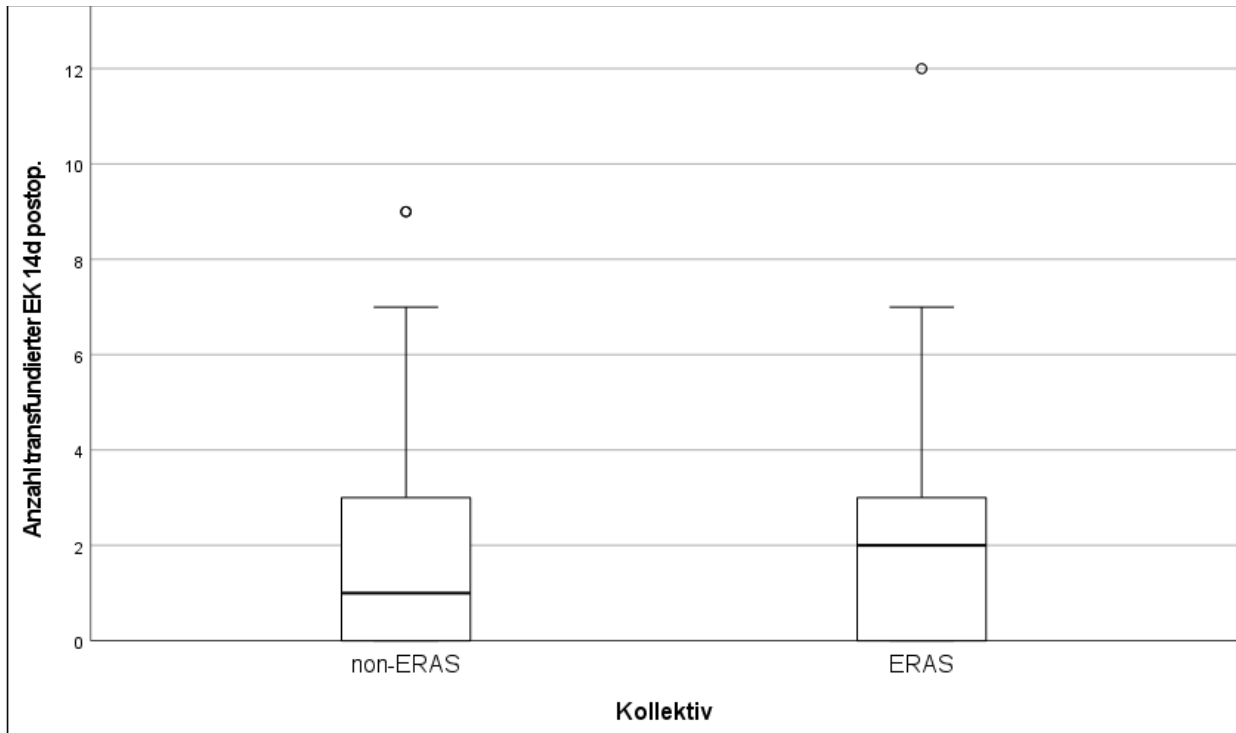


Abbildung 13: Boxplot der transfundierten EK 14d postoperativ

Deshalb werden die beiden Kollektive, entsprechend der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, in Gruppen eingeteilt. Dabei wird zwischen keiner Transfusion, 1-3-, 4-6- und >6 Erythrozytenkonzentrat unterschieden.

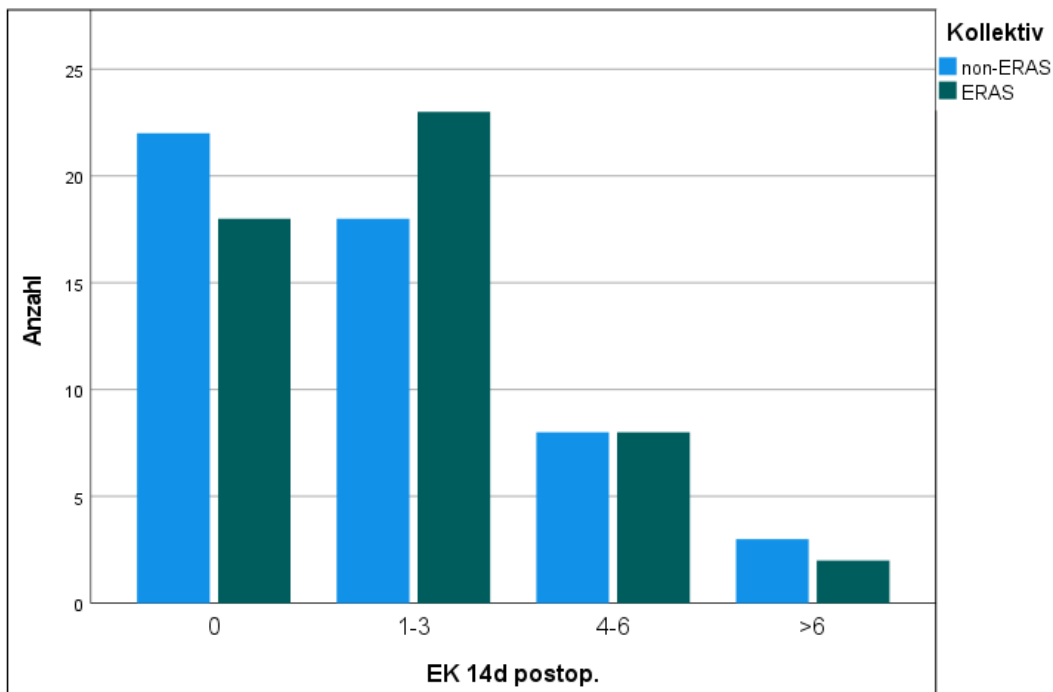


Abbildung 14: Gruppiertes Säulendiagramm der transfundierten Erythrozytenkonzentrat 14d postoperativ

Mehr Patienten des non-ERAS Kollektivs haben keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat bis 14 Tage postoperativ benötigt (43,1% vs. 35,3%). 1-3 Transfusionen waren im ERAS Kollektiv häufiger (45,1% vs. 35,3%). Sollten mehr als 3

Erythrozytenkonzentrate notwendig gewesen sein, unterscheiden sich die beiden Kollektive nur unwesentlich.

Zusammenfassend resultiert eine insgesamt geringere Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten im non-ERAS Kollektiv, wobei insbesondere auch die Anzahl der Patienten ohne Transfusionen höher gewesen ist. Trotz Einsatz des ERAS Protokolls und präoperativer Anämieabklärung konnte hier keine verringerte Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten erreicht werden.

4.5.2 Gefrorenes Frischplasma

Im ERAS Kollektiv wurden insgesamt 16 gefrorene Frischplasmen, im non-ERAS Kollektiv 9 gefrorene Frischplasmen transfundiert. Die Transfusionen fanden jeweils innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ statt. Im non-ERAS Kollektiv erhielt ein Patient 4 und ein weiterer Patient 5 GFP. Im ERAS Kollektiv war eine Transfusion von GFP bei insgesamt 8 Patienten notwendig. Diese erhielten jeweils 2 GFP. Der p-Wert bezogen auf die Anzahl der transfundierten GFP liegt bei 0,06.

4.5.3 Thrombozytenkonzentrate

In beiden Kollektiven wurden keine Thrombozytenkonzentrate während des stationären perioperativen Verlaufs transfundiert.

4.6 Gastrointestinale Motilität

Im Rahmen der Untersuchung der gastrointestinalen Motilität soll auf das Einsetzen der ersten Defäkation, den Zeitpunkt der Entfernung der nasogastralen Sonde und der Stimulation des Gastrointestinaltraktes eingegangen werden. Anschließend wird noch ein Bezug zu den unter 4.3.2 dargestellten gastrointestinalen Komplikationen hergestellt.

4.6.1 Eintritt der ersten Defäkation

Der Zeitpunkt des Eintritts der ersten Defäkation wurde entsprechend der pflegerischen Dokumentation aus den Patientenakten entnommen. Bei fehlender Dokumentation werden die Patienten für die folgende Analyse zensiert. Dies betrifft einen Patienten des ERAS und keinen Patienten des non-ERAS Kollektivs.

Bei einem weiteren Patienten des ERAS Kollektivs kam es durch die Entwicklung eines Ileus am fünften postoperativen Tag zu der Anlage eines Anus praeter. Dieser Patient wird im Rahmen der deskriptiven Analyse zensiert. Für den Gruppenvergleich via Mann-Whitney-U-Test wird für diesen Patienten der höchstmögliche Rang angegeben.

Der Mittelwert liegt in der Gruppe des ERAS Kollektivs etwas niedriger als im non-ERAS Kollektiv (4,18d vs. 4,37d). Ansonsten zeigen sich keine Unterschiede bezüglich Median, Minimum und Maximum in den beiden Kollektiven. Dies ist in Tabelle 24 abgebildet.

		Eintritt der ersten Defäkation [d]					
		Gültige Anzahl	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kollektiv	non-ERAS	51	4,37	4	1,36	2	9
	ERAS	49	4,18	4	1,36	2	9

Tabelle 24: Eintritt der ersten Defäkation

Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigt eine geringere Rangsumme im ERAS Kollektiv ($p=0,516$; $Z=-0,649$). Die Verteilung ist in folgendem Boxplot graphisch dargestellt.

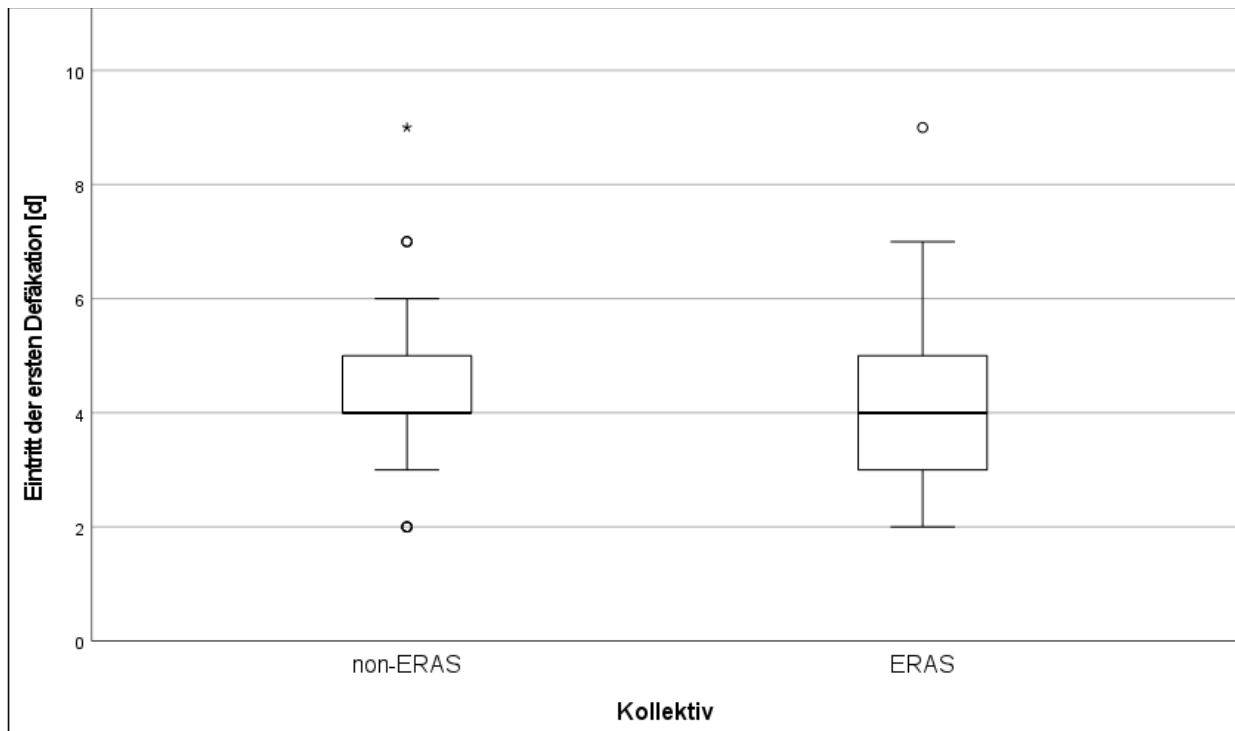


Abbildung 15: Boxplot des Eintritts der ersten Defäkation

4.6.2 Entfernung der nasogastralen Sonde

Ziel des ERAS-Protokolls ist es, sofern medizinisch indiziert, die nasogastrale Sonde nach Ende der Operation zu entfernen. Dies soll im Folgenden untersucht werden. Aufgrund von postoperativen Aufenthalten auf einer anästhesiologischen Intensivstation konnte dies für 3 Patienten des non-ERAS Kollektivs und einen Patienten des ERAS Kollektivs nicht erhoben werden. Diese Patienten werden für die folgende Analyse zensiert.

Dabei variierte die Entfernung der nasogastralen Sonde zwischen 0 und 4 Tagen im ERAS Kollektiv, verglichen zu 0 und 6 Tagen im non-ERAS Kollektiv. Sowohl der Mittelwert (0,22 vs. 1,79) als auch der Median (0 vs. 2) ist im ERAS Kollektiv deutlich geringer. Dies spiegelt sich auch in der folgenden Abbildung wider.

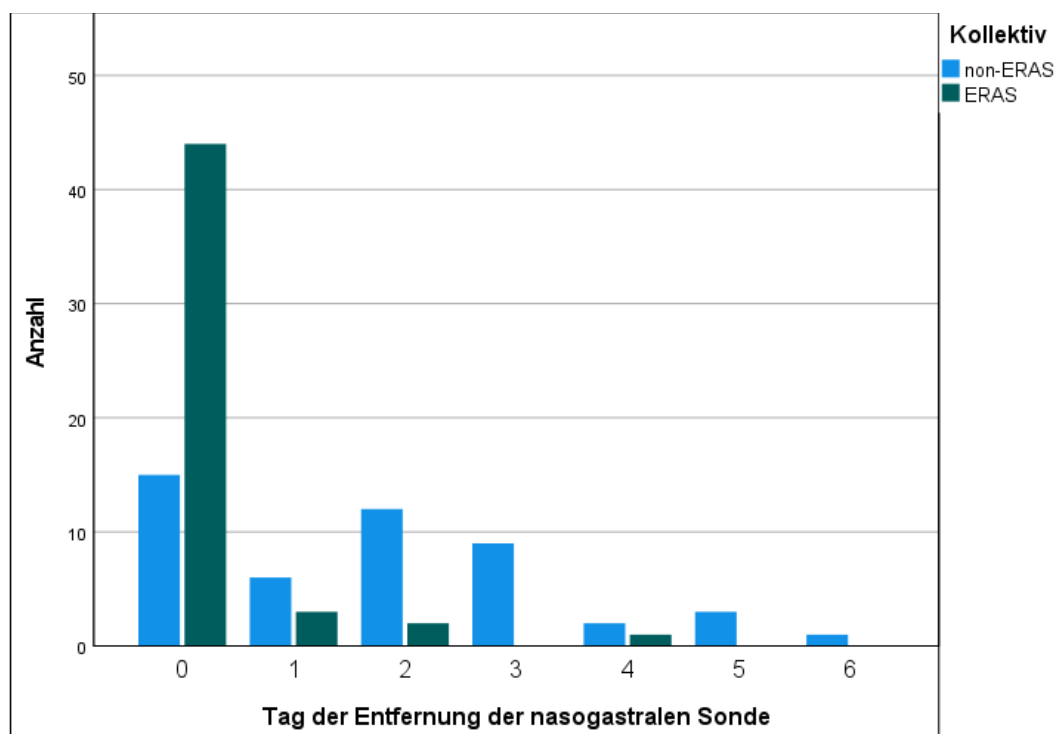


Abbildung 16: Gruppierendes Säulendiagramm des Tags der Entfernung der nasogastralen Sonde

Bei 88% der Patienten des ERAS Kollektivs wurde die nasogastrale Sonde am Tag der Operation entfernt. Dies war nur bei 31,3% der non-ERAS Patienten der Fall. Die späteste Entfernung ist im non-ERAS Kollektiv mit 6 Tagen höher als im ERAS Kollektiv (4.Tag).

Die deutlich kürzere Verweildauer der nasogastralen Sonde zeigt sich auch im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test ($p < 0,001$; $Z = -5,795$).

Dies ist ein erwünschter Effekt des ERAS Protokolls. Dennoch sollte berücksichtigt werden, ob es durch die frühere Entfernung der nasogastralen Sonde eventuell zu einer häufigeren Wiederanlage kommt. Falls Patienten erneut operiert wurden und dementsprechend rein für den operativen Eingriff die Anlage einer nasogastralen Sonde erforderlich war, wird dies nicht berücksichtigt. Sollte diese allerdings im weiteren postoperativen Verlauf, also länger als am Tag der Operation, benötigt werden, wird dies beachtet. Dies konnte für einen Patienten des ERAS-Kollektivs nicht erhoben werden. Dieser Patient wird in der Analyse zensiert.

Bei 30% des ERAS Kollektivs verglichen zu 9,8% des non-ERAS Kollektivs war eine erneute Anlage einer nasogastralen Sonde notwendig ($p = 0,013$). Somit kommt es statistisch zu einer signifikanten häufigeren Wiederanlage einer nasogastralen Sonde im ERAS Kollektiv.

4.6.3 Stimulation der gastrointestinalen Motilität

Weiterhin soll analysiert werden, inwieweit sich die Stimulation der gastrointestinalen Motilität zwischen den beiden Kollektiven unterscheidet. Dabei wurde ermittelt, ob die Patienten vor der ersten Defäkation mit einem Klysma, Paspertin i.v., Gastrografin® oder Neostigmin stimuliert wurden. Bei der Untersuchung der Stimulation durch Neostigmin wurde auch untersucht, ob dies nach der ersten Defäkation zum Einsatz kam. Zudem wird hier auf das Schema und die Dauer der Stimulation eingegangen. Die Werte konnten für einen Patienten des ERAS Kollektivs nicht ermittelt werden. Dieser Patient wird zensiert. Prozentuale Angaben beziehen sich daher auf die für die Analyse eingeschlossenen Patienten.

Klysma

14 Patienten des ERAS Kollektivs (28,0%) und 4 Patienten des non-ERAS Kollektivs (7,8%) wurden mit einem Klysma vor der ersten Defäkation stimuliert ($p = 0,01$).

Paspertin i.v.

Eine intravenöse Applikation von Paspertin erfolgte bei 6 Patienten im ERAS Kollektiv (12,0%). Im non-ERAS Kollektiv wurden 10 Patienten (19,6%) mit Paspertin i.v. stimuliert ($p=0,42$).

Gastrografin®

Die orale Verabreichung von Gastrografin® wurde bei 11 Patienten des ERAS Kollektivs (22,0%) durchgeführt. Dies war im non-ERAS Kollektiv mit nur 4 Patienten (7,8%) seltener ($p=0,054$).

Dabei kam es im ERAS Kollektiv bei 3 Patienten (6,0%) zu einer zweimaligen und bei einem weiteren Patienten (2,0%) zur einer dreimaligen Applikation von Gastrografin®. Im non-ERAS Kollektiv hingegen wurde nur einem der 4 Patienten (2,0%) ein weiteres Mal Gastrografin® verabreicht.

Neostigmin

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 26 von 101 Patienten mit Neostigmin stimuliert. Dies verteilt sich auf 17 Patienten des ERAS Kollektivs und 9 Patienten des non-ERAS Kollektivs ($p=0,071$). Eine detailliertere Aufteilung, die auch zwischen der ersten Applikation vor und nach der ersten Defäkation unterscheidet, ist in folgender Graphik dargestellt.

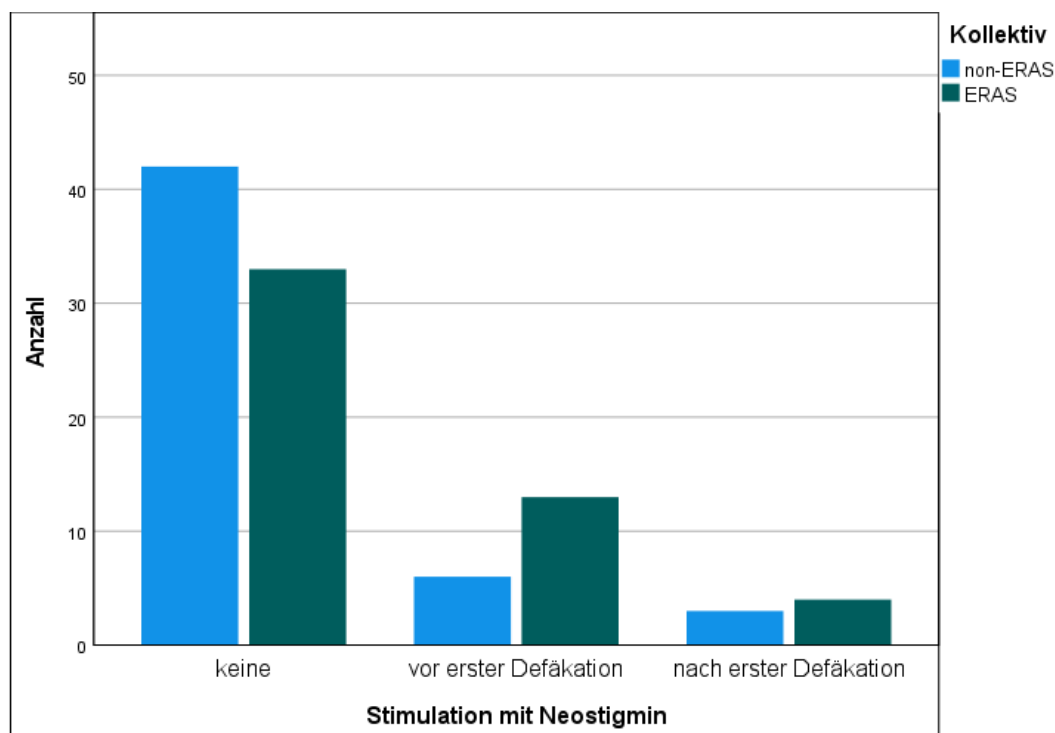


Abbildung 17: Gruppieretes Säulendiagramm der Stimulation mit Neostigmin

4 Patienten des ERAS Kollektivs und 3 Patienten des non-ERAS Kollektivs wurde Neostigmin erst nach dem Eintreten der ersten Defäkation verabreicht. Die Dosierungsschemata sind allerdings nicht einheitlich, sondern variieren sehr stark. Dabei wurden im Verlauf die Dosierungen teilweise geändert. Auch die Dauer der Stimulation durch Neostigmin ist unterschiedlich. Bei einem Patienten des non-ERAS Kollektivs erfolgte lediglich eine zweimalige intravenöse Gabe. Bei diesem Patienten wird für die Dauer „0 Tage“ angegeben. Die Dauer der Neostigminstimulation ist in folgenden Boxplots abgebildet.

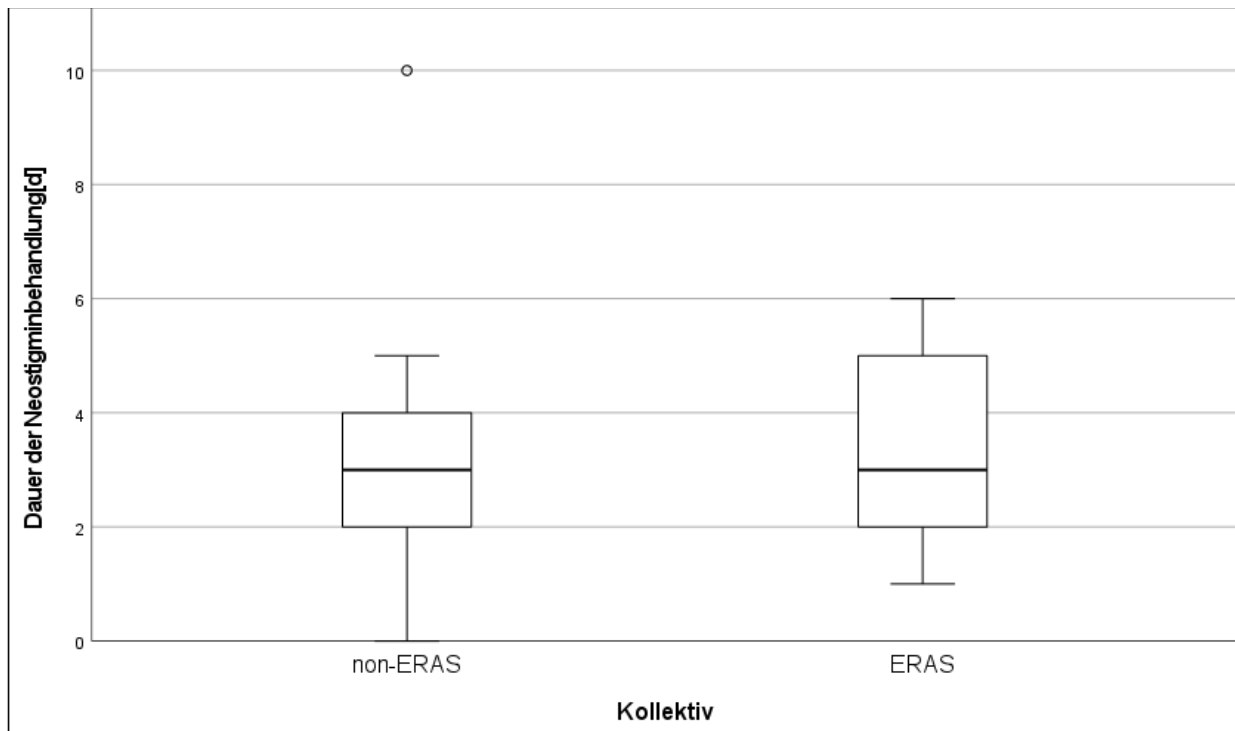


Abbildung 18 : Boxplot Dauer der Neostigminbehandlung

Die mittlere Dauer der Neostigminbehandlung lag im ERAS Kollektiv bei 3,12 Tagen, verglichen zu 3,56 Tagen im non-ERAS Kollektiv. Der Median liegt jeweils bei 3 Tagen. Die maximale Applikationsdauer von Neostigmin beläuft sich auf 10 Tage im non-ERAS Kollektiv. Im ERAS Kollektiv variiert die Dauer zwischen ein und 6 Tagen. Die dabei initial verwendeten Dosierungen sind in folgender Tabelle entsprechend ihrer Häufigkeit dargestellt. Bei Dosierungen, die mit „im Wechsel“ bezeichnet sind, erfolgte die Applikation jeweils im benannten Zeitintervall abwechselnd intravenös und subkutan.

		Kollektiv			
		non-ERAS		ERAS	
		Anzahl	Relative Anzahl	Anzahl	Relative Anzahl
Neostigmindosierung initial	6h im Wechsel	2	22,2%	2	11,8%
	4h im Wechsel	3	33,3%	9	52,9%
	Perfusor	2	22,2%	4	23,5%
	i.v. alle 6h	1	11,1%	0	0,0%
	i.v. alle 8h	0	0,0%	1	5,9%
	s.c. alle 6h	0	0,0%	1	5,9%
	2x i.v.	1	11,1%	0	0,0%

Tabelle 25: Initiale Dosierungsschemata von Neostigmin

In beiden Kollektiven ist die Applikation „4h im Wechsel“ am häufigsten. Die Häufigkeit der Anwendung eines Neostigminperfusors ist annähernd gleich. Bei 3 Patienten des ERAS Kollektivs erfolgte ein Wechsel des Schemas. Im non-ERAS Kollektiv wurde das Schema bei 2 Patienten geändert.

ERAS

- Nach eintägigem Schema von „6h im Wechsel“ wurde für drei weitere Tage auf „4h im Wechsel“ erhöht.
- Nach der Applikation von „4h im Wechsel“ für einen Tag, wurde dies auf „2h im Wechsel“ für 3 Tage geändert.
- Nach eintägiger Verwendung eines Neostigminperfusors, wurde dies für einen weiteren Tag auf eine subkutane Gabe alle 4h umgestellt.

non-ERAS

- Nach dreitägiger Applikation via Neostigminperfusor, wurde für einen weiteren Tag auf „alle 4h im Wechsel“ reduziert.
- Nach viertägiger Applikation von „4h im Wechsel“ wurde dies für zwei weitere Tag auf „alle 6h im Wechsel“ geändert.

Neben diesen Änderungen wurde die Neostigmingabe teilweise auch pausiert und zu einem späteren Zeitpunkt wieder appliziert.

Zusammenfassend zeigt sich eine häufigere Stimulation durch Neostigmin im ERAS Kollektiv. Eine detailliertere Betrachtung erscheint angesichts der sehr unterschiedlich verwendeten Dosierungen und Applikationsformen nicht als sinnvoll. Die mittlere Dauer der Neostigminbehandlung ist dabei sehr vergleichbar. Die Verwendung eines Klysmas und Verabreichung von Gastrografin® ist im ERAS Kollektiv deutlich häufiger. Lediglich die Anwendung von Paspertin i.v. ist im non-ERAS Kollektiv ausgeprägter.

Wie unter 4.3.2 dargestellt, unterscheiden sich die beiden Kollektive bezogen auf gastrointestinale Komplikationen nicht signifikant. Auch in der absoluten Häufigkeit etwaiger gastrointestinaler Komplikationen zeigen sich nur minimale Unterschiede, die aber aufgrund der geringfügigen Ereignisrate nicht richtungsweisend sind. Eine weitere Betrachtung bezogen auf die jeweilige gastrointestinale Stimulation erscheint deshalb als nicht zielführend.

4.7 Antikoagulation

Wie bereits unter 1.12 beschrieben, wird im Mainzer ERAS Protokoll eine Vollantikoagulation mittels Heparinperfusor vorgenommen. Dies wurde allerdings erst ab dem 41. Matched-Pair (und somit für insgesamt 11 ERAS Patienten) etabliert. In der folgenden Analyse soll betrachtet werden, wie viele Patienten in den beiden Kollektiven initial postoperativ vollantikoaguliert wurden. Dies soll anschließend mit dem Auftreten thrombembolischer Ereignisse verglichen werden. Die antikoagulatorische Therapie konnte bei einem ERAS Patienten nicht erhoben werden, der für die folgenden Untersuchungen zensiert wird.

In nachfolgender Tabelle sind die jeweilig verwendeten Antikoagulationsschemata initial postoperativ entsprechend der Häufigkeit dargestellt.

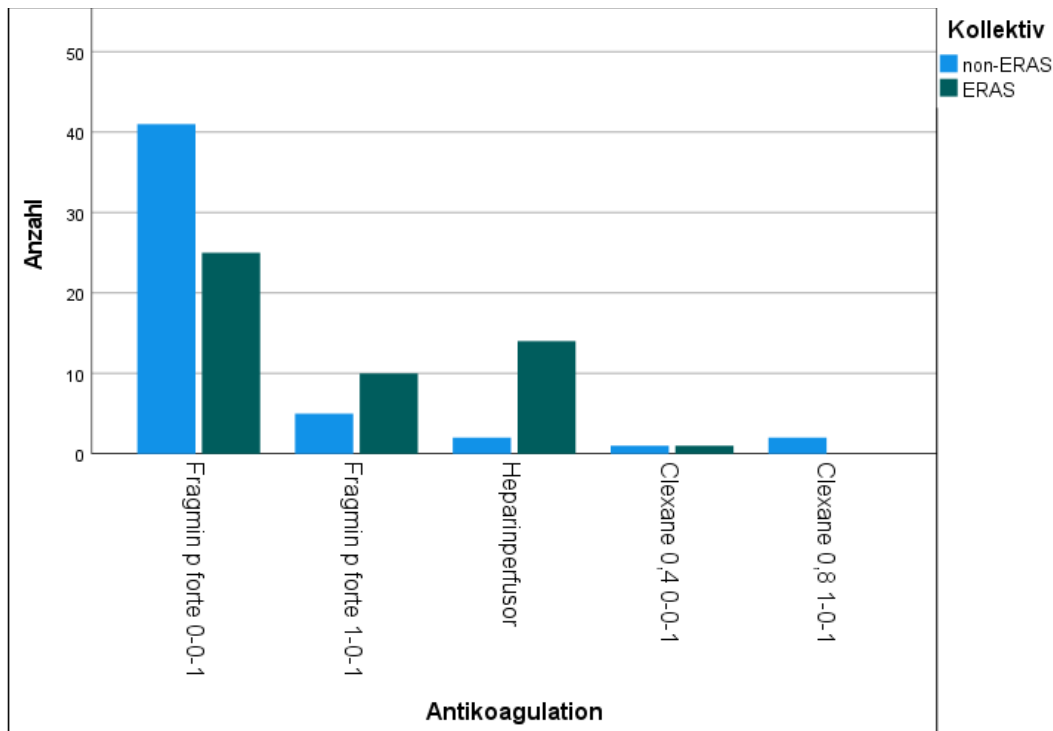


Abbildung 19: Gruppieretes Säulendiagramm der Häufigkeit der Dosierungsschemata der initialen Antikoagulation postoperativ

Hierbei fällt auf, dass deutlich mehr Patienten des ERAS Kollektivs einen Heparinperfusor (28,0% vs. 3,8%) oder eine initiale zweimalige Gabe von Fragmin® P Forte (20,0% vs. 9,8%) erhielten. Die einmalige Applikation von Fragmin® P Forte (0-0-1) ist im non-ERAS Kollektiv häufiger (80,4% vs. 49,0%). Unter den verwendeten Schemata handelt es sich bei Fragmin® P Forte 1-0-1, dem Heparinperfusor und Clexane® 0,8 1-0-1 um Formen der Vollantikoagulation.

Initial wurden 48,0% des ERAS Kollektivs und 17,6% des non-ERAS Kollektivs vollantikoaguliert ($p=0,001$).

Zu den in dieser Studie untersuchten thrombembolischen Ereignissen zählen neben einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) insbesondere Lungenarterienembolien. Bei 2 zusätzlichen Patienten des ERAS Kollektivs wurde radiologisch lediglich die Diagnose des Verdachtes auf eine Lungenarterienembolie gestellt. Ein Patient des ERAS Kollektivs zeigte eine Muskelvenenthrombose.

Thrombembolische Komplikationen	non-ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Gesamt	6 (11,7)	8 (15,7)	0,78
Lungenarterienembolie	4 (7,8)	5 (9,8)	1,00
V.a. Lungenarterienembolie	0	2 (3,9)	0,50
Tiefe Beinvenenthrombose	2 (3,9)	0	0,50
Muskelvenenthrombose, M. gastrocnemius	0	1 (2,0)	1,00

Tabelle 26: Thrombembolische Komplikationen

Es zeigen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede im Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Lediglich ein Patient des ERAS Kollektivs wurde in Folge einer Rechtsherzbelastung auf eine Intensivstation aufgenommen. Die anderen Lungenarterienembolien wurden als Clavien Dindo II klassifiziert. Mit Ausnahme eines Patienten, der am 23. postoperativen Tag eine tiefe Beinvenenthrombose entwickelte, wurden alle anderen Patienten mit thrombembolischen Ereignissen initial nicht vollantikoaguliert.

Eine Patientin des ERAS Kollektivs erlitt eine venöse Blutung aus der Vena iliaca communis rechts, sonst traten keine weiteren Blutungen auf.

4.8 Schmerzmedikation

In der Analyse der Schmerzmedikation soll untersucht werden, wie viele Patienten der beiden Kollektive einen Periduralkatheter (PDK) oder eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) erhalten haben. Auf weitere zusätzliche Schmerzmedikationen, wie bereits unter 1.12 beschrieben, wird nicht detaillierter eingegangen.

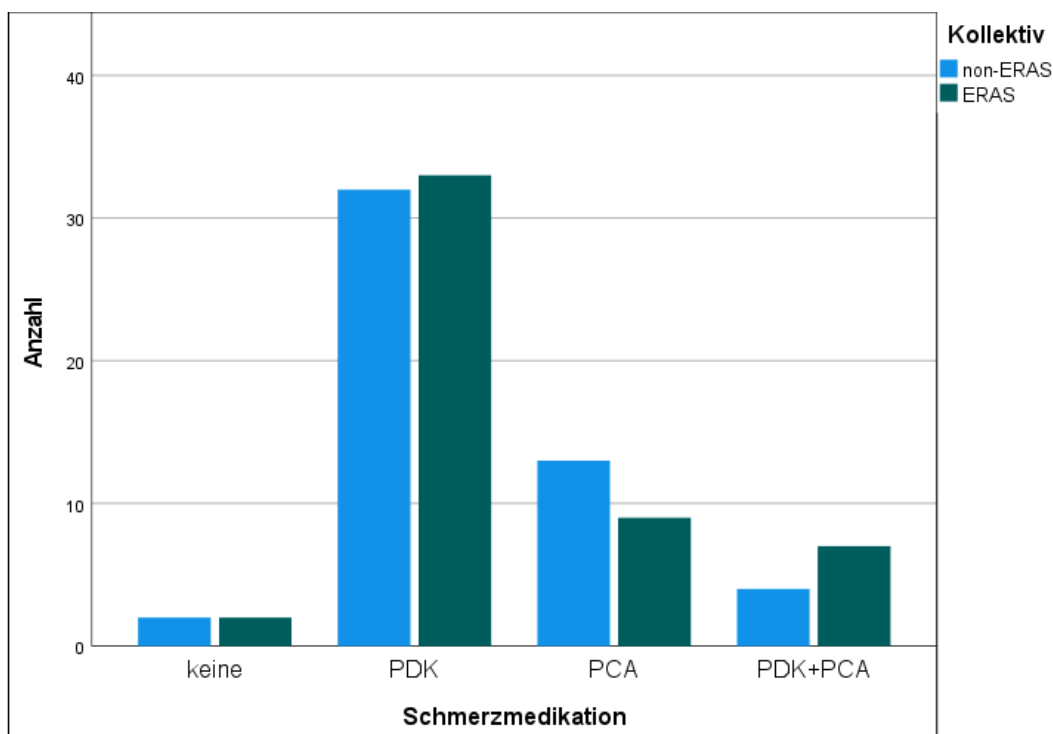


Abbildung 20: Gruppierendes Säulendiagramm der Schmerzmedikationsschemata postoperativ

33 Patienten des ERAS Kollektivs und 32 Patienten des non-ERAS Kollektivs erhielten einen PDK ohne Verwendung einer zusätzlichen PCA-Pumpe. Die Analgesie über eine PCA ohne PDK war im non-ERAS Kollektiv etwas häufiger (25,5% vs. 17,6%). Hingegen wurde ein PDK kombiniert mit einer PCA-Pumpe im ERAS Kollektiv häufiger verwendet (13,7% vs. 7,8%). Die im Diagramm dargestellte Analgesie „keine“ bedeutet, dass Patienten weder einen PDK noch eine PCA-Pumpe erhalten haben. Hier erfolgte die Analgesie beispielsweise über einen Metamizolperfusor. Dies war in beiden Kollektiven gleich häufig.

Insgesamt erhielten 78,4% des ERAS Kollektivs und 70,5% des non-ERAS Kollektivs einen PDK. Die Applikation von Opioiden über eine PCA-Pumpe ist im ERAS Kollektiv geringfügig seltener (31,4% vs. 33,3%).

Zudem soll die Dauer der Verwendung der PCA-Pumpe postoperativ untersucht werden. Die PCA-Pumpe wurde im ERAS Kollektiv durchschnittlich später als im non-ERAS Kollektiv (2,94 vs. 1,88 d) entfernt. Die Häufigkeiten sind in folgendem Säulendiagramm dargestellt.

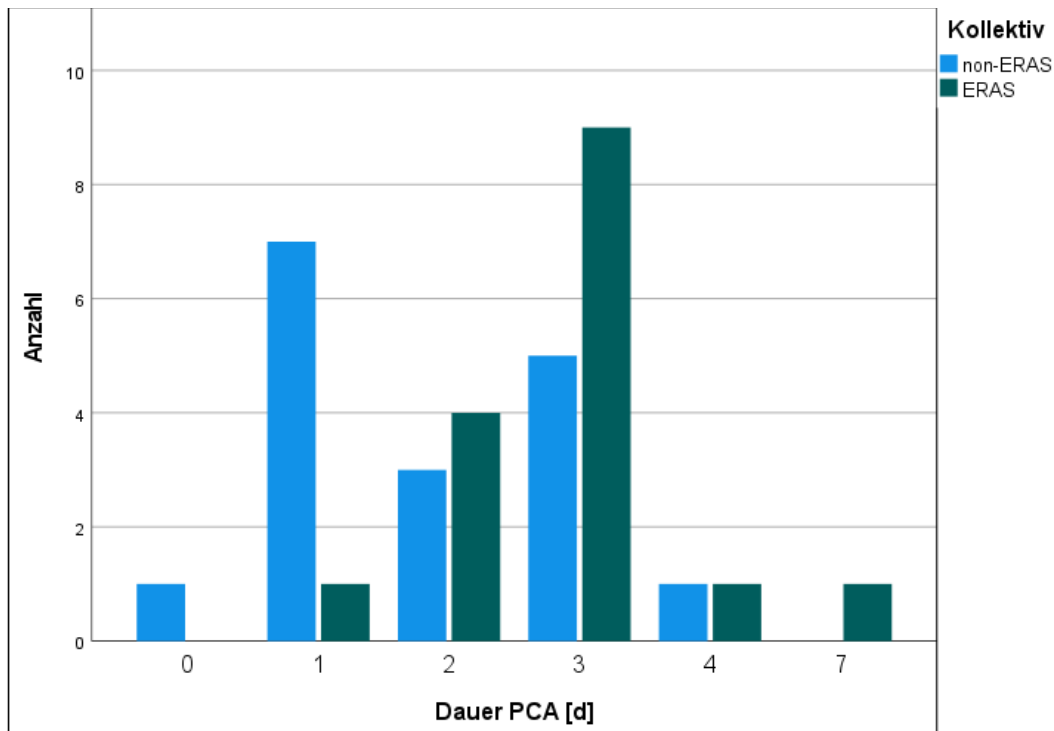


Abbildung 21: Gruppierendes Säulendiagramm der absoluten Häufigkeit bezogen auf die Dauer der PCA

4.9 Laborparameter

Bezüglich der Analyse der Laborparameter wurde die letzte Hämoglobinkonzentration präoperativ in einer venösen Serumprobe sowie die erste Hämoglobin-, Kalium- und Glucosekonzentration in der ersten durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse im OP erhoben. Eine Anämie ist im weiblichen Kollektiv als ein Hämoglobinkonzentration von $<12\text{g/dl}$ definiert. Bei männlichen Patienten ist dies bei einem Wert von $<13\text{g/dl}$ der Fall.

4.9.1 Hämoglobin

Die Laborwerte des Hämoglobins werden zunächst getrennt nach Geschlecht und Kollektiv betrachtet. Zu Beginn wird sich auf das weibliche Kollektiv bezogen. Die Verteilung der Hämoglobinkonzentration ist im folgenden Streudiagramm dargestellt.

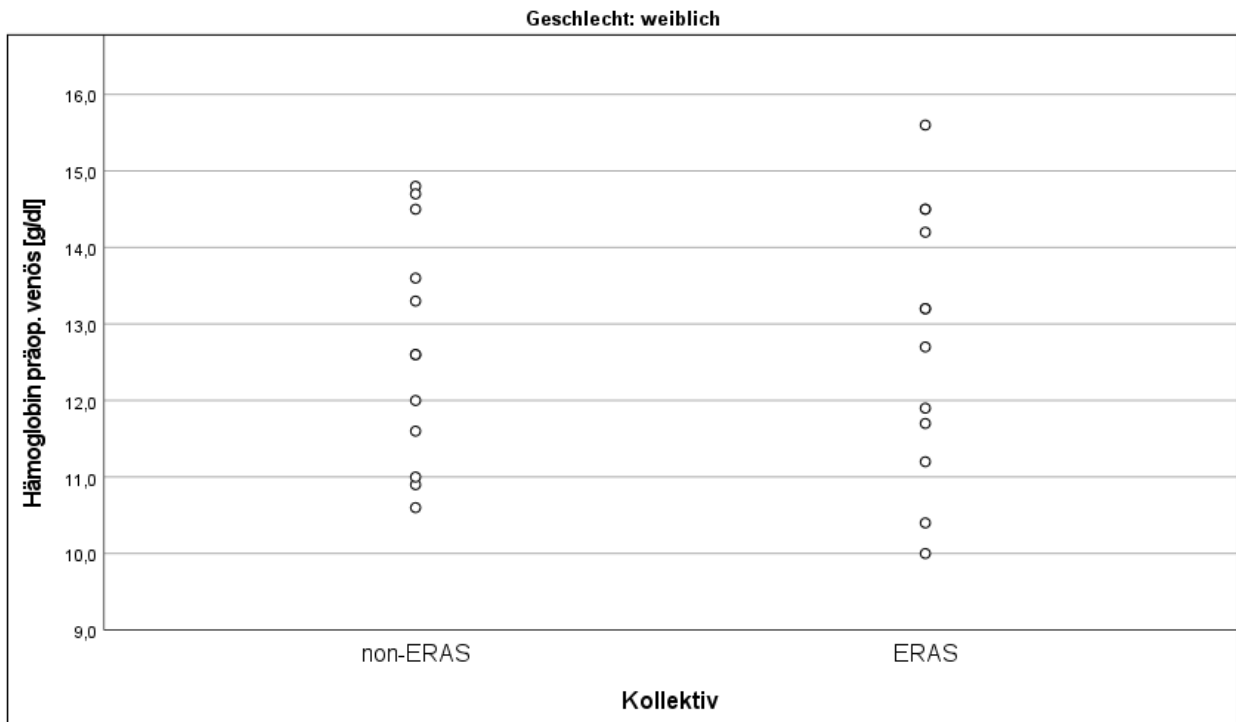


Abbildung 22: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration präoperativ venös weiblich

Der Mittelwert beträgt im ERAS Kollektiv 12,76g/dl (Median:12,95g/dl, Range:10,0-15,6g/dl) und entspricht in etwa dem des non-ERAS Kollektivs mit 12,68g/dl (Median:12,6g/dl, Range: 10,6-14,8g/dl). Dabei waren 5 Patientinnen des ERAS Kollektivs und 4 Patientinnen des non-ERAS Kollektivs anämisch. Diese Laborwerte werden nun mit den Hämoglobinkonzentrationen in der ersten Blutgasanalyse im OP verglichen.

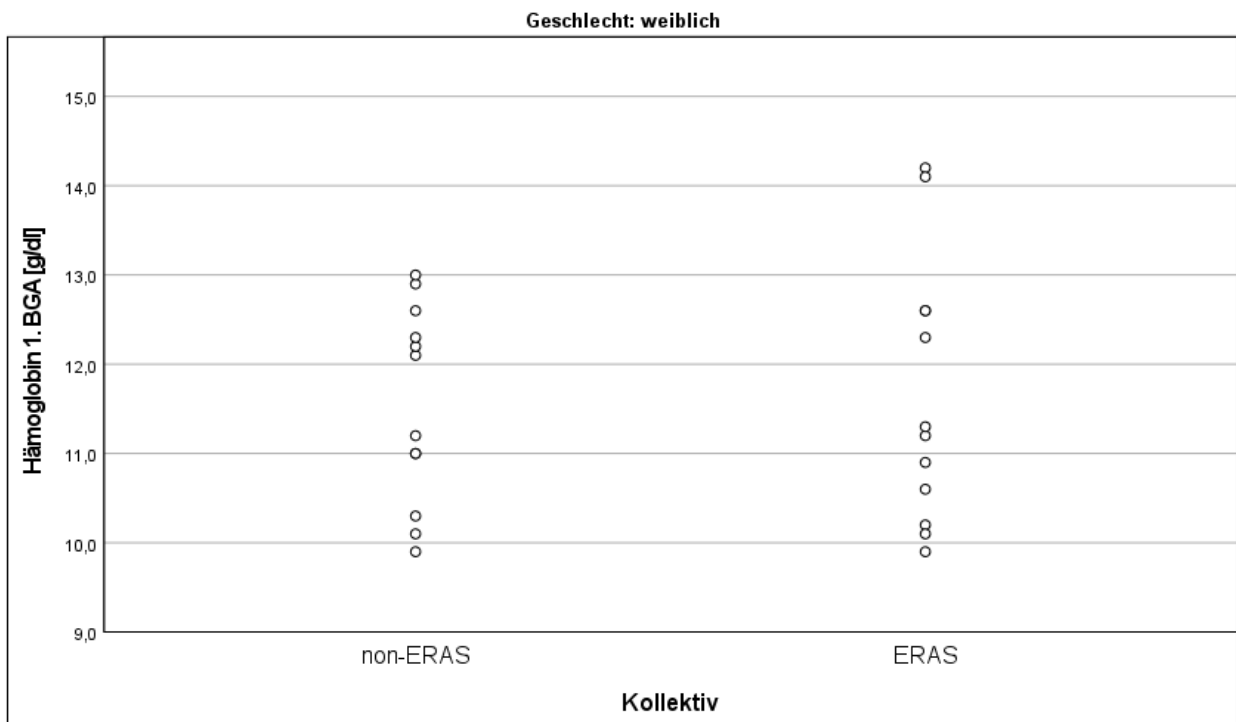


Abbildung 23: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration 1. BGA weiblich

Zu Beginn der Operation liegt die Hämoglobinkonzentration für beide Kollektive durchschnittlich im anämischen Bereich (ERAS:11,67g/dl, Median:11,25g/dl; non-ERAS:11,55g/dl, Median:11,65g/dl). Die geringste Hämoglobinkonzentration beträgt in beiden Kollektiven

9,9g/dl. Maximal wurden Werte von 14,2 g/dl im ERAS Kollektiv und 13,0 g/dl im non-ERAS Kollektiv erreicht. Dabei betrug die Anzahl der anämischen Patienten 7 im ERAS (58,3%) und 6 im non-ERAS Kollektiv (50%).

Im männlichen Kollektiv betrug die Hämoglobinkonzentration präoperativ venös im arithmetischen Mittel 12,82g/dl im ERAS Kollektiv. Dabei ist die große Spanne zwischen 7,6-17,8 g/dl zu berücksichtigen (Median:13,0g/dl). Das non-ERAS Kollektiv zeigt eine etwas kleinere Range (8,2-15,9g/dl) bei einem Mittelwert von 12,94g/dl (Median:13,4g/dl).

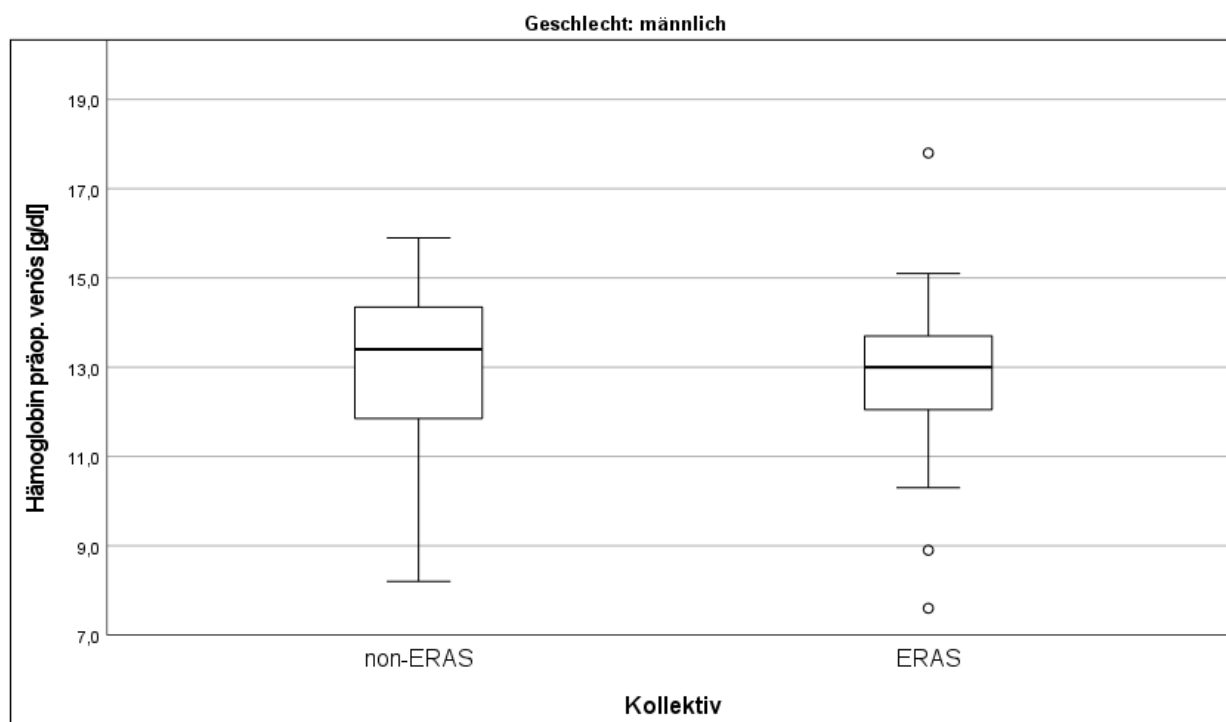


Abbildung 24: Boxplot Hämoglobinkonzentration präoperativ venös männlich

Die im Boxplot dargestellte Verteilung der Hämoglobinkonzentration zeigen deutlich kleinere Whisker (Antennen außerhalb der Box) im ERAS Kollektiv.

Insgesamt waren präoperativ 18 Patienten des ERAS Kollektivs (35,3%) und 16 Patienten des non-ERAS Kollektivs (31,3%) anämisch.

Bei Operationsbeginn in der ersten durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse waren die Hämoglobinkonzentrationen in beiden Kollektiven annähernd gleich (ERAS:11,93g/dl, non-ERAS: 11,95g/dl; Median: ERAS:11,9g/dl, non-ERAS:12,0g/dl). Die niedrigste Konzentration lag im ERAS Kollektiv bei 7,3g/dl und bei 8,4g/dl im non-ERAS Kollektiv. Maximal wurden Werte von 18,3g/dl im ERAS Kollektiv und 16,8g/dl im non-ERAS Kollektiv erreicht.

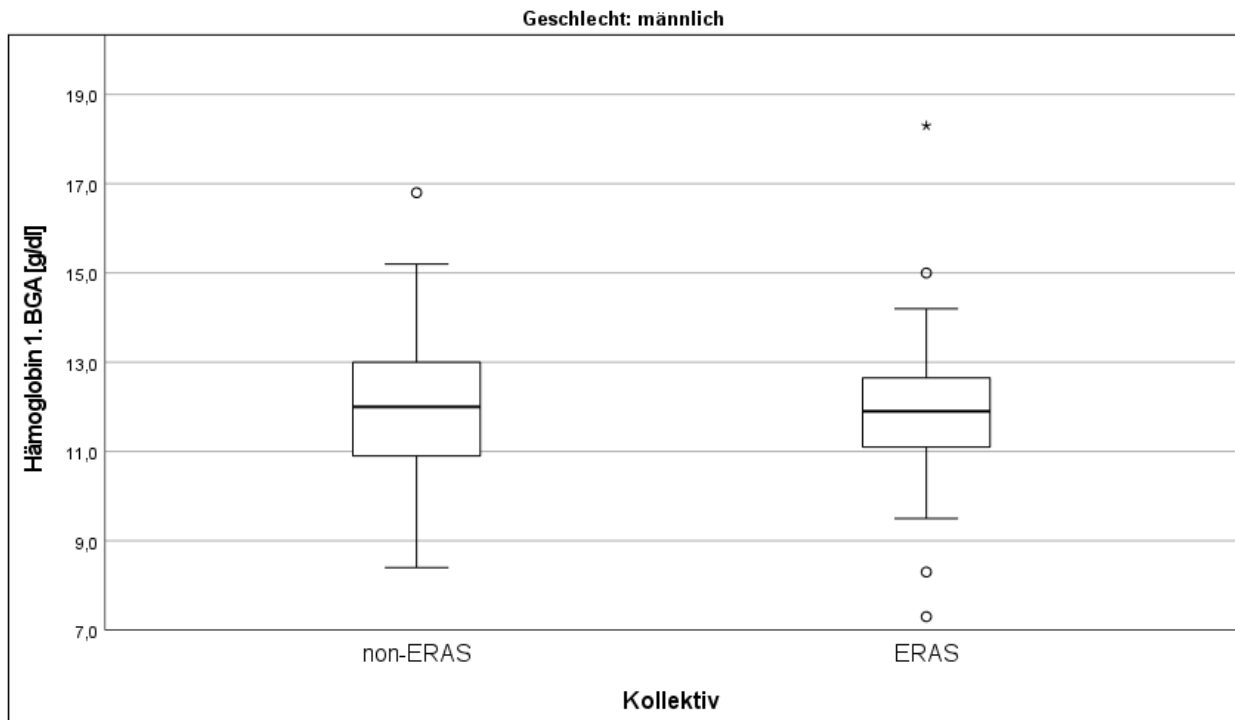


Abbildung 25: Boxplot Hämoglobinkonzentration 1. BGA männlich

Auch in diesem Boxplot zur Hämoglobinkonzentration in der ersten Blutgasanalyse zeigen sich kleinere Whisker im ERAS Kollektiv. Bei Operationsbeginn lag eine Anämie definitionsgemäß bei 31 Patienten des ERAS-Kollektivs vor (60,8%). Dies entspricht einer Zunahme von 72,2% im Vergleich zur präoperativ durchgeführten Laboruntersuchung. Im non-ERAS Kollektiv war eine Anämie bei 28 Patienten (54,9%) festzustellen, einem Zuwachs von 75% entsprechend.

Insgesamt zeigt sich somit jeweils eine Zunahme von 25 Patienten, die im Vergleich zur präoperativen Hämoglobinkonzentration eine Anämie aufweisen.

Gesamtkollektiv

Nun wird sich im Rahmen der explorativen Analyse auf das Gesamtkollektiv bezogen. Dabei wird die Hämoglobinkonzentration in der ersten Blutgasanalyse als der aussagekräftigste Wert ausgewählt, da dieser in etwa die Hämoglobinkonzentration bei Operationsbeginn darstellt. Es soll untersucht werden, ob es durch den Einsatz des ERAS Protokolls zu Unterschieden der Gesamtkonzentration als auch der Anzahl der Anämien kommt. Die mittlere Hämoglobinkonzentration beträgt im ERAS Kollektiv 11,87g/dl und entspricht damit nahezu dem non-ERAS Kollektiv, in dem die Konzentration bei 11,86g/dl liegt ($p=0,96$). Die Gesamtzahl der Anämien in der ersten Blutgasanalyse liegt bei 38 im ERAS Kollektiv (75,0%) und ist damit höher als im non-ERAS Kollektiv. Hier hatten 34 Patienten eine Anämie (66,7%) ($p=0,51$). Statistisch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Die intensive präoperative Abklärung einer möglichen Anämie und ggf. therapeutische Substitution von Eisen gemäß ERAS-Protokoll führt zu keinem besseren Befund bei Operationsbeginn.

4.9.2 Kalium

Bei der Kaliumkonzentration wird sich auf die erste Blutgasanalyse bezogen (Normwert Serum: 3,5-5,1 mmol/l (69)). Es soll untersucht werden, ob es, im Rahmen dieser Arbeit, zu Unterschieden in der Konzentration zwischen den beiden Kollektiven kommt.

Die Verteilung der Kaliumkonzentration ist in folgenden Boxplots dargestellt.

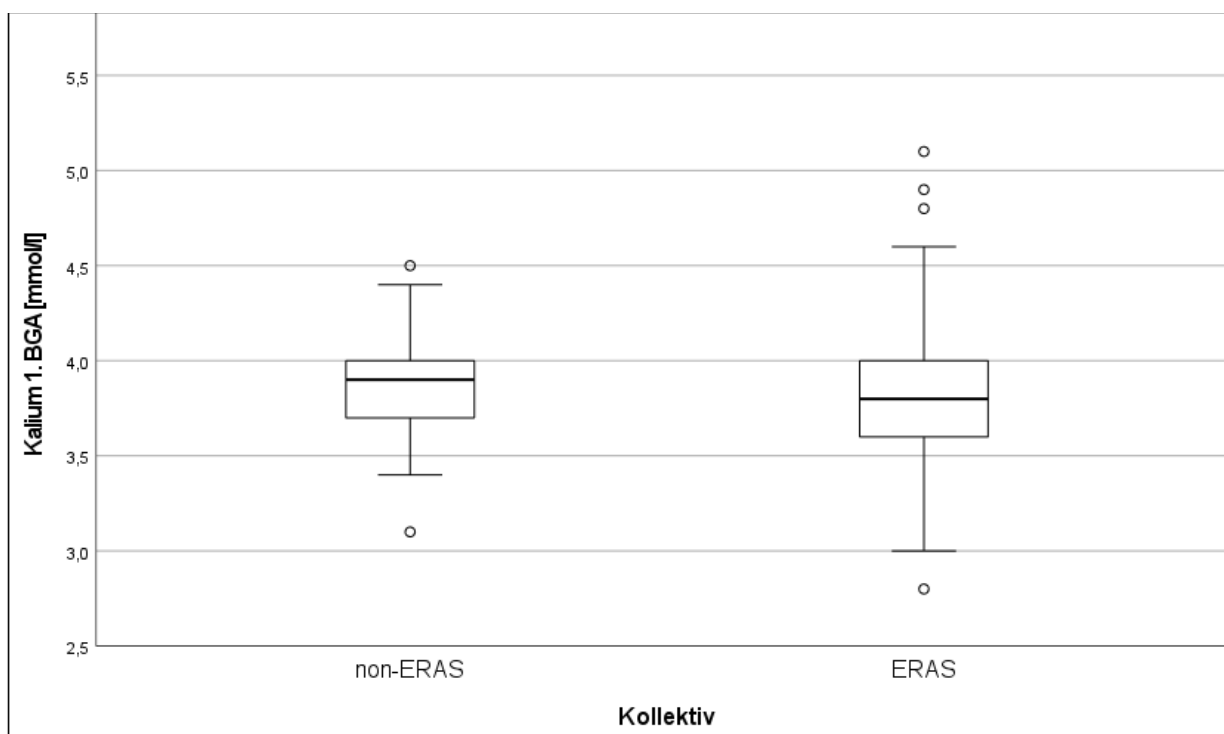


Abbildung 26: Boxplot Kaliumkonzentration 1. BGA

Die Kaliumkonzentration beträgt im Mittel 3,81mmol/l im ERAS Kollektiv, verglichen zu 3,99mmol/l im non-ERAS Kollektiv (Median 3,8 vs. 3,9mmol/l; $p=0,21$). Im dargestellten Boxplot fällt auf, dass die Whisker im ERAS Kollektiv deutlich größer sind. Dabei ist insbesondere der untere Whisker zu berücksichtigen, da eine Hypokaliämie definitionsgemäß bei $<3,5$ mmol/l vorliegt. Der tiefste Wert liegt im ERAS Kollektiv bei 2,8mmol/l und bei 3,1mmol/l im non-ERAS Kollektiv.

4.9.3 Glucose

Zur Analyse der Glucosekonzentration wurde die Konzentration in der ersten Blutgasanalyse ausgewählt, da diese Konzentrationen im Vergleich zur präoperativen Laboruntersuchung am sinnvollsten zu vergleichen sind. Präoperativ hängt die Glucosekonzentration stark vom aktuellen Stoffwechsel des Patienten ab, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht nüchtern sind. Bei Operationsbeginn sind die Patienten zwar nüchtern, allerdings ist hier die Glucosekonzentration unter anderem von adrenergen und corticoiden Botenstoffen abhängig. Auch der Zeitpunkt der Blutgasanalyse ist zu berücksichtigen, da sich der Metabolismus zu diesem Zeitpunkt deutlich unterscheiden kann. Aus diesem Grund ist die folgende Auswertung mit Vorsicht zu betrachten. Zudem wird dabei auf einen bereits bekannten Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 eingegangen.

Die Mittelwerte der Glucosekonzentration in der ersten Blutgasanalyse waren sehr ähnlich (ERAS:121,6mg/dl, non-ERAS: 122,9mg/dl. Es zeigen sich geringe Unterschiede im Median (ERAS: 118mg/dl, non-ERAS:113,7mg/dl). Die Verteilung zeigen folgende Boxplots.

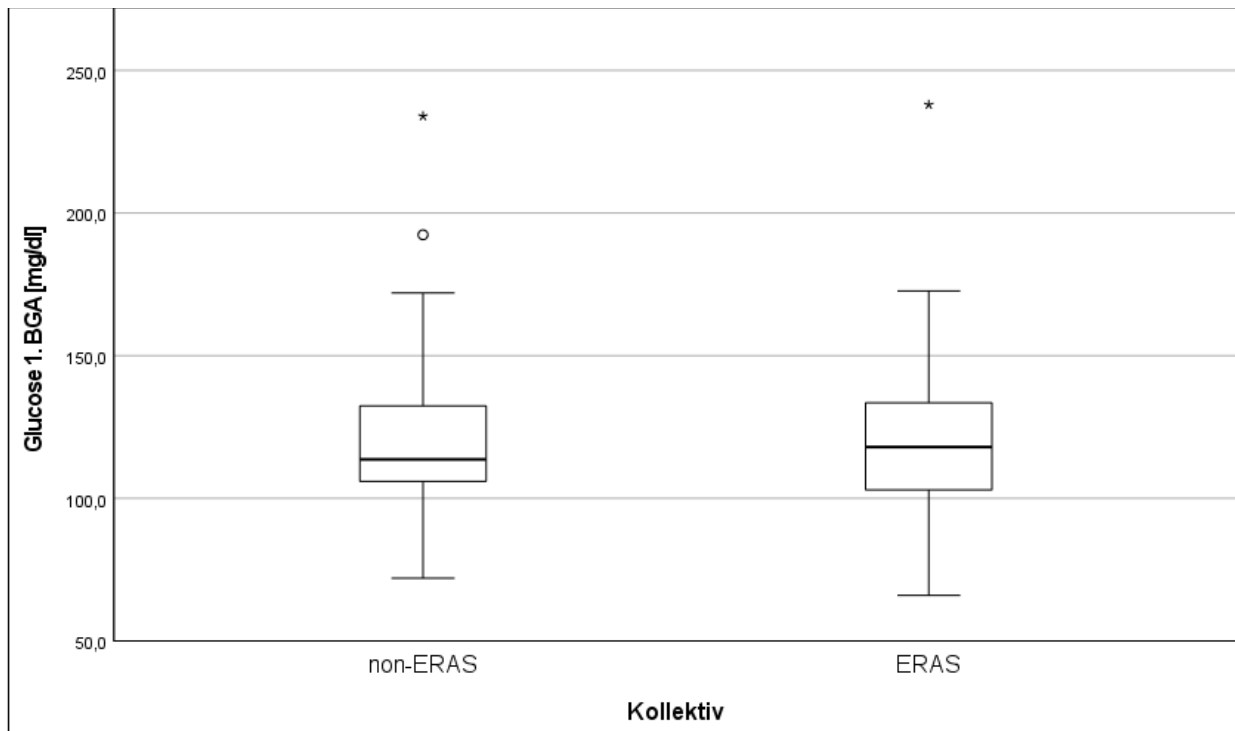


Abbildung 27: Boxplot Glucosekonzentration 1. BGA

Sowohl das Minimum (ERAS:66mg/dl, non-ERAS:72mg/dl) als auch das Maximum (ERAS:238mg/dl, non-ERAS:234mg/dl) sind vergleichbar. Die Whisker sind im ERAS-Kollektiv etwas größer. Es soll nun untersucht werden, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der ersten Blutgasanalyse eine Glucosekonzentration von ≥ 126 mg/dl aufweisen. Diese Konzentration stellt per Definition einen Diabetes mellitus bei nüchternen Patienten dar. Allerdings erfolgt bei Diagnosestellung eines Diabetes mellitus die Bestimmung der Glucosekonzentration aus einer venösen Plasmaprobe (70).

37,3% des ERAS Kollektivs und 29,4% des non-ERAS Kollektivs hatten zu diesem Zeitpunkt eine Glucosekonzentration von ≥ 126 mg/dl ($p=0,53$).

Bei 12 Patienten des ERAS Kollektivs (23,5%) ist ein bekannter Diabetes mellitus festzustellen, davon hatten 8 Patienten eine Glucosekonzentration ≥ 126 mg/dl.

Ein bekannter Diabetes mellitus lag im non-ERAS Kollektiv bei 9 Patienten vor, wobei von diesen 8 Patienten eine Glucosekonzentration ≥ 126 mg/dl aufwiesen.

Zusammenfassend zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

4.10 Splintographie

Im postoperativen Verlauf werden die einliegenden Splints mittels Röntgenuntersuchung auf Suffizienz überprüft. Dieser Zeitpunkt soll zwischen den beiden Kollektiven verglichen werden. Bei 4 Patienten des ERAS Kollektivs konnte dies nicht ermittelt werden bzw. wurde keine Splintographie durchgeführt. Diese Patienten werden zensiert. Die Darstellung erfolgte im ERAS Kollektiv im Mittel am 9,26. Tag (Median:8d) und ist damit früher als im non-ERAS Kollektiv, in dem die Splintographie im Mittel am 11,3. Tag (Median:11d) erfolgte ($p<0,001$). Im Sinne des ERAS Protokolls zeigt sich eine signifikant frühere Darstellung der einliegenden Splints. Die Splintographie wurde in beiden Kollektiven frühestens am 8. Tag durchgeführt. Dies ist graphisch in folgenden Boxplots veranschaulicht.

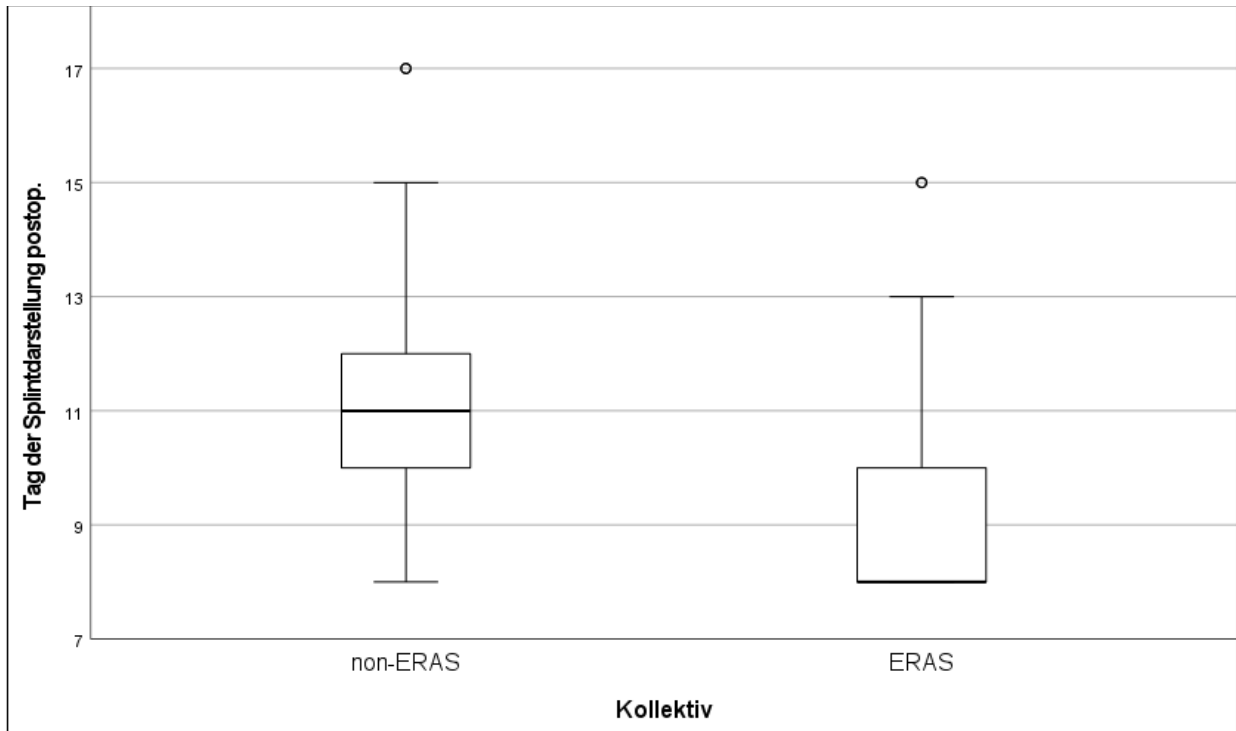


Abbildung 28: Boxplot Tag der Splintdarstellung postoperativ

Die Häufigkeiten sind in folgendem Säulendiagramm zusätzlich detaillierter dargestellt.

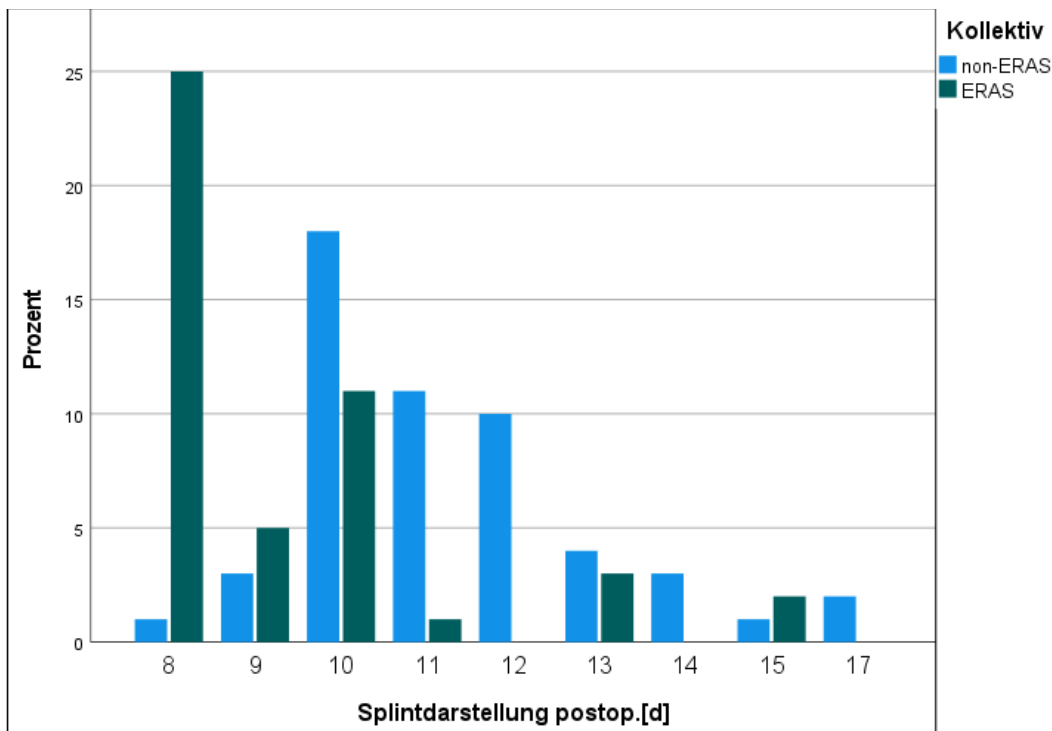


Abbildung 29: Gruppiertes Säulendiagramm der relativen Häufigkeit der Splintdarstellung

Auch hier wird deutlich, wie durch das ERAS Protokoll gewünscht, dass die Splintographie im ERAS Kollektiv deutlich früher erfolgte. Im Rahmen der Splintographie wurden jeweils suffiziente Anastomosen dargestellt, bei denen es zu keinem Austritt von Kontrastmittel kam. In Folge wurden die Splints sukzessive entfernt. Im Rahmen des stationären Verlaufs zeigten sich keine fieberhaften Harnwegsinfektionen oder Uroseptiden. In beiden Kollektiven waren jeweils 2 Nephrostomieanlagen notwendig ($p=1,00$).

Die poststationären Komplikationen im Bereich des Urogenitaltrakts, die zu einer stationären Wiederaufnahme führten, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Urogenitaltrakt/Harnapparat	non-ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	ERAS Anzahl der Patienten [n(%)]	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Akutes Nierenversagen, nicht dialysepflichtig	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Hydronephrose	1 (2,0)	0	1,00
Nephrostomie	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00
Fieberhafter Harnwegsinfekt	3 (5,9)	5 (10,2)	0,48
Urosepsis	1 (2,0)	1 (2,0)	1,00

Tabelle 27: Poststationäre Komplikationen bei Wiederaufnahme im Urogenitaltrakt

Es zeigen sich hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede, wobei fieberhafte Harnwegsinfekte im ERAS Kollektiv etwas häufiger auftraten. Dadurch wird deutlich, dass sich durch die signifikant frühere Darstellung der Splints die Komplikationen im Urogenitaltrakt nicht signifikant unterscheiden.

4.11 Intraoperativer Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wurde aus dem anästhesiologischen Operationsbericht erhoben. Leider war dies in einigen Fällen nicht möglich, sodass insgesamt 9 ERAS Patienten und 12 non-ERAS Patienten zensiert wurden. Aus diesem Grund ist die folgende Ergebnisdarstellung mit Vorsicht zu betrachten.

Der mittlere intraoperative Blutverlust beträgt im ERAS Kollektiv 1163,1ml und ist damit höher als im non-ERAS Kollektiv (953,85ml). Dies zeigt sich auch im Vergleich des Medians (1000ml vs. 800ml) und wird in folgenden Boxplots dargelegt ($p=0,52$).

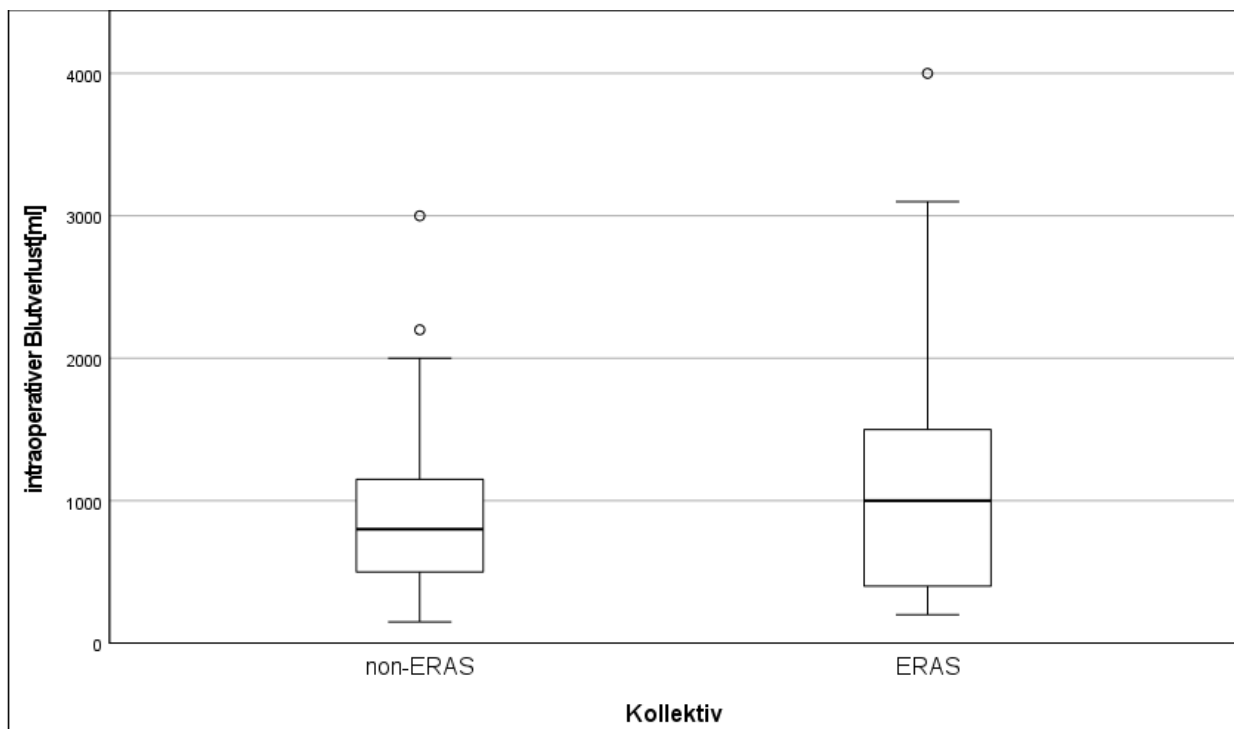


Abbildung 30: Boxplot intraoperativer Blutverlust

Hierbei fällt insbesondere ein deutlich größerer, oberer Whisker im ERAS Kollektiv auf. Auch der maximale Blutverlust ist im ERAS Kollektiv mit 4000ml höher als im non-ERAS Kollektiv

(3000ml). Der minimale Blutverlust ist in beiden Kollektiven annähernd gleich (ERAS:200ml, non-ERAS 150ml). Nun werden die intraoperativen Blutverluste in Gruppen eingeteilt und entsprechend den Häufigkeiten in Form eines Säulendiagramms dargestellt.

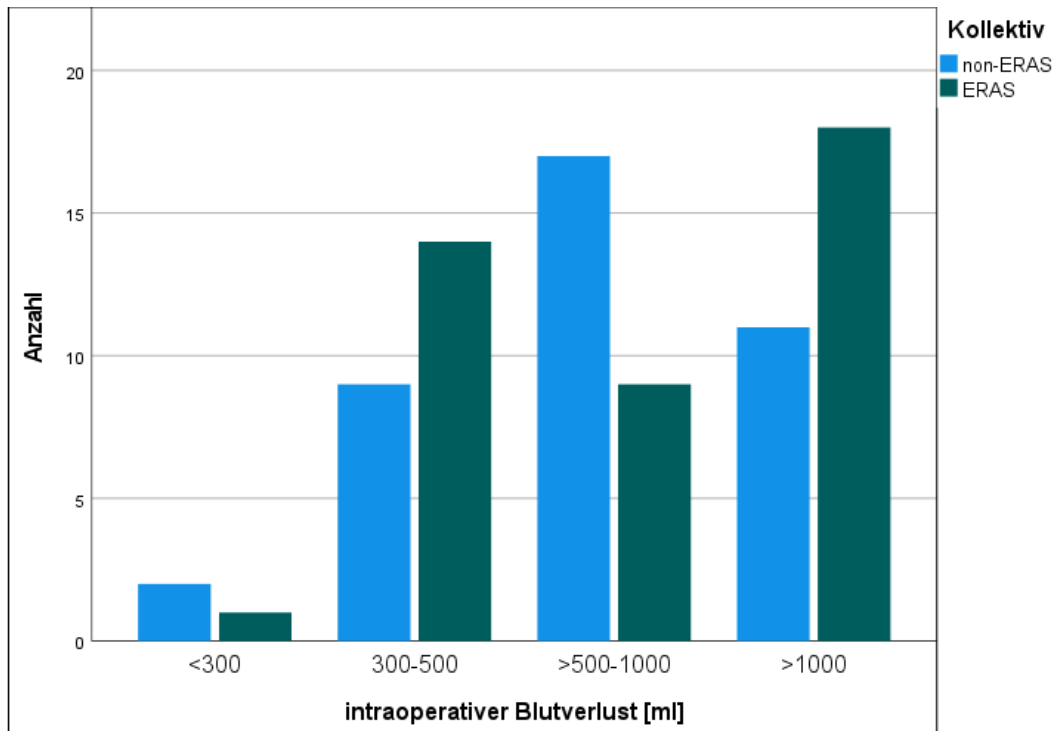


Abbildung 31: Gruppierendes Säulendiagramm des intraoperativen Blutverlusts

Ein intraoperativer Blutverlust von <300ml ist in beiden Kollektiven sehr selten (ERAS:2,4%, non-ERAS:5,1%). 300-500ml sind im ERAS Kollektiv häufiger (33,3% vs. 23,1%), wohingegen ein Blutverlust von 500ml - 1000ml (21,4% vs. 43,6%) seltener ist. Ein Blutverlust von über 1000ml ist wiederum im ERAS Kollektiv ausgeprägter (42,9% vs. 28,2%).

Dies könnte für eine größere Menge transfundierter Erythrozytenkonzentrate im ERAS Kollektiv sprechen. Da in dieser Betrachtung allerdings einige Werte nicht erhoben werden konnten, ist nicht auszuschließen, dass dies zu einer verzerrten Betrachtung führt.

4.12 Weiteres

4.12.1 Nikotinkonsum

Bezüglich des Nikotinkonsums bestehen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. 28 ERAS Patienten (54,9%), aber lediglich 17 non-ERAS Patienten (33,3%) gaben in der präoperativen Anamnese an, zu rauchen. Dabei wurde ein Zustand nach Nikotinabusus ebenfalls als Raucherstatus gewertet.

4.12.2 Hydronephrose präoperativ

In der präoperativ durchgeführten Sonographie erfolgte die beidseitige Darstellung der Nieren. Hierbei war bei einem Teil der Patienten eine Hydronephrose zu erkennen, die sowohl einseitig als auch beidseitig ausgeprägt sein kann. Patienten mit einliegender perkutaner Nephrostomie oder Harnleiterschleife werden im Rahmen dieser Untersuchung, falls im sonographischen Befund keine Hydronephrose feststellbar ist, als „keine Hydronephrose“ gewertet, da diese bereits behoben wurde.

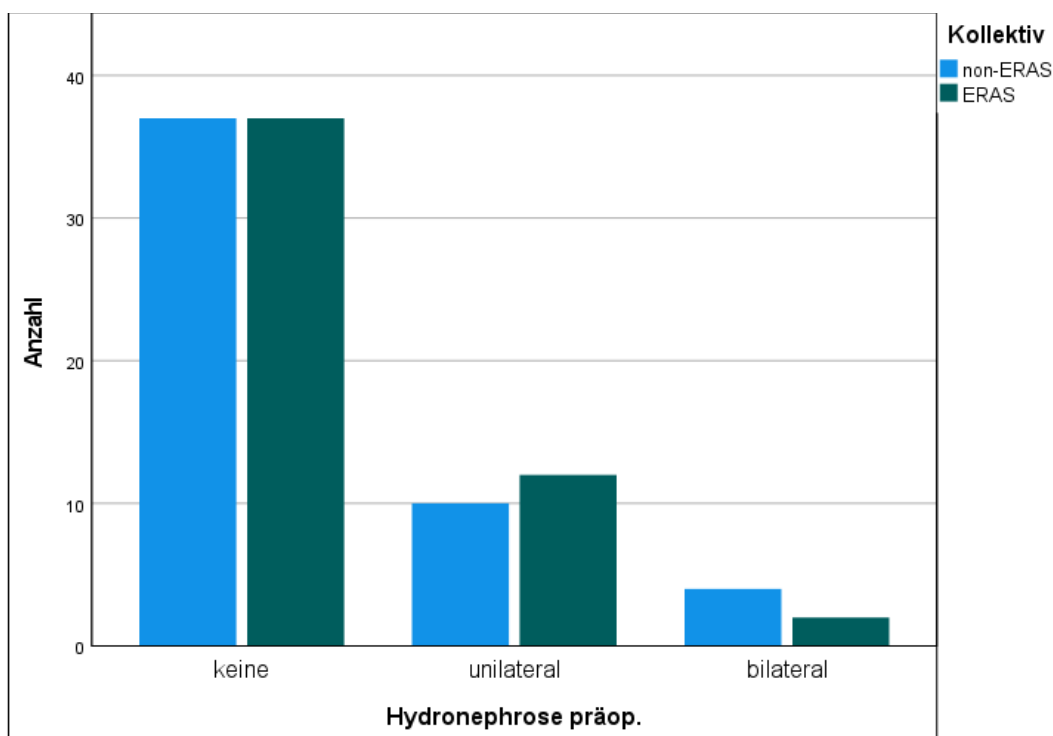


Abbildung 32: Gruppiertes Säulendiagramm der Hydronephrose präoperativ

Dabei zeigen sich nur geringfügige Unterschiede in den beiden Kollektiven. 72,5 % beider Kollektive zeigen in der präoperativen Sonographie keine Hydronephrose. Eine bilaterale Hydronephrose ist im non-ERAS Kollektiv etwas ausgeprägter (7,5% vs. 3,8%), eine unilaterale hingegen seltener (19,6% vs. 23,5%).

4.12.3 Pelvine Lymphadenektomie

Im Rahmen der onkologischen Resektion wird in der Regel eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie (wie unter 1.10.2 beschrieben) durchgeführt. Dabei ist einerseits zu unterscheiden, ob eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde und andererseits, ob diese eventuell extendiert gewesen ist. Dies ist in folgendem Säulendiagramm dargestellt.

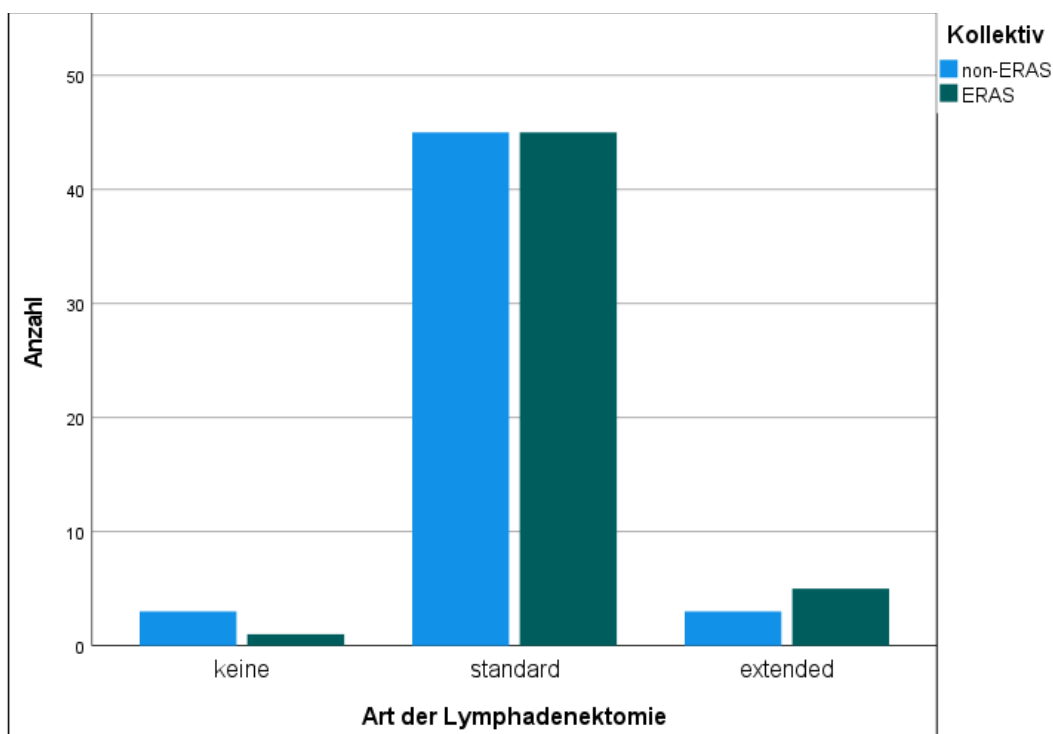


Abbildung 33: Gruppieretes Säulendiagramm der durchgeführten Lymphadenektomie

Die beiden Kollektive unterscheiden sich dabei nur minimal. Im non-ERAS Kollektiv wurde bei 3 Patienten keine Lymphadenektomie durchgeführt, verglichen zu lediglich einem Patienten im ERAS Kollektiv (5,9% vs. 2,0%). Hingegen waren extendede pelvine Lymphadenektomien im ERAS Kollektiv häufiger (9,8% vs. 5,9%).

4.12.4 UICC Tumorstadium

Bei den erwähnten vier Patienten, bei denen keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, fehlt somit der Nodalstatus der chirurgischen Resektion. Dies wurde im folgenden UICC Tumorstadium, bei fehlendem radiologischem Hinweis, als „cN0“ berücksichtigt. Zu dem Tumorstadium „0“ zählen neben den bereits in 1.4 beschriebenen Kriterien, im Rahmen dieser Arbeit, insbesondere Patienten, die bereits eine neoadjuvante Therapie erhalten haben und deshalb bei fehlendem Nachweis vitaler Tumorzellen im Zystektomiepräparat gemäß gängiger Nomenklatur als „y0“ gelten. Die Tumorstadien sind in folgendem Säulendiagramm graphisch veranschaulicht.

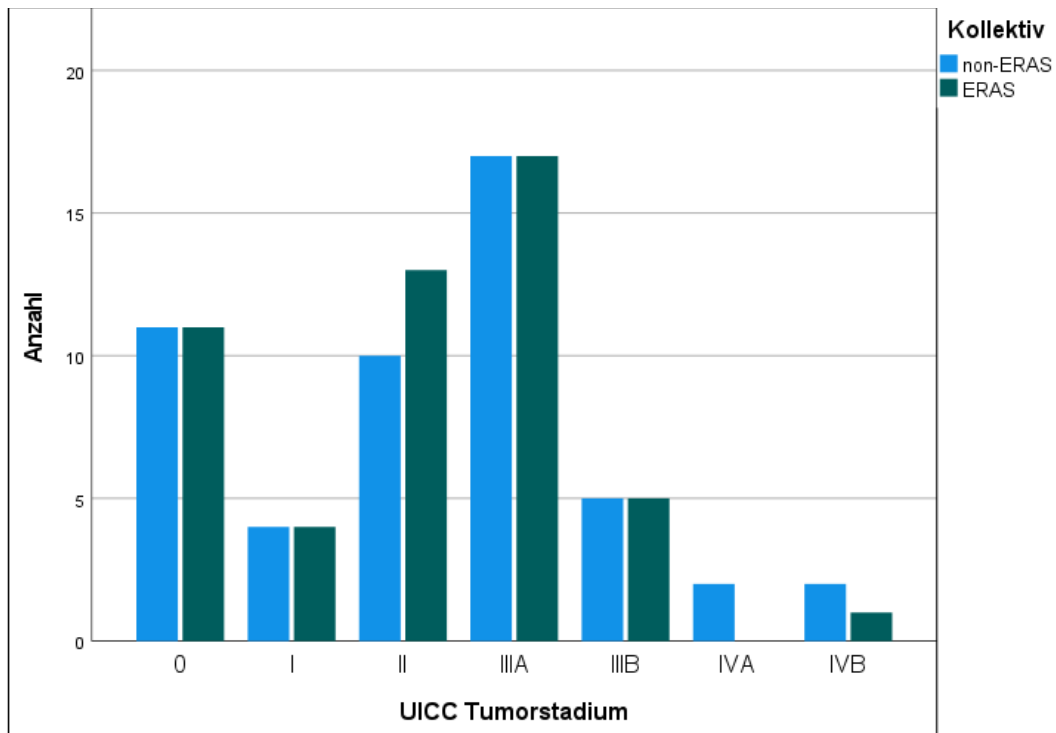


Abbildung 34: Gruppiertes Säulendiagramm der UICC Tumorstadien

Insgesamt zeigen sich sehr ähnliche Tumorstadien, wobei das UICC Stadium IVA und IVB im non-ERAS Kollektiv häufiger ist.

4.12.5 Resektion

Gemäß der etablierten Klassifikation des Resektionsausmaßes wird zwischen R0, R1, R2 und RX unterschieden.

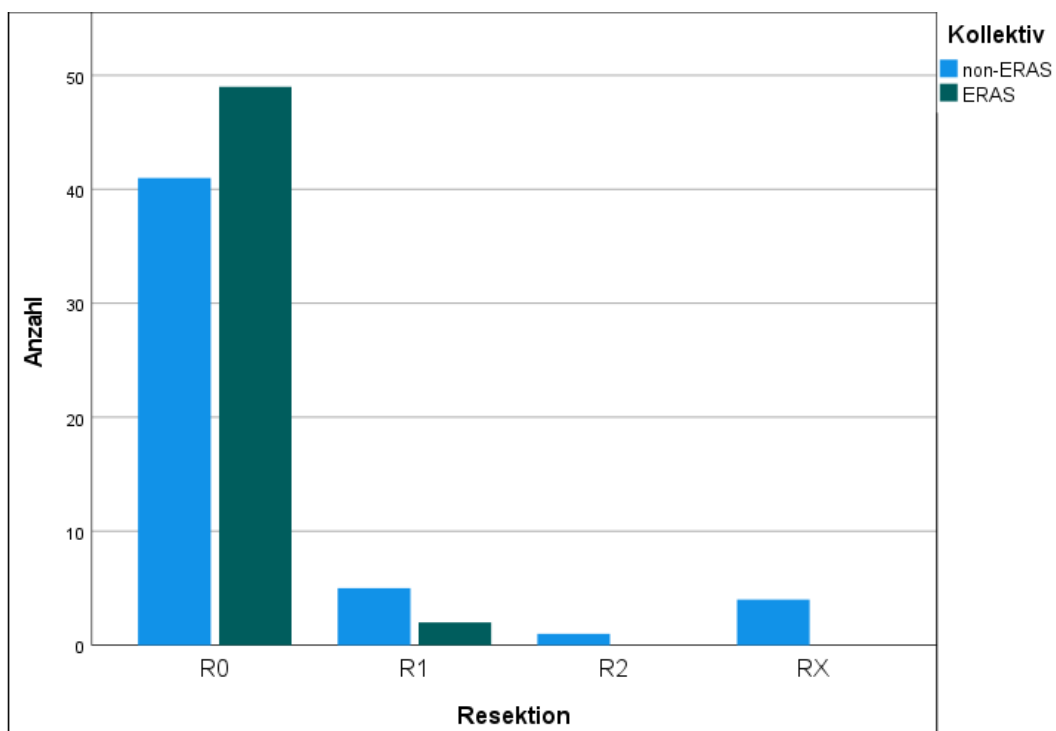


Abbildung 35: Gruppiertes Säulendiagramm des Tumorresektionsstatus

Resektionen mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) sind im ERAS Kollektiv deutlich häufiger zu finden (96,1% vs. 80,4%; $p=0,028$). Eine Resektion mit lediglich histopathologischem

Nachweis von Tumorzellen am Resektionsrand (R1) ist im ERAS Kollektiv seltener (3,9% vs. 9,8%). Bei einem Patienten des non-ERAS Kollektivs war bereits intraoperativ makroskopisch sichtbar, dass das Tumorgewebe nicht vollständig entfernt werden kann (R2). Bei insgesamt 4 Patienten des non-ERAS Kollektivs (7,8%) wurde der Resektionsrand als „RX“ bezeichnet. Zusammenfassend zeigt sich im Rahmen dieser Arbeit eine tendenziell bessere onkologische Resektion, gemessen an der histopathologischen Beurteilung des Resektionsausmaßes, im ERAS Kollektiv.

4.12.6 Abdominelle Voroperationen

In dem ärztlichen Aufklärungsgespräch wird nach abdominalen Voroperationen gefragt und im Rahmen der körperlichen Untersuchung auf bestehende Narben geachtet. Im Rahmen dieser Untersuchung werden sämtliche, zurückliegende abdominelle Voroperationen berücksichtigt. Abdominelle Voroperationen sind in beiden Kollektiven annähernd gleich (56,9% vs. 54,9%). Insgesamt stellt sich dabei aber heraus, dass mehr als die Hälfte aller Patienten bereits mindestens einmal im Bereich des Abdomens operiert wurde.

4.12.7 Radiologische Bildgebungen postoperativ

Es soll untersucht werden, ob es im postoperativen Verlauf zwischen den beiden Kollektiven zu Unterschieden bezüglich radiologischer Bildgebungen kommt. Zu diesen zählen lediglich Bildgebungen, die aufgrund von Komplikationen durchgeführt wurden. Explizit ausgeschlossen sind in dieser Analyse die Splintographie sowie radiologische Untersuchungen, die routinemäßig durchgeführt werden (z.B. Röntgen Thorax nach ZVK Anlage).

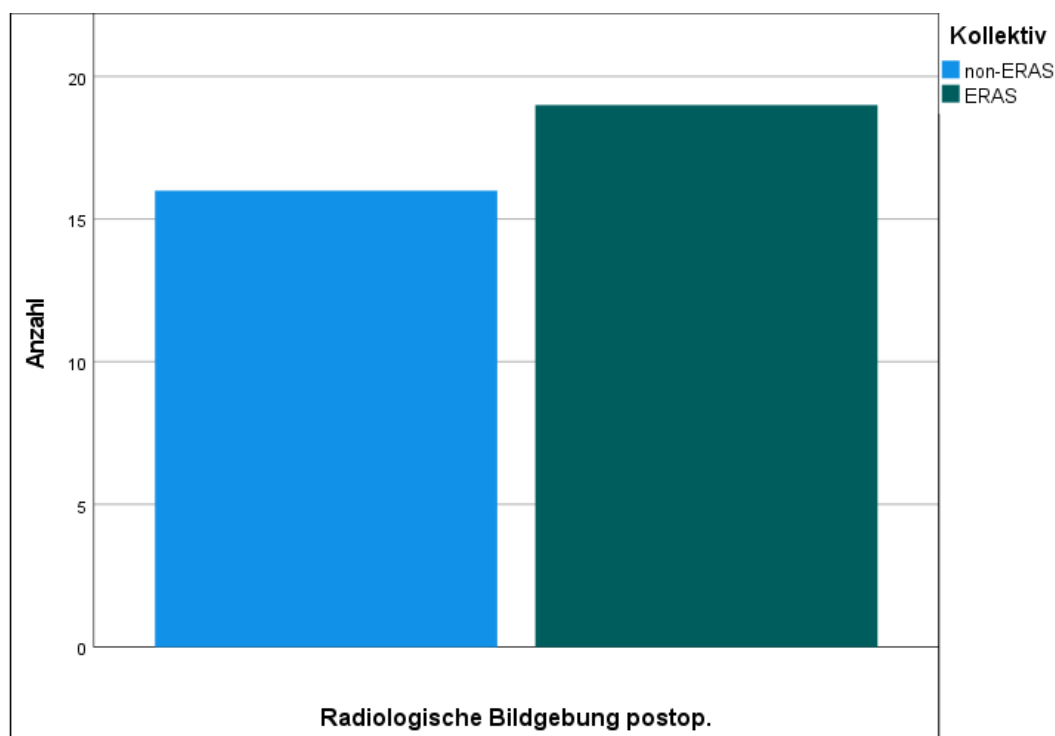


Abbildung 36: Anzahl radiologischer Bildgebungen postoperativ

Es wurden im ERAS Kollektiv postoperativ aufgrund von Komplikationen mehr radiologische Bildgebungen angefordert (37,3% vs. 31,4%, $p=0,68$). Dies spiegelt unter anderem die bereits beschriebenen minimal häufigeren Komplikationen wider. Hierbei zeigt sich statistisch allerdings kein signifikanter Unterschied.

5 Diskussion

Im Rahmen des Diskussionsteils werden die Maßnahmen des Mainzer ERAS Protokolls mit den Empfehlungen der ERAS® Society verglichen und explizite Inhalte kritisch diskutiert.

Die Ergebnisse der Studie werden sowohl mit den Zielen des Mainzer ERAS Protokolls als auch mit den Ergebnissen entsprechender Studien der Literatur verglichen. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf der Hospitalisationsdauer und den Komplikationen. Weiterhin werden Nebenfragestellungen ausgewertet und, sofern möglich, wird ein Vergleich zu vorhandenen Daten anderer Studien hergestellt.

5.1 Mainzer ERAS Protokoll

Im Folgenden wird das Mainzer ERAS Protokoll mit den Empfehlungen der ERAS® Society bzw. deren Publikation im Jahre 2013 verglichen. Bezüglich der unter 2.3 beschriebenen 22 Einzelaspekte enthaltener Empfehlung wird insbesondere auf mögliche Unterschiede eingegangen, da das Mainzer ERAS Protokoll auf Basis dieser Empfehlungen erstellt wurde. Es sind gewisse Unterschiede festzustellen (29, 30).

Im Gegensatz zu den Empfehlungen der ERAS Society, die feste Nahrung bis zu 6 Stunden vor Operationsbeginn zulässt, ist dies im Mainzer ERAS Protokoll bis zum Mittag des Tages vor der Operation erlaubt. Allerdings ist dafür bis zu 6 Stunden vor Operationsbeginn Flüssignahrung, beispielsweise in Form von hochkalorischer Trinknahrung, möglich.

Die ERAS® Society beschreibt, dass auf eine präoperative Darmvorbereitung verzichtet werden kann. Gemäß Mainzer ERAS Protokoll wird in den letzten 5 Tagen präoperativ die Einnahme von Macrogol zweimal täglich empfohlen, um die Darmmotilität präoperativ zu optimieren.

Weiterhin wird eine präoperative orale Kohlenhydratgabe bei allen nicht-Diabetikern empfohlen. Dies wird in Mainz nicht angewendet.

Die Thromboseprophylaxe hat einen großen Stellenwert im Mainzer ERAS Protokoll. Neben der, wie von der ERAS® Society empfohlenen Applikation von niedermolekularen Heparinen, wird ab 3 Stunden postoperativ zunächst ein Heparinperfusor zur therapeutischen Antikoagulation mit einer Ziel-PTT von 40-60s eingesetzt. Nach entsprechender Mobilisierung wird dies analog auf niedermolekulare Heparine umgestellt. Weiterhin wird im Rahmen dieser Prophylaxe während der gesamten Operation eine Venenpumpe verwendet, die eine Stase der unteren Extremität verhindern soll.

Laparoskopische/robotergestützte Zystektomien, die gemäß Empfehlungen der ERAS® Society bis zum Vorliegenden entsprechender Langzeitdaten außerhalb von Studien nicht angewandt werden sollten, wurden im Rahmen dieser Studie als Ausschlusskriterium definiert.

Zudem wird ein Weglassen der Drainage der Perianastomose u./o. der Beckendrainage empfohlen, wobei bei Patienten mit Zystektomien, aufgrund von Urinverlust, eine Drainage notwendig sein kann. In Mainz werden routinemäßig 2 Drainagen (je eine rechts und eine links) im Unterbauch in der Regel intraperitoneal platziert. Dabei handelt es sich ohnehin um einen schwachen Empfehlungsgrad.

Die ERAS® Society empfiehlt zur Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes den Einsatz eines Oesophagusdopplersystems oder analoger Systeme, um insbesondere eine Hyperhydratation zu vermeiden. Die Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin verwendet dynamische Vorlastparameter wie „difference in pulspressure“ und die „pulspressure variation“ (PPV) des Philipps Monitorings, um eine suffiziente, zielgerichtete Flüssigkeitstherapie zu ermöglichen. Die Verwendung eines Oesophagusdopplers ist Spezialindikationen vorbehalten und findet keine Standardanwendung im Rahmen des Mainzer ERAS Protokolls.

Für die Entfernung der einliegenden Uretersplints, die nach den Empfehlungen der ERAS® Society für mindestens 5 Tage postoperativ einliegen sollten, liegt nur ein schwacher

Empfehlungsgrad vor. Die optimale Dauer sei nicht bekannt. Gemäß Mainzer ERAS Protokoll erfolgt eine Darstellung der Splints mit konsekutiver Entfernung am 8. postoperativen Tag.

Bezüglich der Vermeidung eines postoperativen Ileus verfügt das Mainzer ERAS Protokoll über ein von der ERAS® Society empfohlenes „multimodales Konzept“. Die orale Einnahme von Magnesium sowie Kaugummi kauen, wie explizit von der ERAS® Society empfohlen, wird in Mainz nicht praktiziert.

Die multimodale PONV-Prophylaxe wird in Mainz analog praktiziert.

Auch das Mainzer ERAS Protokoll sieht eine frühe Mobilisierung vor, indem die Patienten bereits am Operationsabend auf die Bettkante oder einen Sessel mobilisiert werden sollten. Am ersten postoperativen Tag ist, sofern möglich, ein Gang über den Flur wünschenswert. Die ERAS Society beschreibt eine Mobilisierung außerhalb des Bettes von 2 Stunden am Operationstag sowie 6 Stunden am ersten postoperativen Tag.

Die ERAS® Society empfiehlt einen Beginn der oralen Ernährung 4 Stunden nach Operationsbeginn ohne dies näher zu konkretisieren. Das Mainzer ERAS Protokoll sieht ein „freies Trinken“ sowie die sukzessive Aufnahme von Brei und Suppen vor. Nach Einsetzen des ersten Stuhlgangs ist die Aufnahme von leichter Vollkost sowie ab dem 5. postoperativen Tag von Vollkost vorgesehen.

Das Mainzer ERAS Protokoll konkretisiert zudem einige weitere Aspekte. Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung sieht das Mainzer ERAS Protokoll explizit psychoonkologische Screeningverfahren zur Indikationsstellung einer professionellen psychoonkologischen Betreuung vor. Um Wundheilungsstörungen und insbesondere postoperative Nahtdehiszenzen und Wundinfektionen zu vermeiden, wird eine Unterdruckwundtherapie verwendet.

Da das Mainzer ERAS Protokoll entsprechend den Leitlinien der ERAS® Society entwickelt wurde, zeigen sich nur wenige Unterschiede. Die therapeutische Antikoagulation, die erst im Verlauf dieser Studie nach einer Sequenz von 3 thrombembolischen Ereignissen eingeführt wurde, sollte zukünftig kritisch diskutiert und im Rahmen weiterer Studien analysiert werden.

5.2 Hospitalisationsdauer

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Hospitalisationsdauer als Hauptfragestellung untersucht. Insgesamt zeigte sich für das Gesamtkollektiv eine im Median um 1 Tag kürzere Hospitalisationsdauer, die sich allerdings nicht als statistisch signifikant erwies.

Ausdrücklich ist zu erwähnen, dass es durch Einsatz des ERAS Protokolls trotz tendenziell kürzerer Hospitalisationsdauer im ERAS Kollektiv zu keiner signifikant höheren Komplikationsrate kam (siehe 5.3). Aus diesem Grund wurden weitere Subanalysen durchgeführt, um zu erörtern, inwieweit es durch den Einsatz eines ERAS Protokolls ohne schwerwiegendste Komplikationen zu Unterschieden bezüglich der Hospitalisationsdauer in beiden Kollektiven kommt. Zunächst wurden dabei Patienten mit einer Hospitalisationsdauer von >30 Tagen sowie verstorbene Patienten innerhalb der ersten 30 Tage ausgeschlossen. Unter diesen Bedingungen, die für 46 Patienten des ERAS Kollektivs (90,1%) und 49 Patientin des non-ERAS Kollektivs (96,1%) zutreffen, konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer ermittelt werden. Bei gleicher Analyse und Ausschluss von Patienten mit einer Hospitalisationsdauer von >20 Tagen konnte ebenfalls eine deutlich kürzere Hospitalisationsdauer im ERAS Kollektiv erreicht werden, wobei 39 Patienten des ERAS Kollektivs (76,5%) und 43 Patientin des non-ERAS Kollektivs (84,3%) eingeschlossen wurden.

Die in Abbildung 6 dargestellte Verteilung der Hospitalisationsdauer legt nahe, dass insbesondere kurze Hospitalisationsdauern im ERAS Kollektiv erreicht wurden. Die deshalb durchgeführten Subanalysen, insbesondere bei einer Hospitalisationsdauer von ≤ 30 Tagen, die für über 90% des Gesamtkollektivs zutrifft, zeigen eine analoge, wie in anderen Studien ermittelte, signifikant kürzere Hospitalisationsdauer durch den Einsatz eines ERAS Protokolls.

Daraus lässt sich folgern, dass durch den Einsatz eines ERAS Protokolls einerseits die Hospitalisationsdauer für das Gesamtkollektiv tendenziell verkürzt werden könnte und andererseits die Mehrheit der Patienten, ausschließlich der Patienten mit protrahierten Verlauf und fulminantem Verlauf, von dem Einsatz des ERAS Protokolls im Sinne eines kürzeren stationären Aufenthalts profitiert. Jedoch wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hospitalisationsdauer für das Gesamtkollektiv ermittelt.

In der von Frees et al. durchgeführten randomisierten Pilotstudie zum Einsatz des ERAS Protokolls konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer gezeigt werden (59). Einerseits ist die Studie durch die niedrige Stichprobenanzahl und unterschiedliche Gruppengröße der Interventionsgruppen (12 ERAS; 15 non-ERAS) nur begrenzt aussagefähig. Andererseits wurden neben dem Ileum-Conduit auch Neoblasen als Harnableitung gewählt. Trotz durchgeführter Randomisierung ist nicht von einem ähnlichen präoperativen Risiko auszugehen wie in der in dieser Arbeit durchgeführten Matched-Pair Bildung, wenngleich auch keine signifikanten Unterschiede der präoperativen Risikofaktoren bestanden.

Lin et al. führten eine multizentrische Studie mit 144 ERAS und 145 non-ERAS Patienten durch, in der keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hospitalisationsdauer ermittelt werden konnten (61). Die Stichprobenanzahl ist im Vergleich zu dieser Studie deutlich größer, wobei es sich um eine multizentrische Studie in insgesamt 25 urologischen Zentren handelt. Dies ermöglicht zum einen eine weitergehende Betrachtung der Ergebnisse über ein urologisches Zentrum hinaus, andererseits sind die Indikationsstellung zur Zystektomie, exakte Durchführung des ERAS Protokolls und die Operationstechnik nicht so homogen wie in einem einzelnen Zentrum. Letztendlich zeigen sich für das Gesamtkollektiv vergleichbare Ergebnisse der Hospitalisationsdauer wie in dieser Studie.

Verglichen zur Studie von Mukhtar et al., in der 51 Patienten des ERAS Kollektivs mit 26 Patienten vor Etablierung eines etwaigen Protokolls untersucht wurden, konnte analog zu dieser Studie keine Signifikanz der Hospitalisationsdauer in den beiden Kollektiven ermittelt werden (63). Hierbei ist die Stichprobenanzahl im ERAS Kollektiv gleich, die im Vergleichskollektiv aber deutlich geringer. Bis auf wenige Ausnahmen wurde jeweils ein Ileum-Conduit als Harnableitungsvariante gewählt, bezüglich präoperativer Risikofaktoren sind keine signifikanten Unterschiede ermittelt worden.

In einer größeren Singlezentrumsstudie von Pang et al. (393 ERAS Patienten, 60 non-ERAS Patienten) konnte hingegen eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer im ERAS Kollektiv nachgewiesen werden (64). Hierbei ist das ERAS Kollektiv allerdings deutlich größer als das Vergleichskollektiv und weiterhin wurden neben dem Ileum-Conduit weitere Harnableitungsverfahren als auch eine robotische Assistenz in die Studie eingeschlossen.

Vlad et al. berichten in ihrer Studie, die lediglich ein Ileum-Conduit als Harnableitungsform einschloss, von einer signifikant kürzeren Hospitalisationsdauer im ERAS Kollektiv (66). Zudem ist die Stichprobenanzahl mit je 45 Patienten je Kollektiv mit dieser Studie gut zu vergleichen. Zu unterscheiden ist allerdings, dass eine Randomisierung nach Kollektiv durchgeführt wurde und keine exakte Anpassung der präoperativen Risikofaktoren (wie in dieser Studie durch die Matched-Pair Bildung) erfolgte, wenngleich sich diese Faktoren über das gesamte Kollektiv hinweg nicht signifikant unterschieden.

Letztendlich ist festzuhalten, dass im Rahmen dieser Studie keine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer für das Gesamtkollektiv nachgewiesen werden konnte, wie sie insbesondere in einer Metaanalyse von Williams et al., die 22 Studien mit insgesamt 4048 Patienten beinhaltet, beschrieben wird (65). Ferner sollte dabei aber beachtet werden, dass diese Studie lediglich Patienten mit Ileum-Conduit als Harnableitungsverfahren ohne robotische Assistenz bei einem Urothelkarzinom in einem urologischen Zentrum einschloss. Weiterhin wurde eine Matched-Pair Bildung durchgeführt, wodurch jedem Patienten des ERAS Kollektivs ein Patient des Vergleichskollektivs mit annähernd gleichen präoperativen

Risikofaktoren für das intra-und postoperative Outcome zugewiesen wurde. Eine etwaige Vergleichsstudie wurde im Rahmen der umfangreichen Literaturrecherche nicht gefunden, wobei dennoch zu beachten ist, dass in den erwähnten Studien keine signifikanten Unterschiede in solchen Risikofaktoren bestanden, wenngleich diese nicht immer explizit erwähnt und in genauem Umfang mit denen dieser Studie übereinstimmten.

Bezüglich der in dieser Studie durchgeführten Subanalysen zeigt sich eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer, vergleichbar zu anderen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Hierbei ist zu beachten, dass explizit fulminante als auch stark protrahierte Verläufe ausgeschlossen werden, wobei diese einen geringen relativen Anteil des Gesamtkollektivs darstellen. Dennoch ist diese Aussage mit Vorsicht zu werten, obwohl sie tendenziell zeigt, dass durch den Einsatz des ERAS Protokolls für die Mehrzahl der Patienten signifikant kürzere Hospitalisationsdauern erreicht werden können.

5.3 Komplikationen

Bei 45,1% des ERAS Kollektivs und 43,1% des non-ERAS Kollektivs trat postoperativ während des stationären Aufenthalts mindestens eine Komplikation auf. Während dieses Zeitintervalls betrug die Mortalität im ERAS Kollektiv 3,9% verglichen zu 0% im non-ERAS Kollektiv. Bezüglich der Schweregrade der Komplikation nach differenziertem Clavien Dindo zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. Insgesamt wurden mehr Patienten des ERAS Kollektivs aufgrund eingetretener Komplikationen erneut operiert (8 vs. 3 Patienten; $p=0,2$), wobei sich dies nicht signifikant unterschied. Weiterhin waren im postoperativen Verlauf bei mehr ERAS Patienten eine radiologische Bildgebung zur Diagnostik eingetretener Komplikationen notwendig (37,3% vs. 31,4%, $p=0,68$).

Bezüglich der Subanalysen spezifischer Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen gefunden werden. Wie zuvor beschrieben, lag dabei ein besonderer Fokus auf Komplikationen der gastrointestinalen Motilität sowie thrombembolischer Ereignisse. 11,7% aller ERAS Patienten sowie 9,8% des non-Kollektivs entwickelten im postoperativen, stationären Verlauf eine Komplikation der gastrointestinalen Motilität. Dabei wurde ein Patient des ERAS Kollektivs (2,0%) aufgrund eines Ileus operativ behandelt. Weiterhin zeigten sich bei 2,0% der ERAS Gruppe und 3,9% des non-ERAS Kollektivs ein Ileus, der konservativ behandelt wurde. Ein Subileus war im ERAS Kollektiv etwas häufiger (7,8% vs. 3,8%, $p=0,68$).

Thrombembolische Ereignisse waren im Vergleich zu Komplikationen der gastrointestinalen Motilität in beiden Vergleichskollektiven häufiger. Diese betrugten 15,7% in der ERAS und 11,7% in der non-ERAS Gruppe ($p=0,78$). Dabei handelte es sich insbesondere um Lungenarterienembolien (ERAS: 9,8% vs. non-ERAS: 7,8%; $p=1,00$). Bei zwei weiteren Patienten des ERAS Kollektivs (3,9%) zeigte sich radiologisch der Verdacht auf eine Lungenarterienembolie.

Auch in der Subanalyse weiterer Komplikationen (kardiologisch, Urogenitaltrakt, Wundheilungsstörungen, Infektionen, vaskulär, sonstiges) wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

Die Komplikationen im Rahmen des poststationären Verlaufs werden separiert unter 5.4.6 diskutiert.

Die multizentrische Studie von Lin et al. beschreibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate, schwerwiegendere (major) Komplikationen sowie dem Auftreten spezifischer Komplikationen. Postoperative Komplikationen traten dabei bei 25,0% bzw. 30,3% der ERAS und non-ERAS Patienten auf. Betont werden muss, dass nur Patienten mit einem ASA Score von 1 und 2 eingeschlossen wurden. Ca. 13,8% beider Kollektive entwickelten einen Ileus. Eine operative Revision war insgesamt bei jeweils 2,8% der Patienten notwendig. Thrombembolische Ereignisse werden in der dargestellten Analyse spezifischer

Komplikationen nicht explizit erwähnt. Die Mortalität binnen 30 Tagen betrug in beiden Kollektiven 0% (61).

In der von Karl et al. publizierten Studie wurden innerhalb der Analyse spezifischer Komplikationen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichskollektiven gefunden. Wundheilungsstörungen, Auftreten von Fieber sowie Thrombosen waren im ERAS Kollektiv signifikant seltener (60).

Pang et al. beschrieben in ihrer Publikation keine Analyse möglicher aufgetretener Komplikationen. Die 30 Tage Mortalitätsrate betrug 0,3% im ERAS Kollektiv verglichen zu 1,7% im non-ERAS Kollektiv, welche sich jedoch als nicht signifikant erwies. Bezüglich der ersten 90 Tage postoperativ wurden analog Mortalitätsraten von 2,1% bzw. 5,0% ermittelt (64).

Die multizentrische Studie von Williams et al. konnte signifikant weniger chirurgische Komplikationen durch den Einsatz eines ERAS Protokolls nachweisen. Weiterhin wird eine verringerte Morbidität ohne Beeinflussung der Mortalität beschrieben (65).

Durch die von Vlad. et al durchgeführte Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate sowie spezifischer Komplikationen in beiden Kollektiven gefunden werden. Diese betrug 46,6% im ERAS Kollektiv verglichen zu 57,7% im non-ERAS Kollektiv. Ein mechanischer Ileus trat bei jeweils 2,2% aller Patienten auf. Ebenfalls 2,2% des ERAS Kollektivs erlitten postoperativ eine Lungenarterienembolie (non-ERAS:0%). Ein postoperativer Ileus, beschrieben als geringgradige Komplikation, wird mit 31,1% in der ERAS Gruppe und 44,4% der non-ERAS Gruppe angegeben. Dabei handelt es sich mutmaßlich sowohl um das Eintreten eines paralytischen Ileus als auch Subileus und ist deshalb aufgrund möglicher differenter Betrachtung und Definition eines Ileus nicht zwangsläufig mit den Daten dieser Studie vergleichbar. Die Mortalität beträgt im non-ERAS Kollektiv 4,4%. Im ERAS Kollektiv sind keine Todesfälle beschrieben (66).

Durch die dargestellten Studien der Literatur wird deutlich, dass die Daten dieser Studie sehr ähnlich und vergleichbar sind. Spezifische Komplikationen sind aufgrund bereits beschriebener unterschiedlicher Einschlusskriterien, Kollektivgrößen, verschiedenem Fokus der Analysen, nicht durchgeführter Matched-Pair Bildung etc. nicht direkt auf diese Studie zu übertragen.

Letztendlich wird bei der umfangreichen Analyse innerhalb dieser Studie als auch im Vergleich zur Literatur deutlich, dass sich durch den Einsatz des ERAS Protokolls keine signifikant höhere Komplikationsrate im ERAS Kollektiv zeigt. Diese ist hingegen vergleichbar mit der des non-ERAS Kollektivs, wobei allenfalls in Subanalysen durch den Einsatz des ERAS Protokolls spezifische Komplikationen verringert werden können. Der fehlende Anstieg der Komplikationsrate ist herauszustellen, da durch den Einsatz des umfangreichen Schemas ein neues Therapiekonzept entwickelt wurde, um bei möglicherweise verkürzter Hospitalisationsdauer, verfrühter Entfernung einliegender Schläuche/Drainagen, geringerem postoperativem Intensivaufenthalt, früher Mobilisation etc. keine erhöhte postoperative Morbidität als auch Mortalität zu entwickeln.

5.4 Nebenfragstellungen

5.4.1 Transfusionen/ perioperatives Blutmanagement

Ziel des Mainzer ERAS Protokolls ist es prästationär durch umfangreiche Labordiagnostik eine häufig vorhandene Anämie zu therapieren bzw. sofern möglich die Hämoglobinkonzentration im Verlauf bis zum Operationstermin zu verbessern. Dadurch sollen peri- und postoperative Komplikationen als auch die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate verringert werden. Es zeigten sich sowohl in der präoperativen Laborkontrolle als auch zu Operationsbeginn etwas mehr anämische Patienten im ERAS Kollektiv, wenngleich dies nicht signifikant war. Die Hämoglobinkonzentrationen unterscheiden sich sowohl im arithmetischen Mittel als auch im Median lediglich minimal.

Im gesamten postoperativen, stationären Verlauf als auch innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in den beiden Kollektiven, wobei im ERAS Kollektiv sogar minimal mehr Blutprodukte transfundiert wurden. Die Anzahl der Patienten, die keine Erythrozytenkonzentrate benötigten, war im non-ERAS Kollektiv niedriger. Dabei ist zwingend die höhere Rate anämischer Patienten im ERAS Kollektiv zu beachten.

Pang et al. konnten in ihrer publizierten Studie zum Einsatz eines ERAS Protokolls hingegen eine signifikant niedrigere Transfusionsrate im ERAS Kollektiv nachweisen (ERAS:8,1%;non-ERAS:25%), wobei die bereits unter 5.1 beschriebenen Unterschiede zu dieser Studie zu beachten sind (64). Im Rahmen dieser Studie erhielten 56,9% des non-ERAS Kollektivs und 64,7% des ERAS Kollektivs mindestens ein Erythrozytenkonzentrat. Durchschnittlich erhielten die Patienten beider Kollektive ca. 2,2 EKs. (non-ERAS:2,16; ERAS:2,24). Die präoperative Hämoglobinkonzentration wird von Pang et al. mit einem Median von 13,1 g/dl im ERAS Kollektiv und 12,9g/dl im non-ERAS Kollektiv angegeben. Dies unterscheidet sich nur geringfügig zu den Kollektiven in unserer Studie (Median: ERAS:13,0; non-ERAS:13,2). Im Rahmen dieser Gegenüberstellung bleibt aber sowohl für den Vergleich der beiden Kollektive innerhalb dieser Studie als auch im Vergleich zu anderen Studien zu erwähnen, dass dieser präoperative Hämoglobinwert nicht an einem exakt vergleichbaren Zeitpunkt präoperativ untersucht wurde. Infolgedessen treten einerseits in Folge der Zeitspanne bis zum Operationsbeginn als auch andererseits durch individuelle Faktoren (Reaktion auf Eisensubstitution, metabolische Funktionen, Geschlecht, Blutverlust durch Urothelkarzinom etc.) unterschiedlichste Entwicklungen der Hämoglobinkonzentration bis zum Operationsbeginn ein. Weiterhin bleibt dabei zu beachten, dass Pang et al. einen signifikant geringeren Blutverlust im ERAS Kollektiv beschreiben. Im Rahmen dieser Studie konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Allerdings wurde trotz „schonender“ Operationstechnik als Teil des ERAS Protokolls ein höherer Blutverlust im ERAS Kollektiv ermittelt.

In der von Mukhtar et al. publizierten Studie konnten sowohl im Vergleich der intraoperativen als auch der Gesamtmenge an Bluttransfusionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichskollektiven ermittelt werden, wenngleich tendenziell weniger Blutprodukte im ERAS Kollektiv transfundiert wurden (ERAS: 1.8 ±0.2 ; non-ERAS: 2.5 ±0.8, p=0,36) (63).

Vlad et al. beschreiben eine niedrigere postoperative Hämoglobinkonzentration im ERAS Kollektiv, wobei diese zu keiner höheren Transfusionsrate geführt hat. Allerdings waren die Hämoglobinkonzentrationen präoperativ deutlich höher als im Rahmen dieser Studie (ERAS: 14,7 ± 1,5 g/dl; non-ERAS: 15,0 ± 1,2 g/dl), wobei sich dennoch gleiche Ergebnisse für die fehlenden Unterschiede in der Transfusionsrate zwischen den beiden Vergleichskollektiven zeigen (66).

In der multizentrischen Studie von Llorente et al. wird eine signifikant geringere Transfusionsrate im ERAS Kollektiv beschrieben (37.7% vs. 26.5%; p = 0.046) (49).

Zusammenfassend lässt sich im Rahmen des perioperativen Blutmanagements festhalten, dass die durch das eingeführte ERAS Protokoll erwünschten Ziele nicht erreicht werden konnten. Der Vergleich zu den in der Literatur ermittelten Ergebnisse ist aufgrund diverser Faktoren (unterschiedliche Kollektivzusammensetzung im Sinne einer nicht vorhandenen Matched-Pair-Bildung, unterschiedliche Vergleichsgruppengrößen, unterschiedliche Harnableitungsverfahren etc.) nicht direkt möglich, wobei eine in der Literatur teilweise beschriebene verringerte Transfusionsrate durch diese Studie nicht ermittelt werden konnte.

5.4.2 GI Trakt

Die Untersuchung des Gastrointestinaltraktes bezieht sich sowohl auf den Eintritt der ersten Defäkation, Entfernung der nasogastralen Sonde als auch die etwaige Stimulation der gastrointestinalen Motilität und eventuell eingetretene gastrointestinale Komplikationen.

Die erste Defäkation wurde im ERAS Kollektiv durchschnittlich am 4,18. postoperativen Tag verglichen zum 4,38. Tag im non-ERAS Kollektiv dokumentiert. Der Median lag jeweils am 4. Tag. Es zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

Frees et al. ermittelten in ihrer Pilotstudie eine signifikant frühere erste Flatulenz als auch einen früheren Eintritt der ersten Defäkation (4,3. Tag vs. 6,31. Tag, $p = 0.009$) im ERAS Kollektiv. Bei deutlich geringerer Stichprobenanzahl wurde eine im arithmetischen Mittel um 2 Tage frühere erste Defäkation gefunden, wobei in unserer Studie der etwaige Zeitpunkt der ersten Defäkation für beide Kollektive im Bereich der hier ermittelten 4,3 Tage liegt (59).

In der von Lee et al. publizierten Studie konnte eine signifikant kürzere Rückkehr der Darmtätigkeit durch den Einsatz des peripheren μ -Opiodrezeptorantagonisten Alvimopan im Vergleich zu einem Placebo betrachtet werden. Allerdings ist hervorzuheben, dass diese Verkürzung von 6,8 Tage auf 5,5 Tage erfolgte und dass der in den USA zugelassene Wirkstoff Alvimopan in Deutschland nicht zugelassen ist. Im Rahmen des Mainzer ERAS Protokolls ist die Gabe des μ -Opiodrezeptorantagonisten Naloxegol vorgesehen (58, 62).

Durch die multizentrische Studie von Lin et al., die den Einsatz der ersten Defäkation in Stunden nach Ende der Operation ermittelte, konnte ebenfalls ein früherer Einsatz der Darmtätigkeit im Sinne eines schnelleren Einsatzes des Stuhlgangs festgestellt werden. Diese lag bei einer Stichprobenanzahl von 144 bzw. 145 je Kollektiv im Median bei 88 Stunden im ERAS Kollektiv verglichen zu 100 Stunden im non-ERAS Kollektiv. Durch die genaue Angabe in Stunden ist ein direkter Vergleich zu unserer Studie nicht möglich, da wir den Eintritt in Tagen definierten und dieser im Median in beiden Kollektiven bei somit 96 Stunden liegt (61).

Der Eintritt der ersten Flatulenz sowie der ersten Defäkation erwies sich auch in der Studie von Mukhtar et al. signifikant früher im ERAS Kollektiv. Die mittlere Zeit bis zur Stuhlpassage in der etwaigen Studie wurde durch den Einsatz eines ERAS Protokolls von 7,4 Tage auf 6,1 Tage verkürzt. Im Gegensatz zu unserer Studie erwies sich diese Untersuchung als signifikant, wobei die von uns untersuchten Kollektive jeweils eine deutlich frühere erste Defäkation zeigten (63).

Vlad. et al konnten einen Einsatz der ersten postoperativen Stuhlgangs im ERAS Kollektiv bereits am 2. Tag zeigen, der sich im Vergleich zum non-ERAS Kollektiv mit 5 Tagen als signifikant erwies. Dieser Einsatz liegt um 2 Tage früher als in unseren beiden Kollektiven (66).

Auch die Metaanalyse von Williams et al. beschreibt eine schnellere Erholung der Darmtätigkeit durch den Einsatz von ERAS Protokollen.

Im Vergleich zu unserer Studie konnte in vielen anderen Studien eine signifikant frühere erste Defäkation nachgewiesen werden. Einerseits sind die Kollektive in den anderen Studien nicht so homogen wie durch die in unserer Studie erfolgte Match-Pair Bildung und die explizit definierten Ausschlusskriterien (insbesondere nur die Verwendung eines Ileum-Conduits als Harnableitung und Ausschluss robotischer Assistenz). Letztlich ist ein eindeutiger Vergleich zu unserem Kollektiv nicht direkt möglich, wobei festzuhalten bleibt, dass wir durch den Einsatz eines ERAS Protokolls keine signifikanten Unterschiede im Zeitpunkt der ersten Defäkation

zeigen konnten, wengleich dieser Zeitpunkt im Vergleich zu anderen Studien (bis auf das ERAS Kollektiv in der Studie von Vlad et al.) vergleichbar, wenn nicht sogar früher gewesen ist.

Letztlich ist das Einsetzen der ersten Defäkation postoperativ ein wichtiger Parameter für die Wiedereinstellung einer physiologischen gastrointestinalen Motilität, auf die insbesondere im Hinblick auf mögliche Komplikationen geachtet werden sollte. Bei der Untersuchung des Mainzer ERAS Protokolls wurden insgesamt 6 Komplikationen der GI-Motilität im ERAS Kollektiv verglichen zu 5 Komplikationen im non-ERAS Kollektiv ermittelt. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede ($p=1,00$).

Bezüglich der Stimulation der gastrointestinalen Motilität zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, wobei insbesondere ein Augenmerk auf der Applikation eines Klysmas, Paspertin, Neostigmin und Gastrografin® lag. Im ERAS Kollektiv ist gemäß des Protokolls bereits am Operationsabend die Gabe des Opioidantagonisten Naloxegol vorgesehen. Ab dem dritten postoperativen Tag stehen nach Vorgabe des ERAS Protokolls Dulcolax®-Tropfen als Bedarfsmedikation zur Verfügung.

Letztlich erfolgte eine signifikant häufigere Stimulation des ERAS Kollektivs durch ein Klyσμα vor der ersten Defäkation ($p=0,01$). Die Stimulation mittels Paspertin war im non-ERAS Kollektiv häufiger ($p=0,42$), hingegen wurde Patienten des ERAS Kollektivs häufiger Gastrografin® appliziert ($p=0,054$). Die Analyse der Verabreichung von Neostigmin wurde detaillierter durchgeführt und zeigt insgesamt, dass Patienten des ERAS Kollektivs vermehrt mit Neostigmin stimuliert wurden ($p=0,071$). Auffällig dabei ist, dass der Einsatz von Neostigmin teilweise auch nach Eintritt der ersten Defäkation notwendig gewesen ist und somit der Eintritt der ersten Defäkation nicht mit der vollständigen Rekonvaleszenz der gastrointestinalen Motilität gleichzusetzen ist. Bei der umfangreichen Analyse wurde zudem deutlich, dass trotz des ERAS Protokolls keine einheitliche Stimulation vorgenommen wurde, wengleich sich die Symptomatik und der Metabolismus des individuellen Patienten zu einem gewissen Zeitpunkt vermutlich unterschieden. Dennoch sollte dies im Rahmen der Weiterentwicklung des Mainzer ERAS Protokolls beachtet und wenn möglich klarer und einheitlicher definiert werden. In der Zusammenschau der Komplikationen der gastrointestinalen Motilität und Einsatz der ersten Defäkation konnten trotz Einsatz des ERAS Protokolls sowie unterschiedlicher Stimulation keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Ein Ziel des Mainzer ERAS Protokolls ist es einliegende Schläuche und Katheter, sofern medizinisch indiziert, möglichst frühzeitig zu entfernen. Dabei ist es vorgesehen die nasogastrale Sonde, die bei Operationsbeginn eingelegt wurde, bereits am Operationstag zu entfernen. Dies wurde bei insgesamt 88,0% des ERAS Kollektivs und 31,3% des non-ERAS Kollektivs durchgeführt. Die Verweildauer der nasogastralen Sonde war im Vergleich im ERAS Kollektiv signifikant kürzer ($p<0,001$).

Auch in anderen Studien wird über eine frühere Entfernung der nasogastralen Sonde berichtet. In einer Metaanalyse von Nelson et al. mit insgesamt 5240 abdominal operierten Patienten aus 33 randomisierten Studien wurde die Entfernung der nasogastralen Sonde innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ verglichen mit einer Verweildauer bis zum Einsatz der ersten Defäkation. Hierbei zeigten sich durch die vorzeitige Entfernung eine signifikante Verringerung pulmonaler Komplikationen ($p=0,01$) als auch dem signifikant früheren Einsatz der Darmtätigkeit ($p<0,00001$) (71).

Auch in anderen durchgeführten Studien zur Anwendung von ERAS Protokollen bei einer radikalen Zystektomie wurde als Bestandteil eine frühzeitige Entfernung der nasogastralen Sonde postoperativ definiert (59, 61-66).

In der von Mukhtar et al publizierten Studie wird der Zeitpunkt der Entfernung der nasogastralen Sonde explizit erwähnt. Dieser erwies sich im ERAS Kollektiv als signifikant früher (2 vs. 5,1. Tag, $p=0,001$) (63).

Weiterhin wurde im Rahmen der Mainzer ERAS Studie untersucht, inwieweit anschließend eine erneute Anlage einer nasogastralen Sonde notwendig gewesen ist. Betont werden muss, dass die Indikation für die Anlage einer nasogastralen nicht eindeutig definiert ist, wobei dies praktisch schwer umzusetzen wäre. Bei der Analyse wurde allerdings festgestellt, dass eine etwaige Wiederanlage im ERAS Kollektiv signifikant häufiger durchgeführt wurde ($p=0,013$). Es bleibt offen, ob dies aufgrund protektiver Faktoren durchgeführt wurde oder ob dies durch die vorzeitige Entfernung bedingt gewesen sein könnte. Dies sollte im Rahmen der Weiterentwicklung des ERAS Protokolls beachtet werden, wobei festzuhalten bleibt, dass sich die Komplikationsrate zwischen den beiden Kollektiven (insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Motilität) trotz früherer Entfernung nicht wesentlich unterscheidet. In der Literatur wurden zu einer etwaigen Wiederanlage trotz umfangreicher Recherche keine Daten gefunden.

Zusammenfassend scheint insbesondere in Anbetracht der aktuellen Studienlage und auch der Daten dieser Studie gesichert, dass eine frühzeitige Entfernung der nasogastralen Sonde, sofern medizinisch vertretbar, auch zukünftig praktiziert werden sollte.

5.4.3 Aufenthalt auf Intensivstation

Die Patienten beider Kollektive wurden postoperativ im Mittel ca. einen Tag auf einer Anästhesie geführten Intensivstation überwacht, wobei bei 47,1% der Patienten des ERAS Kollektivs und 31,4% des non-ERAS Kollektivs eine solche Aufnahme nicht notwendig gewesen ist. Dies erwies sich jedoch als nicht signifikant. Weiterhin ist die Aufenthaltsdauer bei niedrigerer Rangsumme im ERAS Kollektiv potentiell, wenn auch statistisch nicht signifikant, kürzer.

Im weiteren postoperativen Verlauf war bei 10% des ERAS Kollektivs und lediglich 2% des non-ERAS Kollektivs eine Verlegung auf Intensivstation notwendig.

Karl et al. hingegen konnten durch die Einführung ihres ERAS Programms eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf einer IMC-Station beobachten (60).

Mukhtar et al. berichten von einer signifikanten Verkürzung der mittleren Aufenthaltsdauer von 2,4 Tagen im Vergleichskollektiv auf ca. 1 Tag im ERAS Kollektiv (63).

Durch die Einführung des Mainzer ERAS Protokolls zeigten sich erste positive Effekte bezogen auf die unmittelbar postoperative Indikation zur Aufnahme auf eine anästhesiologische Intensivstation und der dortigen Aufenthaltsdauer. Die oben erwähnten publizierten Studien dieser speziellen Thematik, die in vielen anderen Studien inhaltlich nicht erwähnt werden, zeigen im Vergleich zu dieser Studie eine statistische Signifikanz.

5.4.4 Splintographie

Im postoperativen Verlauf erfolgt routinemäßig eine Darstellung der einliegenden Uretersplints, um diese auf Suffizienz zu überprüfen, bevor diese entfernt werden können. Gemäß des Mainzer ERAS Protokolls soll diese Darstellung statt zuvor am 10. nun bereits am 8. postoperativen Tag erfolgen. Im ERAS Kollektiv wurde dies im arithmetischen Mittel am 9,3. Tag (Median 8.Tag) verglichen zum 11,3. Tag im non-ERAS Kollektiv (Median 11.Tag) durchgeführt. Dadurch wird eine signifikant frühere Darstellung um im Mittel 2 Tage bzw. im Median 3 Tage erzielt. Weiterhin zeigten sich durch diese frühere Durchführung keine signifikanten Auswirkungen auf etwaige Komplikationen (insbesondere Insuffizienzen und fieberhafte Harnwegsinfekte). Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass eine Darstellung am 8. postoperativen Tag eine anschließende, möglichst zeitnahe Entfernung der Splints ermöglicht. Die Patienten profitieren davon im Sinne einer früheren Unabhängigkeit von etwaigen Schläuchen. Zudem wird dadurch die Hospitalisationsdauer unter Umständen beeinflusst, die für beide Kollektive im Minimum bei 10 Tagen liegt.

In den Empfehlungen der ERAS® Society wird der Zeitpunkt der Entfernung der Uretersplints, die mindestens bis zum 5. postoperativen Tag einliegen sollten, nicht näher konkretisiert (29).

In den entsprechenden Studien der Literatur wird diese explizite Thematik nicht weiter aufgegriffen.

5.4.5 Antikoagulation

Das Mainzer ERAS Protokoll beinhaltet eine routinemäßige, postoperative Antikoagulation mittels Heparinperfusor. Streng genommen wurde diese Maßnahme erst im Verlauf (nach einer Sequenz von 3 thrombembolischen Ereignissen) eingeführt, sodass dies für nur insgesamt 11 Patienten des ERAS Kollektivs (21,6%) zutrifft. Im weiteren Verlauf wird dies auf niedermolekulares Heparin einmal abends umgestellt. Weiterhin ist zu beachten, dass Patienten mit gewissen Vorerkrankungen wie beispielsweise Vorhofflimmern oder nach Einsatz einer künstlichen Herzklappe vollantikoaguliert werden.

Letztlich zeigt sich im Rahmen dieser Studie, dass Patienten des ERAS Kollektivs signifikant häufiger postoperativ vollantikoaguliert wurden (48,0% vs. 17,6%; $p=0,001$). Bezüglich postoperativ aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,78$). Postoperative Blutungen, die im Allgemeinen in beiden Kollektiven äußerst selten auftraten, unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

Pariser et al. verglichen in ihrer Studie zur Thromboseprophylaxe bei einer radikalen Zystektomie 234 Patienten, mit einer perioperativen Thromboseprophylaxe mittels subkutaner Gabe von Heparin alle 8 Stunden für die Dauer des stationären Aufenthalts, mit 168 Patienten, die postoperativ mittels einer einmal täglichen Gabe von Enoxaparin (niedermolekulares Heparin) für bis zu 28 Tage nach dem stationären Aufenthalt antikoaguliert wurden. Dabei zeigte sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit thrombembolischer Ereignisse im Kollektiv, welches mit Enoxaparin antikoaguliert wurde (12% vs. 5%, $p=0,024$). In einer separaten Analyse war zudem die explizit poststationäre Häufigkeit thrombembolischer Ereignisse ebenfalls signifikant niedriger. Es werden keine signifikanten Unterschiede in dem Vorkommen von Blutungen beschrieben (72).

Pang et al. verwendeten in ihrer Studie analog die Therapie mit niedermolekularem Heparin für die ersten 28 Tage postoperativ. Dabei wurde die erste Gabe bereits am Vortag der Operation vorgenommen. Intraoperativ wurden von allen Patienten pneumatische Kompressionsstrümpfe getragen (64).

In der Pilotstudie von Frees et al. erhielten die Patienten postoperativ für 28 Tage niedermolekulares Heparin sowie Kompressionsstrümpfe für die Dauer des stationären Aufenthalts. Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl und fehlender thromembolischer Ereignisse in beiden Kollektiven können daraus keine weiteren Rückschlüsse gezogen werden (59).

In einer systematischen Literaturübersicht von Cerantola et al. zu ERAS Protokollen bei radikaler Zystektomie wird zusammenfassend eine perioperative Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder unfraktioniertem Heparin sowie das Tragen von Kompressionsstrümpfen empfohlen. Weiterhin besteht eine hohe Evidenz, dass eine verlängerte Thromboseprophylaxe über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen nach onkologischen Beckenoperationen die Inzidenz symptomatischer tiefer Venenthrombosen im Vergleich zur Prophylaxe im Krankenhaus signifikant verringert, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen (29, 73).

Zusammenfassend ist die geringe Stichprobenanzahl als limitierender Faktor zu benennen, da insbesondere Blutungen sehr selten aufgetreten sind. Da allerdings auch bezüglich thrombembolischer Ereignisse keine signifikanten Unterschiede festzustellen sind und das Antikoagulationschema mittels Heparinperfusor erst im Verlauf der Studie eingeführt wurde, kann anhand der vorliegenden Daten keine eindeutige Aussage bzw. Empfehlung zu dieser Thematik getroffen werden. Durch die Daten der Literatur ist eine Thromboseprophylaxe über den stationären Aufenthalt hinaus zu empfehlen. Dies wird im Rahmen des Mainzer ERAS Protokolls analog durchgeführt.

5.4.6 Poststationärer Verlauf

21,6% des ERAS Kollektivs und 15,7% des non-ERAS Kollektivs wurden im Nachbetrachtungszeitraum von 90 Tagen postoperativ erneut stationär wiederaufgenommen ($p=0,45$). Der Median liegt für beide Kollektive ca. am 41. Tag postoperativ. Bezüglich des Schweregrades der Komplikationen nach Clavien Dindo während des erneuten stationären Aufenthalts zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,44$). Die mittlere Hospitalisationsdauer, die auch mehrfache stationäre Aufnahmen eines Patienten inkludiert, lag bei 9,8 Tagen im ERAS Kollektiv verglichen zu 7 Tagen im non-ERAS Kollektiv ($p=0,41$). Hauptursache für eine stationäre Wiederaufnahme waren in beiden Kollektiven Komplikationen des Urogenitaltraktes, wobei insbesondere fieberhafte Harnwegsinfektionen zu erwähnen sind. Jeweils ein Patient beider Kollektive wurde poststationär erneut operativ versorgt. Ein Patient des non-ERAS Kollektivs ist im Rahmen dieses poststationären Aufenthalts verstorben.

In der von Pang et al. publizierten Studie konnte eine signifikant niedrigere Wiederaufnahme im ERAS Kollektiv gezeigt werden (15% vs. 25%, $p=0,04$). In der ebenfalls untersuchten Hospitalisationsdauer poststationär wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven gefunden (64).

Auch Vlad et al. berichten von einer geringeren Wiederaufnahmerate im ERAS Kollektiv, die sich allerdings nicht als signifikant erwies (6,6% vs. 11,1%).

Eine Nachbeobachtung von insgesamt 30 Tagen postoperativ wurde in der Studie von Mukhtar et al durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraums wurden in beiden Kollektiven keine Patienten erneut stationär wiederaufgenommen (63).

In anderen publizierten Studien betrug der Zeitraum der Nachbeobachtung 30 Tage postoperativ bzw. bezog sich teilweise nur auf den stationären Aufenthalt, sodass nicht explizit auf etwaige Wiederaufnahmen eingegangen wurde (59-61).

Trotz initial kürzer Hospitalisationsdauer und signifikant früherer Entfernung der einliegenden Uretersplints im ERAS Kollektiv zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Wiederaufnahme sowie in etwaigen poststationären Komplikationen. Allerdings war im Rahmen dieser Studie, im Gegensatz zu oben beschriebenen Studien, die Wiederaufnahmerate im ERAS Kollektiv höher als im Vergleichskollektiv.

5.4.7 Schmerzmedikation

Als Bestandteil des ERAS Protokolls gilt die Verwendung einer periduralen Anästhesie zur postoperativen Schmerzkontrolle, sofern eine Zustimmung des Patienten und keine Kontraindikationen vorliegen. Bei insgesamt 78,4% des ERAS Kollektivs und 70,5% des non-ERAS Kollektivs wurde ein PDK intraoperativ angelegt. Im ERAS Kollektiv wurden bei 31,4% verglichen zu 33,3% im non-ERAS Kollektiv Opioide über eine PCA appliziert. Dabei erfolgte teilweise eine Kombination zwischen PDK und PCA (ERAS:13,7% vs. non-ERAS 7,8 %). Eine explizite Erhebung des postoperativen Schmerzniveaus wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Allerdings zeigten sich bezüglich der Komplikationen (insbesondere GI Komplikationen, thrombembolische Ereignisse) durch eine eventuelle niedrigere Applikation von Opioiden sowie frühzeitigere Mobilisation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Die ERAS® Leitlinie empfiehlt die Verwendung einer epiduralen Anästhesie, um mögliche Nachteile einer Applikation von Opioiden zu reduzieren (29). Allerdings konnte durch die aktuelle Studienlage nicht endgültig geklärt werden, ob die peridurale Anästhesie der intravenösen Applikation von Opioiden bezüglich der postoperativen Rekonvaleszenz (Schmerzniveau, Mobilisation, Hospitalisationsdauer etc.) überlegen ist (58, 74, 75).

Weichen et al. berichten in ihrer Studie zum ERAS Protokoll (124 ERAS vs. 81 non-ERAS) unter Verwendung eines PDK von einem signifikant niedrigerem Opioidverbrauch, Auftreten

eines postoperativen Ileus sowie einer kürzeren Hospitalisationsdauer bei allerdings signifikant höherem postoperativen Schmerzniveau (VAS 3,1 vs. 1,14) (76).

Frees et al. berichten von einem signifikant niedrigeren täglichen Schmerzscore im ERAS Kollektiv (59).

In anderen bereits verglichenen Publikationen bei Verwendung eines ERAS Protokolls wird nicht explizit auf die untersuchte Fragestellung eingegangen (60, 61, 63, 64, 66).

Letztlich sollten anhand der Datenlage ein PDK als Schmerzmedikation weiterhin verwendet werden, wobei dies durch weitere Studien insbesondere im Hinblick auf postoperative Komplikationen (gastrointestinal, thrombolisch, pulmologisch etc.), Schmerzniveau und Mobilisation evaluiert werden sollte.

5.4.8 Sonstiges

Tumorresektionsausmaß

Gemäß der gängigen Klassifikation des Resektionsausmaßes wurde im ERAS Kollektiv signifikant häufiger ein mikroskopisch tumorfreier Rand im Operationsresektat gefunden (96,1% vs. 80,4%; $p=0,028$). Da dieser Effekt wahrscheinlich nicht ursächlich auf die Einführung des ERAS Protokolls zurückzuführen ist, können daraus keine weiteren Schlüsse gezogen werden. In der Literatur wurden dazu keine Daten im Rahmen des Einsatzes von ERAS Protokollen gefunden.

UICC Tumorstadium

Im Rahmen dieser Studie zeigen sich bezüglich des ermittelten UICC Tumorstadiums allenfalls geringe Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, sodass dies keinen Einfluss auf den Nachbeobachtungszeitraum von 90 Tagen postoperativ hatte.

In anderen Vergleichsstudien wird nicht explizit auf das UICC Tumorstadium, sondern teilweise auch lediglich auf die lokale Infiltration (T-Stadium) oder die Unterscheidung von low und high risk nicht muskelinvasiven Karzinomen sowie muskelinvasiven Karzinomen eingegangen (61, 63, 64, 66). Dabei zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Hydronephrose präoperativ

Bei 72,5% des ERAS als auch des non-ERAS Kollektivs war in der präoperativen Sonographie keine Hydronephrose nachweisbar. Eine bilaterale Hydronephrose wurde im non-ERAS Kollektiv etwas häufiger nachgewiesen (7,5% vs. 3,8%).

Pang et al. berichten in ihrer Publikation von ähnlichen relativen Häufigkeiten bezüglich des Vorliegens einer Hydronephrose präoperativ. Dabei sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven festzustellen.

In anderen publizierten Studien wird nicht explizit auf eine mögliche präoperative Hydronephrose eingegangen (61, 63, 66).

Pelvine Lymphadenektomie

Eine nach gängigem Standard durchgeführte pelvine Lymphadenektomie wurde in beiden Kollektiven jeweils bei 88,2% durchgeführt. Zu einer extendierten Lymphadenektomie wurde sich im ERAS Kollektiv etwas häufiger entschieden (9,8% vs. 5,9%).

In der Publikation von Lin et al. wird eine standardmäßige, pelvine Lymphadenektomie bei ca. 93% in beiden Kollektiven durchgeführt (61).

Vlad et al. berichten in ihrer Studie von einer extendierten, pelvinen Lymphadenektomie bei allen Patienten, Pang et al. hingegen von einer standardisierten Lymphadenektomie, ohne dabei auf weitere Einzelheiten in den Kollektiven einzugehen (64, 66).

In der Literatur gibt es bislang keine eindeutige Empfehlung zur extendierten pelvinen Lymphadenektomie bei Patienten, die radikal zystektomiert werden. Eine im September 2021 publizierte Studie von Moschini et al. hat erstmals ein Modell entwickelt, um entscheiden zu können, welche Patienten eine extendierte Lymphadenektomie erhalten sollten. Dieses Modell könnte zukünftig zu einer möglichen Entscheidungsfindung beitragen, sollte jedoch genauer analysiert werden, gegebenenfalls im Rahmen zukünftiger radikaler Zystektomien Anwendung und wenn möglich evaluiert werden (77).

Laborparameter bei Operationsbeginn

Die Hämoglobinkonzentration bei Operationsbeginn wurde bereits unter 5.4.1 beschrieben.

Im ERAS Protokoll wird im Rahmen der Operation ein Schwerpunkt auf eine möglichst physiologische intraoperative Homöostase gelegt. Dazu zählt ebenfalls eine Blutzuckerkonzentration von ≤ 180 mg/dl. Bis auf 2 Patienten des non-ERAS Kollektivs und einen Patienten des ERAS Kollektivs wurde dies erreicht. Im Median lag die Glucosekonzentration bei Operationsbeginn (1.BGA) bei 118mg/dl im ERAS Kollektiv und bei 113,7/mg/dl im non-ERAS Kollektiv. Letztlich zeigen sich bezüglich der Glucosekonzentration bei Operationsbeginn als auch in der Prävalenz eines vorbekannten Diabetes mellitus in den beiden Vergleichskollektiven keine signifikanten Unterschiede, sodass dies keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Outcome hat.

Auch bezüglich der ermittelten Kaliumkonzentration in der ersten Blutgasanalyse intraoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Kollektiven (Median ERAS 3,8mmol/l vs. non-ERAS 3,9 mmol/l).

In Vergleichsstudien werden diese beiden Laborparameter nicht explizit erwähnt, wobei teilweise die glomeruläre Filtrationsrate als Aussage über die bei Blutentnahme bestehende Nierenfunktion angegeben wurde. Es konnten dabei keine Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven ermittelt werden. Im Rahmen zukünftiger Analysen könnte dieser Parameter als präoperativer Vergleichsmarker der Nierenfunktion zusätzlich untersucht werden (59, 61, 63, 64, 66).

5.5 Limitationen, Schlussfolgerung und Aussicht

Als Limitationen dieser Studie ist die Studienanalyse eines Zentrums im Vergleich zu einem multizentrischen Studiendesign zu nennen. Dabei wurde insgesamt eine Stichprobenanzahl von 51 Patienten erreicht. Dies ist insbesondere im Vergleich zu deutlich höheren Stichprobenzahl in der Analyse mehrerer urologischer Zentren zu berücksichtigen. Weiterhin wurden die Patienten, wie in einem urologischen Zentrum üblich, von mehreren verschiedenen Operateuren operiert, wobei bekannt ist, dass insbesondere die Expertise des einzelnen Operateurs einen Einfluss auf die perioperativen Komplikationen hat. Dies wurde im Rahmen der Analyse dieser Studie nicht gesondert berücksichtigt. Zudem wurden im Rahmen der Studie ab dem 41. Patientenpaar das Antikoagulationschema für das ERAS Kollektiv auf eine Vollantikoagulation mittels Heparinperfusor geändert. Zwar zeigen sich dadurch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichskollektiven, jedoch ist diese Protokolländerung erst im Verlauf der Studie eingetreten. Eine fehlende Randomisierung, die anhand des aktuellen wissenschaftlichen Standes ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, wurde durch den Einsatz einer Matched-Pair Bildung entgegengesteuert.

Bei der verwendeten Matched-Pair Bildung wurden wesentliche präoperative bekannte Risikofaktoren bzw. individuelle Patienteneigenschaften für perioperative Komplikationen eingeschlossen. In der Folge kommt es zu einer wesentlich höheren Homogenität, die die beiden Kollektive vergleichbarer macht. In anderen in der Literatur publizierten Studien werden diese Parameter zwar auch erwähnt, jedoch wird dabei lediglich untersucht, dass sich diese bei einem in der Regel gewählten Signifikanzniveau von 5% nicht signifikant unterscheiden. Im Rahmen der Analyse und Designs dieser Studie wurden strikte Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu schaffen. Neben dem Ausschluss

der robotischen Assistenz, ist dabei besonders auch nur die explizite Analyse von Patienten, die als Harnableitungsvariante ein Ileum-Conduit erhielten, zu unterstreichen. In Vergleichstudien wurden teilweise auch Neoblasen eingeschlossen, die im perioperativen Verlauf ein unterschiedliches Komplikationsprofil aufweisen.

Weiterhin können im Vergleich zu Multizenteranalysen allerdings auch verschiedene Confounder, die sich auf den Ablauf, Expertise und lokale Begebenheiten eines urologischen Zentrums beziehen, vermieden werden.

Letztendlich wurden im Rahmen der fundierten Literaturrecherche keine Vergleichsstudien unter Verwendung einer Matched-Pair Analyse mit solch expliziten Ein- und Ausschlusskriterien gefunden, sodass diese Studie nicht direkt mit anderen Studien verglichen werden kann. Somit liefert diese Studie erste wissenschaftliche Ergebnisse zum Einsatz eines ERAS Protokolls bei einer radikalen Zystektomie unter Verwendung eines Ileum-Conduits.

Durch den Einsatz des ERAS Protokolls in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Mainz bei radikalen Zystektomien mit Anlage eines Ileum-Conduits konnte unter oben genannter Analyse eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer für Patienten mit einem Aufenthalt von unter 30 Tagen und unter Ausschluss früh letaler Verläufe ohne erhöhte Komplikationsrate ermittelt werden. Weiterhin zeigt eine verfrühte Splintdarstellung am 8. postoperativen Tag mit konsekutiver Entfernung kein erhöhtes Auftreten von postoperativen Komplikationen binnen 90 Tagen. Weitere Effekte, wie in der Literatur beschrieben, konnten im Rahmen dieser Analyse nicht nachgewiesen werden. Die ermittelten Ergebnisse und teilweise tendenziell verbesserten perioperativen Verläufe sollten zukünftig durch Erhöhung der Stichprobenanzahl sowie wenn möglich bei identischem Studiendesign im Rahmen von Multizenterstudien analysiert werden. Insbesondere bleibt festzuhalten, dass durch den Einsatz des ERAS Protokolls keine Verschlechterungen aufgetreten sind, weswegen das ERAS Protokoll bei ersten positiven Aspekten und Tendenzen weiterhin angewandt und evaluiert werden sollte.

6 Zusammenfassung

Das seit Juni 2019 etablierte ERAS Protokoll der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz bei radikalen Zystektomien wurde im Rahmen dieser Arbeit für Patienten mit Urothelkarzinom und Anlage eines Ileum-Conduits im Sinne einer Matched-Pair Analyse bei insgesamt 51 Patientenpaaren untersucht. Mittels angewandter Matched-Pair Bildung und explizit definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein möglichst homogenes Patientenkollektiv geschaffen.

Die als Hauptfragestellung untersuchte Hospitalisationsdauer zeigte in der Analyse des Gesamtkollektivs durch den Einsatz eines ERAS Protokolls keine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer, wie sie in anderen in der Literatur publizierten Studien nachgewiesen werden konnte. In Subanalysen unter Ausschluss von Hospitalisationsdauern von über 30 Tagen sowie früh letaler Verläufe innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ, die für über 90% beider Kollektive zutreffen, konnte eine signifikant kürzere Hospitalisationsdauer für das ERAS Kollektiv ermittelt werden. Gleiches gilt bei Anwendung zuletzt genannter Kriterien und einer maximalen Hospitalisationsdauer von höchstens 20 Tagen postoperativ.

Die radikale Zystektomie stellt einen komplizierten und komplikationsreichen urologischen Eingriff dar. Durch den Einsatz des ERAS Protokolls konnten im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Unterschiede sowohl in den Schweregraden der Komplikationen nach Clavien Dindo, der Summe der Komplikationen spezifischer Organsysteme als auch expliziter Komplikationen (insbesondere Ileus, Lungenarterienembolie) gefunden werden.

Trotz Einführung einer umfangreichen postoperativen Abklärung und ggf. Therapie einer Anämie nach einem spezifischen Schema zeigten sich zu Operationsbeginn keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl anämischer Patienten als auch in der Menge der perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten. Dabei wurden auch keine wesentlichen Unterschiede in dem intraoperativen Blutverlust ermittelt.

Die Aufenthaltsdauer sowie Häufigkeit der Notwendigkeit der Betreuung auf einer anästhesiologischen Intensivstation im postoperativen Verlauf erwies sich zwischen den beiden Kollektiven als nicht signifikant, wobei dies für Patienten des ERAS Kollektivs tendenziell seltener gewesen ist.

Ein weiteres Hauptaugenmerk der Analyse lag auf der gastrointestinalen Motilität. Neben vergleichbaren Komplikationen wurden ebenfalls keine Unterschiede bezüglich des Einsatzes der ersten Defäkation postoperativ gefunden. Eine einliegende nasogastrale Sonde konnte ohne Erhöhung der Komplikationsrate im ERAS Kollektiv signifikant früher entfernt werden. Die Stimulation der gastrointestinalen Motilität außerhalb der bereits durch den Einsatz des Protokolls routinemäßig eingesetzten Substanzen, erwies sich innerhalb des ERAS Protokolls als nicht einheitlich, weshalb diesbezüglich keine weiteren Rückschlüsse gezogen werden konnten. Dies könnte zukünftig vereinheitlicht und im Rahmen weiterer Studien evaluiert werden.

Die einliegenden Uretersplints wurden mittels röntgentechnologischer Kontrolle im ERAS Kollektiv in der Regel bereits am 8. postoperativen Tag dargestellt, was sich als signifikant früher als im non-ERAS Kollektiv erwies. Bei nachgewiesener Suffizienz wurden diese folglich sukzessive entfernt. Dabei zeigte sich innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ keine Erhöhung spezifischer Komplikationen (insbesondere Anastomoseninsuffizienzen, fieberhafte Harnwegsinfekte etc.), weswegen dieses Procedere weiterhin Anwendung finden sollte.

Weitere als Nebenfragestellungen untersuchte Parameter (verwendetes Schmerzschema, Schema der Antikoagulation, unmittelbare Kalium- und Glucosekonzentration bei Operationsbeginn, UICC Tumorstadium, Art der pelvinen Lymphadenektomie, abdominelle Voroperationen etc.) zeigten keine signifikanten Unterschiede, was für eine weitere Homogenität beider Kollektive spricht.

Im Rahmen der Analyse poststationärer Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit möglicher Wiederaufnahmen gefunden. Dabei waren sowohl die Häufigkeit als auch die Schweregrade poststationärer Komplikationen zwischen beiden Kollektiven vergleichbar.

Im Vergleich zur Literatur zeigen sich durch den Einsatz des ERAS Protokolls in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz ähnliche Effekte, wenngleich eine signifikante Verkürzung der Hospitalisationsdauer nicht auf das Gesamtkollektiv übertragbar ist. Durch oben beschriebene Subanalysen konnte allerdings für die Mehrheit des Patientenkollektivs eine erwünschte signifikant kürzere Hospitalisationsdauer ermittelt werden. Explizit ist dabei das in dieser Studie verwendete Studiendesign mittels Matched-Pair Analyse und strikter Ein- und Ausschlusskriterien hervorzuheben, dass sich nach aktuellem Stand durch umfangreiche Literaturrecherche als erste Studie diesbezüglich präsentiert. Weiterhin ist zu erwähnen, dass durch den Einsatz des ERAS Protokolls im Rahmen der analysierten Parameter keine negativen Effekte (insbesondere Veränderung der Komplikationsrate) ermittelt wurden.

Letztendlich sollte sowohl anhand der publizierten Literatur als auch der Ergebnisse dieser Studie ERAS Protokolle auch zukünftig bei radikalen Zystektomien angewandt und weiter evaluiert werden. Durch die hohe Komplikationsrate bei radikalen Zystektomien könnten im Rahmen weiterer Studienuntersuchungen zusätzliche präoperative Risikofaktoren ermittelt werden, die anschließend, wenn möglich vor Operationsbeginn durch subspezifische Therapien verbessert werden könnten. Dies sollte in zukünftigen ERAS Protokollen Anwendung finden. Wenn möglich sollten Ergebnisse anderer Matched-Pair Analysen zukünftig mit denen dieser Studie verglichen werden und im Rahmen einer Metaanalyse bzw. unter Anwendung einer multizentrischen Studie untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. International Agency for Research on Cancer W. Bladder, Source Globocan 2020 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> (abgerufen am 21.10.2021).
2. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
3. Fernández MI. Urothelkarzinom der Harnblase: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-11.
4. 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.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF):S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion2.0,2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 15.03.2021).
6. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, García-Closas M, Rothman N, Tardón A, et al. Risk of Bladder Cancer Associated with Family History of Cancer: Do Low-Penetrance Polymorphisms Account for the Increase in Risk? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(8):1595-600.
7. 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.
8. Manley KV, Hubbard R, Swallow D, Finch W, Wood SJ, Biers SM. Risk factors for development of primary bladder squamous cell carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):155-60.
9. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24(10):730-4.
10. Bolenz C, Martini T. Maligne Tumoren der Harnblase. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-11.
11. Riede U-N, Wetterauer U. Ableitende Harnwege. In: Riede U-N, Werner M, editors. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 599-609.
12. Agaimy A, Bertz S, Hartmann A, Minner S, Sauter G. Tumoren und tumorartige Veränderungen der Harnblase. In: Amann K, Kain R, Klöppel G, editors. Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 523-73.
13. Wittekind C. TNM Klassifikation Maligner Tumoren : Korrigierter Nachdruck 2020 Mit Allen Ergänzungen der UICC Aus Den Jahren 2017 Bis 2019 : Korrigierter Nachdruck 2020 Mit Allen Ergänzungen der UICC Aus Den Jahren 2017 Bis 2019. Newark, GERMANY: John Wiley & Sons, Incorporated; 2020.
14. Horn T, Simon J, Gschwend JE. Urothelkarzinom der Harnblase. In: Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W, editors. Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 175-95.
15. Fernández MI, Schultz M. Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-12.
16. Martini T. UrothelkarzinomUrothelkarzinomHarnblaseder Harnblase: Diagnostik. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-14.
17. Kundal VK, Pandith AA, Hamid A, Shah A, Kundal R, Wani SM. Role of NMP22 Bladder Check Test in early detection of bladder cancer with recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(5):1279-82.

18. Liu W, Woolbright BL, Pirani K, Didde R, Abbott E, Kaushik G, et al. Tumor M2-PK: A novel urine marker of bladder cancer. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218737.
19. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol*. 2018;36(8):361.e1-.e6.
20. M. Babjuk (Chair) MBV-c, E. Compérat, P. Gontero, F. Liedberg, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester, Guidelines Associates: O. Capoun DC, J.L. Dominguez Escrig, T. Seisen, V. Soukup EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Limited Update March 2021 2021 [Available from: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (abgerufen am 21.10.2021).
21. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016;69(2):231-44.
22. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008;53(4):709-19.
23. 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.
24. Rink M. Inkontinente Harnableitungen. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-17.
25. Hampel C. Kontinente Harnableitungen. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-48.
26. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol*. 1999;161(2):422-7; discussion 7-8.
27. Sökelland J, Roth S. Harnableitung. *Dtsch Arztebl International*. 1996;93(45):2939-.
28. Kälble T, Hofmann I, Riedmiller H, Vergho D. Tumor growth in urinary diversion: a multicenter analysis. *Eur Urol*. 2011;60(5):1081-6.
29. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr*. 2013;32(6):879-87.
30. Fischer ND, Epple S, Wittenmeier E, Betz U, Haferkamp A, Jäger W. Implementierung des ERAS®-Protokolls (Enhanced Recovery After Surgery) nach radikaler Zystektomie an der Universitätsmedizin Mainz. *Der Urologe*. 2021;60(2):169-77.
31. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1231-7; discussion 7.
32. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7.
33. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68 Suppl 1:3-11.
34. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1396-407.
35. Artner J, Hofbauer H, Steffen PRP. M. *Medikamente in der Schmerztherapie: Analgetika, Koanalgetika und Adjuvantien von A-Z*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 249-82.
36. Seifert R. *Antiepileptika und Benzodiazepine. Basiswissen Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 301-12.
37. Lepoucé C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2006;96(6):747-53.

38. Söding P. 3 - Regionalanästhesie. In: Schäfer R, Söding P, Brandt S, Eberhardt M, Friedrich M, Gerlach K, et al., editors. *Klinikleitfaden Anästhesie (Neunte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2020. p. 113-61.
39. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(2):242-51.
40. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1181-5.
41. Seifert R. *Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen. Basiswissen Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 229-40.
42. Brandt S. 4 - Monitoring. In: Schäfer R, Söding P, Brandt S, Eberhardt M, Friedrich M, Gerlach K, et al., editors. *Klinikleitfaden Anästhesie (Neunte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2020. p. 201.
43. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):637-46.
44. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009;55(1):164-74.
45. Artner J, Hofbauer H, Steffen PRP. N. *Medikamente in der Schmerztherapie: Analgetika, Koanalgetika und Adjuvantien von A-Z*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 283-303.
46. Dietrich G, Singbartl G. Planung eines individuellen, perioperativen Transfusionskonzeptes. In: Singbartl G, Walther-Wenke G, editors. *Transfusionspraxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 211-51.
47. Bolenz C. Urothelkarzinom der Harnblase: Chirurgische Therapie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-22.
48. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990-4; quiz 1235.
49. Llorente C, López B, Hernández V, Guijarro A, Pérez-Fernández E. Variability in complications and operative mortality after radical cystectomy in Spain. *Actas Urol Esp.* 2017;41(1):32-8.
50. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer.* 2005;104(1):36-43.
51. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Månsson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983-1001.
52. Ljungqvist O. ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(5):559-66.
53. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):667-78.
54. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads Lecture 2011. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012;36(4):389-98.
55. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24(3):466-77.
56. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):259-84.
57. Bajsová S, Klát J. ERAS protocol in gynecologic oncology. *Ceska Gynekol.* 2019;84(5):376-85.

58. Schulz GB, Volz Y, Jokisch F, Casascelli J, Eismann L, Pfitzinger P, et al. [Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) after radical cystectomy-current data]. *Urologe A*. 2021;60(2):162-8.
59. Frees SK, Aning J, Black P, Struss W, Bell R, Chavez-Munoz C, et al. A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2018;36(2):215-20.
60. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A New Concept for Early Recovery after Surgery for Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Randomized Study. *Journal of Urology*. 2014;191(2):335-40.
61. Lin T, Li K, Liu H, Xue X, Xu N, Wei Y, et al. Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy with ileal urinary diversion: a multi-institutional, randomized, controlled trial from the Chinese bladder cancer consortium. *World Journal of Urology*. 2018;36(1):41-50.
62. Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan Accelerates Gastrointestinal Recovery After Radical Cystectomy: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. *European Urology*. 2014;66(2):265-72.
63. Mukhtar S, Ayres B, Issa R, Swinn M, Perry M. Challenging boundaries: an enhanced recovery programme for radical cystectomy. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2013;95(3):200-6.
64. Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF. Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. *European Urology*. 2018;73(3):363-71.
65. Williams SB, Cumberbatch MGK, Kamat AM, Jubber I, Kerr PS, McGrath JS, et al. Reporting Radical Cystectomy Outcomes Following Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;78(5):719-30.
66. Vlad O, Catalin B, Mihai H, Adrian P, Manuela O, Gener I, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients undergoing radical cystectomy with ileal urinary diversions: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20902.
67. Europe WROf. Body mass index - BMI [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (abgerufen am 21.10.2021).
68. Gerlach MFK, Klinger B, Schröder F, Söding P. 1 - Tipps für den anästhesiologischen Arbeitsplatz. In: Schäfer R, Söding P, Brandt S, Eberhardt M, Friedrich M, Gerlach K, et al., editors. *Klinikleitfaden Anästhesie (Neunte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2020. p. 1-40.
69. Müller-Plathe O. Kalium. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-4.
70. Lackner KJ, Peetz D. Glukose. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-2.
71. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3):Cd004929.
72. Pariser JJ, Pearce SM, Anderson BB, Packiam VT, Prachand VN, Smith ND, et al. Extended Duration Enoxaparin Decreases the Rate of Venous Thromboembolic Events after Radical Cystectomy Compared to Inpatient Only Subcutaneous Heparin. *Journal of Urology*. 2017;197(2):302-7.
73. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010;96(11):879-82.
74. Toren P, Ladak S, Ma C, McCluskey S, Fleshner N. Comparison of epidural and intravenous patient controlled analgesia in patients undergoing radical cystectomy. *Can J Urol*. 2009;16(4):4716-20.
75. Winer AG, Sfakianos JP, Puttanniah VG, Bochner BH. Comparison of perioperative outcomes for epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after radical cystectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(3):239-44.

76. Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *The Journal of Urology*. 2015;194(5):1209-13.
77. Moschini M, Afferi L, Gandaglia G, D'Andrea D, Zamboni S, Di Bona C, et al. Prediction of the Need for an Extended Lymphadenectomy at the Time of Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer. *European Urology Focus*. 2021;7(5):1067-74.

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.