

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christian Stief

Der natürliche Verlauf der Urinanalyse nach Harnableitung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lukas Zimmermann

aus
Münchberg

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Giuseppe Magistro
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Robert Dirk Zaak
Prof. Dr. Dr. Hartwig W. Bauer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2025

Anmerkung

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits publiziert ^[119].

Titel: The natural course of urinalysis after urinary diversion ^[119]

Autoren: Giuseppe Magistro, Lukas Zimmermann, Robert Bischoff, Thilo Westhofen, Tobias Grimm, Boris Schlenker, Christian G. Stief, et al.

Journal: World Journal of Urology

ISSN: 0724-4983

DOI: 10.1007/s00345-020-03355-0

Meinen Eltern und meiner Familie.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lukas Zimmermann, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der natürliche Verlauf der Urinanalyse nach Harnableitung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Münchberg, den 16.10.2025

Lukas Zimmermann

1. Einleitung	(8)
1.1. Harnblase – Allgemeines und Funktion	(8)
1.1.1. Harnblase – Anatomie und Physiologie	(8)
1.1.2. Miktion und Harnkontinenz	(9)
1.2. Karzinom der Harnblase	(10)
1.3. Risikofaktoren	(11)
1.4. Harnblasenkarzinom – Einteilung und Management	(13)
1.5. Diagnostik	(14)
1.5.1. Urinuntersuchung	(14)
1.5.2. Bildgebende Diagnostik	(17)
1.5.3. TNM – Klassifikation	(19)
1.6. Therapieoptionen	(21)
1.7. Operationsvarianten	(22)
1.7.1. Konzept Neoblase (orthotoper Blasenersatz)	(22)
1.7.2. Konzept Ileum-Conduit	(25)
1.8. Problem: Infektionen	(29)
2. Fragestellung	(30)
3. Material und Methoden	(30)
3.1. Studienkonzept / Patienten	(30)
3.2. Software und Datenbanken	(31)
3.3. Testparameter	(31)
3.4. Statistische Analyse	(32)
4. Ergebnisse	(33)
4.1. Urindiagnostik bei der Operationsmethode Neoblase	(33)
4.2. Urindiagnostik bei der Operationsmethode Ileum-Conduit	(34)
5. Diskussion	(38)
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	(38)
5.2. Bedeutung der Studie und der Ergebnisse	(40)
5.3. Schlussfolgerungen für die Klinik	(42)
6. Zusammenfassung und Ausblick	(42)
7. Abkürzungsverzeichnis	(44)

8. Abbildungsverzeichnis	(46)
9. Tabellenverzeichnis	(47)
10. Literaturverzeichnis	(56)
11. Danksagung	(67)

1. Einleitung

1.1. Harnblase - Allgemeines und Funktion

Die Harnblase fungiert beim Menschen als Zwischenspeicherorgan. Dabei speichert sie temporär den von den Nieren kontinuierlich produzierten Urin, bevor dieser über die ableitenden Harnwege ausgeschieden wird. Über willentliche Steuerung ist es dem Menschen möglich in bestimmten Zeitabständen den Harn abzugeben. Die Harnblase ist im knöchernen kleinen Becken lokalisiert und imponiert selbst als kugelförmiges, muskuläres Hohlorgan. Der Musculus detrusor vesicae soll die vollständige Blasenentleerung ermöglichen. Ausgekleidet wird die Blase durch eine spezielle Schleimhaut (Mucosa) mit einem spezifischen Endothel, dem sogenannten Urothel.

In diesem geschlossenen System wird der, von den Nieren produzierte, Urin über die beiden Ureter (Harnleiter) in die Harnblase fortgeleitet. Der Ureter mündet beidseits in den Harnleitereinmündungen, den sogenannten Ostien in die Harnblase. Die unwillkürliche Entleerung der Harnblase wird durch den Schließmuskel verhindert. Dabei unterliegt der äußere Schließmuskel einer willentlichen Steuerung, sodass es dem Menschen möglich ist selbstbestimmt den Urin beim Wasserlassen (Miktion) über die Harnröhre (Urethra) auszuscheiden.

Die Harnblase eines gesunden Erwachsenen kann mit einem mittleren Füllungsvolumen zwischen 300 und 500 ml beschrieben werden. Dabei sind allerdings geschlechtsspezifische, sowie interindividuelle Unterschiede zu nennen ^[1].

1.1.1. Harnblase - Anatomie und Physiologie

Die Harnblase, auch Vesica urinaria genannt, besteht, in Ausnahme des Trigonum vesicae, aus glatter Muskulatur. Dabei kann sie sich in Abhängigkeit ihres Füllungszustandes deutlich in ihrer Größe verändern.

Kontrahiert sich die Harnblasenmuskulatur (Musculus destrousor vesicae), so entleert sich die Blase. Der Musculus detrusor vesicae setzt sich zusammen aus einer äußeren und inneren Längsmuskelschicht, sowie einer mittleren Ringmuskelschicht. Verschlussen wird das Organ durch zwei Sphinkteren. Dem inneren Schließmuskel (Sphincter urethrae internus) und dem äußeren Schließmuskel (Sphicter urethrae externus).

Bezogen auf ihre Funktion dient der innere Sphinkter der Verhinderung einer retrograden Ejakulation, und gleicht in seiner anatomischen Muskelstruktur der

Harnblasenmuskulatur. Der äußerere Sphinkter sichert die Harnkontinenz und ist willkürlich steuerbar ^[2].

1.1.2. Miktion und Harnkontinenz

Erforderlich für die physiologische Harnentleerung der Blase ist die Regulation über die folgenden drei Instanzen ^[2]:

- Zerebral/sakral:
Detrusorreflexzentrum im Frontallappen
Pontines Miktionszentrum in der Formatio reticularis des Hirnstamms
Sakrales Miktionszentrum im Rückenmark S2 – S4 ^[2]
- M. detrusor vesicae:
(überwiegend) parasympathisch: aus sakralem Miktionszentrum (S2 – S4),
Verlauf im N. pelvici → Kontraktion des Detrusors, Erschlaffung des inneren
Sphinkters ^[2]
Sympathisch: aus Th 10 – 12 bis L2, Verlauf im N. hypogastricus → Kontraktion
von urethraler Muskulatur und Blasenhalshals (alpha-adrenerger Anteil) und
Hemmung des Detrusors (alpha- und beta-adrenerger Anteil) ^[2]
- M. sphincter urethrae externus:
Innervation durch den somatomotorischen N. pudendus (S2 – S4) → willkürliche
Kontraktion und Kontinenz ^[2]

Die Koordination der Miktion wird insbesondere über vier Funktionsschleifen reguliert. Erstens wird die zentrale Kontrolle des willkürlichen Miktionsreflexes über das pontine Miktionszentrum gesteuert.

Zweitens die unwillkürliche Detrusorkontraktion und vollständige Blasenentleerung (eigentlicher Miktionsreflex). Dieser erfolgt über eine afferente Stimulation des pontinen Miktionszentrums und einer damit einhergehenden efferenten Hemmung des N. hypogastricus (sympathisch) bzw. einer efferenten Stimulation des N. pelvici (parasympathisch).

Drittens die spinale Koordination der Kontraktionen des M. detrusor vesicae, sowie des M. sphincter urethrae externus über eine afferente Stimulation des N. pelvici und Hemmung des N. pudendus.

Viertens stellt die zentrale Kontrolle der willkürlichen Kontraktion des M. sphincter urethrae externus (zur Aufrechterhaltung der Kontinenz) über das Großhirn und das sakrale Miktionszentrum dar ^[2].

1.2. Karzinom der Harnblase

Weltweit stellt das Harnblasenkarzinom die zehnte häufigste Entität unter allen Krebserkrankungen dar ^[3]. Eine zunehmende Inzidenz des Harnblasenkarzinoms in Deutschland, bei abfallenden Mortalitätsraten ^[4], zeigt die enorme Wichtigkeit der primären Prävention, anschließenden Diagnostik und Therapie. Das Harnblasenkarzinom ist bei Männern in Deutschland der viert häufigste Tumor, sowie der 14. häufigste bei Frauen und markiert dabei statistisch circa drei bis vier Prozent aller Krebserkrankungen ^[5].

Im Urogenitaltrakt ist das Harnblasenkarzinom die zweithäufigste Entität der malignen Erkrankung. Die Inzidenz beträgt in etwa 118.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa ^[4]. Geschlechtsspezifisch sind Männer öfter erkrankt als Frauen ^[6]. Frauen erleiden hingegen aber postoperativ oft ein schlechteres Outcome nach radikaler Zystektomie ^[7]. Bei männlichen Patienten liegt der Altersgipfel bei 74 Jahren, bei Frauen im Mittel bei 76 Jahren ^[8].

Klassifizieren lassen sich die Harnblasenkarzinome hinsichtlich des Ursprungsgewebe, aus dem sie entstehen. Urothelkarzinome sind am Häufigsten. Beginnend im Urothel der Harnblase, der Schleimhaut bzw. Innenauskleidung der Harnleiter und der Nieren proliferiert der Tumor anschließend fortschreitend. Weiterhin existieren auch multilokuläre Manifestationen solcher Neubildungen in der Blase. Deshalb ist es besonders wichtig, durch frühe Diagnostik, eine genaue Erkenntnis über das initiale Tumorstadium zu erlangen, um anschließend eine frühzeitige und individualisierte suffiziente Therapieplanung zu initiieren. Selten treten auch Plattenepithelkarzinome oder Adenokarzinome als Entität auf. Neben der Tumorentität wird auch bezüglich der Wachstumsformen differenziert, i.e. flach (z.B. carcinoma in situ), papillär (warzenförmig) und den soliden Tumoren in der Harnblase.

Ein Anteil von 75% aller neu diagnostizierten Blasentumore gehört zur Gruppe der nicht invasiven Blasentumore, welche auf die Mukosa sowie die Submukosa beschränkt sind ^[9]. Nicht invasive Blasentumore korrelieren statistisch mit einer hohen Rezidivrate ^[10]. Die übrigen 25 % der neu diagnostizierten Harnblasenkarzinome gehören in die Gruppe der muskelinvasiven Blasentumore. Die Therapieoptionen umfassen grundsätzlich

Operation, Strahlentherapie und Systemtherapie, und werden je nach Tumorstadium abgewogen ^[9]. Muskelinvasive Tumore der Blase gehen oft mit einer schlechten Prognose einher und verändern die Lebensqualität der Patienten oft nachhaltig negativ ^[11, 12].

Abbildung 1 zeigt die geschlechtsabhängige Verteilung der T-Kategorie der Harnblasenkarzinome bei Erstdiagnose. (oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte), ICD-10 C67, Deutschland 2011 – 2012 ^[13])

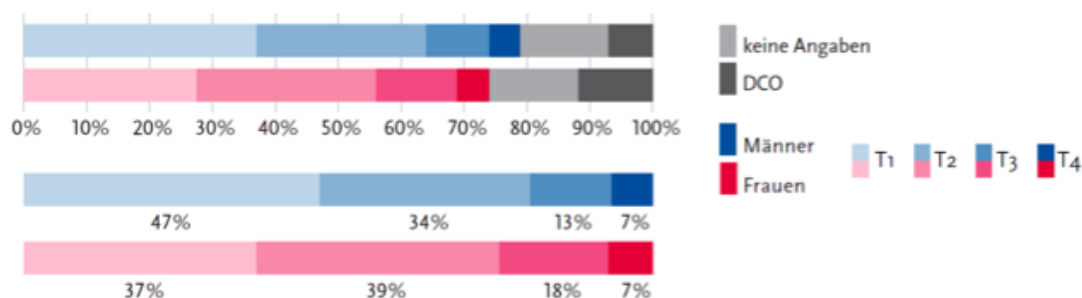


Abbildung 1 ^[14]

1.3. Risikofaktoren

Im Folgenden werden die wichtigsten Faktoren kurz dargelegt, welche statistisch gesehen häufig einen kausalen Zusammenhang mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko zeigen.

Rauchen

Tabakrauch gilt heute als Hauptrisikofaktor ^[6]. Nachgewiesen wurde dies in vielen großen retrospektiven, sowie prospektiven Studien, die diesen Zusammenhang kongruent zeigen ^[9, 15, 16]. Auch das Passivrauchen korreliert diesbezüglich mit einem erhöhtem Risiko ^[17]. Dabei steigt das Risiko für ein Harnblasenkarzinom mit der Anzahl der individuellen *pack years*, also einem gesteigerten Konsum, an. Die *pack years* sind ein Maß zur genaueren, anamnestischen Verifizierung, wie viel ein Mensch in seinem Leben geraucht hat. Ein *pack year* ergibt sich aus dem Konsum einer Schachtel Zigaretten über den Zeitraum von einem Jahr. Wie auch beim Lungenkarzinom kann sich eine Beendigung des Rauchens demnach positiv auswirken und das Risiko absenken ^[15].

Gehäufte Harnwegsinfektionen

Ein kausaler Zusammenhang lässt sich ebenso in verschiedenen Studien in Bezug auf rezidivierende Harnwegsinfektionen zeigen ^[18, 19]. Im Rahmen einer Metaanalyse, vorgestellt 2008 in Stockholm im Rahmen der WHO International Consultation (Bladder Cancer from Pathogenesis to Prevention), konnte gezeigt werden, dass in fünf von sechs publizierten Studien in diesem Themenbereich eine positive Korrelation bei diagnostizierten Harnwegsinfektionen und vorliegendem Harnblasenkarzinomrisiko besteht. Prospektiv ausgerichtete Studiendaten liegen zum aktuellen Zeitpunkt diesbezüglich noch nicht vor.

Katheter-Versorgung

Eine positive Korrelation bzgl. der Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen bei Dauerkatheterträgern der Harnblase werden beschrieben ^[20]. Kaufmann et al. postulieren bei sechs von 62 Patienten nach mehr als zehn Jahren mit Katheterableitung eine Kausalität für eine erhöhte Prävalenz für einen Blasentumor. ^[21]

Auch bei querschnittsgelähmten Menschen konnte nach mehrjähriger Harnableitung mittels Dauerkatheter ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms bewiesen werden ^[20].

Aromatische Amine

Um einen weiteren Risikofaktor zu beleuchten, müssen Aromatische Amine genannt werden. Diese können Karzinome der Harnblase beim Menschen auslösen. Tabakrauch enthält diese polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe. Mit 7,1 % stellt die Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowie Chlorkohlenwasserstoffen, den zweit häufigsten Risikofaktor dar ^[9]. Zu finden sind diese Stoffe in Lösungsmitteln und Farben usw. ^[9, 22, 23]. Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Vertreter der Stoffgruppe stark in ihrem kanzerogenen Potential. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang sicher auch die Tatsache einer Berufskrankheit BK 1301. Diese wird im Zusammenhang mit aromatischen Aminen der Kategorie 1 genannt ^[24].

Konsum von Trinkwasser, Kaffee und Alkohol

Dem oft kontrovers diskutierten Konsum von Kaffee, sowie alkoholhaltigen Getränken konnte bislang keine Erhöhung der Inzidenz für Blasenkrebs zugeteilt werden ^[25-27]. Demgegenüber zählt arsenhaltiges Trinkwasser, das nahezu weltweit ubiquitär im Grundwasser nachzuweisen ist, als erwiesener Risikofaktor ^[28].

Bilharziose

Die Bilharziose, die in Teilen Nordafrikas, u.a. in den Regionen des Nildeltas endemisch auftritt, gilt weiterhin als Risikofaktor für Harnblasenkarzinome. Mutmaßlich 28,4% aller Blasentumore in Ägypten sind auf Bilharziose zurückzuführen ^[29]. Die Bilharziose wird durch Infektion mit *Schistosoma haematobium*, einem Parasiten, ausgelöst. Bei Chronifizierung der Bilharziose kommt es über eine stufenweise Entwicklung von Dysplasien nach und nach zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen ^[30-32].

Strahlentherapie

Als weiterer Risikofaktor ist eine Assoziation mit Strahlentherapie im Bereich des Beckens zu beachten ^[33]. Ein Harnblasenkarzinom kann sich in diesem Zusammenhang auch mit einer Latenz von einigen Jahren entwickeln. Besonders relevant erscheint ein Zusammenhang zwischen hoher Strahlendosis und älteren Patienten zu sein. Dabei muss ein Harnblasenkarzinom, im Rahmen einer etwaig strahlenbedingten Spätfolge, in die diagnostischen Überlegungen mit eingezogen werden.

Genetische Disposition

Neben den Umwelteinflüssen ist auch die genetische Disposition, die eine gewisse Rolle bei der Entstehung von Blasentumoren spielt, zu nennen ^[34]. In Parallele zur gesunden Referenzpopulation leiden Angehörige ersten Grades etwa doppelt so häufig an einem Urothelkarzinom ^[35].

1.4. Harnblasenkarzinom - Einteilung und Management

Bei den Urothelkarzinomen der Harnblase werden sogenannte low- und high- grade Tumore unterschieden. Weiterhin klassifiziert man in muskelinvasive Urothelkarzinome (MIBC) und in nicht-muskelinvasive (NMIBC) ^[9, 36, 37]. Bei Beschränkung auf die Mukosa sowie die Submukosa teilt man die Tumore der Gruppe der NMIBC zu. Sonderstellung besitzt das sogenannte Carcinoma in situ (CIS), eine flach wachsende, auf die Mukosa beschränkte high-grade Läsion, aus der Gruppe der NMIBC ^[38].

Das CIS ist oft schwer von entzündlichen Läsionen der Harnblase zu differenzieren. Es zählt zur Gruppe der NMIBC, geht aber dennoch mit einer hohen Progressions- und Mortalitätsrate einher ^[39].

Als häufigstes, erstes Symptom eines Harnblasenkarzinoms wird die sog. schmerzlose Makrohämaturie angegeben ^[40, 41]. Makrohämaturie bezeichnet dabei die sichtbare

Rotfärbung des Urins, während sich die Mikrohämaturie über den Nachweis von > 4 Erythrozyten/µl bei makroskopisch unauffälligem Harn definiert ist ^[2]. Verantwortlich dafür sind meist rot- bräunliche Verfärbungen des Urins, die durch Einblutung in den Harntrakt zustande kommen. Zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf ein Karzinom sollte eine Zystoskopie folgen. Weiterhin sollte zur Diagnosefindung eine abdominelle Computertomographie (CT) angeschlossen werden. Diese ist besonders zur Abklärung des oberen Harntraktes wichtig und kann einen möglichen Verdacht sichern ^[42]. Die alleinige körperliche Examination hingegen wird als unzureichend erachtet ^[11].

Um den Weg, über die hier genannten Symptome hin zur endgültigen Diagnose nachvollziehen zu können, werden im Folgenden verschiedene Diagnostikansätze vorgestellt.

1.5. Diagnostik

1.5.1. Urinuntersuchung

Der Harntrakt ist nicht steril. Deshalb spielt die Untersuchung des Urins in der Diagnostik eine große Rolle, besonders auch präoperativ und als postoperative Verlaufskontrolle. Bei der Urinanalyse wird im Prinzip zwischen Spontanurin (Mittelstrahlurin) und dem 24-h-Sammelurin differenziert. Spontanurin wird meist für die orientierende Diagnostik verwendet, während für differenzierte nephrologische Untersuchungen oft Sammelurin notwendig ist. Beispielsweise etwa zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance ^[2].

Urinzytologie

Die Untersuchung des Urins auf abgeschilferte Zellen des Urothels, entweder aus Mittelstrahlurin oder durch gewonnene Spülzytologie, dient als erste diagnostische Orientierungsmaßnahme. Bei dieser Methode können besonders high-grade Urothelkarzinome bereits gut erkannt werden ^[43]. Erprobte Ärzte können dabei Tumore mit einer Spezifität von etwa 90%, bereits mittels dieser Methode, diagnostizieren ^[44, 45]. Die Sensitivität für low-grade Läsionen liegt hingegen nur bei ca. 16% ^[43]. Das Vorliegen eines Harnwegsinfekts kann zu falsch positiven Ergebnissen in der Urinzytologie führen ^[44], und erscheint im Zusammenhang mit der Fragestellung der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse.

Urin-Teststreifen

Der Urinstix dient dem Nachweis, sowie der Erkennung von Infektionen und Blutungen des Urogenitalbereichs. Bei der Urinuntersuchung mittels Urinteststreifen handelt es sich um ein simples, schnelldurchführbares Testverfahren, welches außerhalb des Labors durchgeführt wird und so ein *point of care* Diagnostikum darstellt. Erreicht werden semiquantitative und qualitative Nachweise einer Veränderung der Urinzusammensetzung. Auf einem Kunststoffteststreifen zeigen kleine Reagenzfelder dann Testergebnisse, die über den Status des Kohlenhydratstoffwechsels, über die Nieren- und Leberfunktion, das Säure-Basen-Gleichgewicht und das evtl. Vorhandensein einer Bakteriurie aufklären ^[46]. Damit hat der Urinstix seine Bedeutung in der initialen Sofortdiagnostik, wird allerdings dadurch limitiert, dass er keine quantitativen Ergebnisse liefern kann.

Im Einzelnen gewinnt man aus den Testfeldern der Urin-Teststreifen die im Folgenden aufgeschlüsselten Erkenntnisse zum Testurin.

Erythrozyturie

Eine positive Reaktion liegt ab 5 Erythrozyten/ μ l vor. Allerdings differenziert der Teststreifen nicht zwischen Erythrozyturie, Hämoglobinurie und Myoglobinurie.

Leukozyturie

Positiv ab 10 Leukozyten/ μ l.

Proteinurie

Positiv ab 300mg/l. Dabei reagiert der Teststreifen vorrangig auf Albumin. Weiterhin bleibt auch eine massiv erhöhte Ausscheidung kleinmolekulare Proteine, wie sie in Form von Leichtketten beim Multiplem Myelom auftritt, im Teststreifen unentdeckt.

Glukosurie

Positiv ab 50mg/dl.

Nitrit

Ein positiver Nitritbefund bei frischem Mittelstrahlurin weist auf einen Harnwegsinfekt hin. Der Teststreifen kann allerdings lediglich Harnwegsinfekte nachweisen, die durch nitritbildende Bakterien aufgelöst sind.

Weiterhin geben Urinteststreifen Auskunft über pH-Wert, spezifisches Gewicht, Bilirubin und Ketonkörper ^[2].

Urinsediment

Das Urinsediment entsteht nach erfolgter Abzentrifugation fester Bestandteile des Urins. Dieses kann dann mikroskopisch bewertet werden. Dabei dient das Urinsediment dem Nachweis von Urinzylindern, Epithelzellen, Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien und Kristallen. Besonders hilfreich erscheint das Urinsediment bei der Diagnostik eines Karzinoms der Harnblase, weil eine sog. Mikrohämaturie nachgewiesen und beurteilt werden kann. Als Mikrohämaturie bezeichnet per Definition den Nachweis von > 4 Erythrozyten/ μl bei makroskopisch unauffälligem Urin ^[2].

Erythrozyten

Im Standardsediment sind nicht mehr als 4 Erythrozyten/ μl . Erythrozyten kommen vermehrt bei Blutungen innerhalb der ableitenden Harnwege und auch bei Glomerulonephritiden vor.

Zylinder

Durch ihre Entstehung im tubulären System sind Zylinder beweisend für den renalen Ursprung (z.B. Leukozyten-, Erythrozytenzylinder)

Leukozyten

>4 Erythrozyten/ μl im Urin sind pathologisch. Meist treten Leukozytenvermehrungen bei entzündlichen Vorgängen, insbesondere der ableitenden Harnwege auf.

Tubulusepithelien

Bei renalen Pathologien kommt es zu einer generellen Vermehrung von Tubulusepithelien.

Kristalle/Salze

Bei Nephrolithiasis kann die laborchemische Bestimmung Erkenntnisse über die Konkremente geben. ^[2]

Mikrohämaturie

Blutbeimengungen im Urin, die mikroskopisch nachweisbar sind, werden als Mikrohämaturie bezeichnet und treten oft als erstes Symptom maligner Blasenerkrankungen auf ^[40, 41].

Über die Visualisierung intakter Erythrozyten bei der mikroskopischen Untersuchung des Urinsediments kann eine Hämaturie von anderen Erkrankungen unterschieden werden. Über die mikroskopische Untersuchung können auch Erythrozytenverbände oder

dysmorphe Erythrozyten nachgewiesen werden. So kann die Hämaturie glomeruläre, renale (d.h. nicht-glomeruläre) und urologische Ätiologien besitzen. Hämaturie kann weiter verursacht sein durch metabolische Störungen, sowie andere Faktoren wie Trauma, induziert beispielsweise durch Trauma (d.h. Kontaktsport, Joggen, Katheter), Medikamente (z.B. NSAIDs, Heparin, Warfarin, Cyclophosphamid) oder auch durch die Menstruation ^[47].

1.5.2. Bildgebende Diagnostik

Ultraschall

Die Sonographie gehört im Rahmen einer Primärdiagnostik in der Urologie zur Standarddiagnostik und kann erste Anomalien demaskieren, indem sie einen Harnstau oder einer Raumforderung zeigt ^[48]. Auch papilläre Raumforderungen sind erkennbar.

Zytoskopie

Diagnostisches Mittel der Wahl ist die Zytoskopie. Durch Einführen eines starren oder flexiblen Zytoskopes über die Harnröhre wird die Blaseninnenwand durch Übertragung auf einen Videomonitor dargestellt. Bei positiven Befunden wird in einem zweiten Eingriff unter Narkose die zu beurteilende Stelle biopsiert, bzw. eine TUR-B durchgeführt. So gewinnt der Untersucher Erkenntnis, ob es sich um einen malignen Tumor handelt, und wie tief dieser in die Harnblasenwand proliferiert ist. Mittels orientierender Zystoskopie kann evaluiert werden, welche weiteren Diagnostikverfahren notwendig sind ^[49].

Photodynamische Diagnostik (PDD)

Mittels „Anfärben“ von Tumorzellen mit einem Farbstoff, ermöglicht die PDD die Erkennung maligner Zellen im Rahmen einer Blasenspiegelung bzw. bei der TUR-B. Hexaminolaevulinsäure, ein Derivat der 5-Aminolaevulinsäure (ALA), wird dabei nach Aufnahme in die Tumorzellen in den fluoreszierenden Farbstoff Protoporphyrin IX metabolisiert. Fluoreszenzfarbstoff, der besonders von den Tumorzellen absorbiert wird, markiert Tumorzellen vermehrt und erleichtert so in der Blasenspiegelung die Diagnostik ^[50, 51]. Der Farbstoff wird eine Stunde vor der Spiegelung per Katheter eingebracht. Das Verfahren ermöglicht anschließend via Blaulicht die Erkennung kleinster maligner Läsionen. Weiterhin kann postoperativ beurteilt werden, ob alle entarteten Zellen in toto entfernt wurden. Die PDD bietet dem Untersucher somit größtmögliche Sicherheit zur restlosen Entfernung eines nicht-muskelinvasiven Harnblasentumors ^[39, 52]. Besonders flach wachsende Tumore (Carcinoma in situ) oder kleine Tumore können gut detektiert

werden und somit bietet die PDD einen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Blasenspiegelung ^[39].

Studien von Kausch et al. und Mowatt et al. konnten darstellen, dass die PDD verglichen mit der Weißlichtzystoskopie eine höhere diagnostische Sensitivität bei Karzinomen der Harnblase aufweist (93% zu 65%) ^[39, 52]. Auch bei der Erkennung eines CIS ist eine höhere Sensitivität der PDD gegenüber der herkömmlichen randomisierten Biopsieentnahme erwiesen ^[39, 52]. Dadurch ist eine Reduktion der Rezidivrate bei Blasentumoren in den ersten zwölf Monaten auf weniger als zehn Prozent realisierbar ^[53].

Computertomographie (CT)

Mit der Computertomographie können besonders gut Tumore des oberen Harntraktes dargestellt werden. Mittels der kontrastmittelunterstützten urographischen Phase kann phasenspezifisch die Darstellung des Nierenbeckens und der Harnleiter durchgeführt werden. Darstellbar sind etwa papilläre Tumore, die als Kontrastmittelaussparungen imponieren ^[54, 55]. Die Computertomographie von Thorax und Abdomen stellt insgesamt gemäß Leitlinie die Standarduntersuchung zum Staging des Urothelkarzinoms dar.

Der diagnostische Algorithmus ist ein Zusammenspiel aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Urintests, histopathologischer Analyse sowie der Bildgebung.

Nach Komplettierung der Diagnostik und nach Sichtung eventueller histopathologischer Befunde wird das Harnblasenkarzinom dann präoperativ nach der international gültigen TNM-Klassifikation eingeteilt, die im Nachfolgenden aufgelistet ist. Anschließend ist im interdisziplinären Tumorboard ein Vorgehen zu diskutieren, das auf patientenorientiertem Weg zu einer gemeinschaftlichen Therapieentscheidung führt.

1.5.3. TNM-Klassifikation

Im Folgenden wird die 2016 aktualisierte Version der alten WHO Klassifikation (2004) der Tumore des Uro-Genitalsystems abgebildet:

T/pT Beschreibung des Primärtumors

- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ: "flacher Tumor", d.h. nicht exophytisch, nicht infiltrativ wachsend
- Ta exophytisch, nicht infiltrativ
- T1 Invasion in die Lamina propria
- T2 Tumor infiltriert Muskulatur
 - T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
 - T2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
 - T3a mikroskopisch
 - T3b makroskopisch
- T4 Invasion in Nachbarorgane
 - T4a Prostata, Uterus, Vagina
 - T4b Bauch- oder Beckenwand
- TX Angaben zur Infiltration können nicht gemacht werden

N Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre LK können nicht beurteilt werden
- N0 Kein Anhalt für regionäre LK
- N1 solitäre LK-Metastase (hypogastrisch, obturatorisch, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
- N2 multiple LK-Metastasen (hypogastrisch, obturatorisch, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
- N3 LK-Metastasen entlang der Aa. iliacae communes

M Fernmetastasen

Mx Fernmetastasen nicht beurteilbar

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Quelle TNM-Klassifikation ^[56]

Histologische Varianten des Urothelkarzinoms ^[13, 57]

Invasives Urothelkarzinom

- Nested, einschließlich großzellig nested
- Mikrozystisch
- Mikropapillär
- Lymphoepitheliom-artig
- Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus
- Sakromatoid
- Riesenzellig
- Gering differenziert
 - o Lipid-reich
 - o Klarzellig

Nicht-invasive urotheliale Läsionen

- Urotheliales Carcinoma in situ
- Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)
- Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)
- Papilläre Urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential
- Urotheliales Papillom
- Invertiertes urotheliales Papillom
 - o Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential
 - o Urotheliale Dysplasie

1.6. Therapieoptionen

Im Weiteren soll aufgrund der Fragestellung der vorliegenden Arbeit nur Bezug auf die Therapie von muskelinvasiven Tumoren genommen werden. Hinsichtlich der prä- und postoperativen Keimspektren wird dann anhand der untersuchten Proben detailliert zwischen den beiden Operationstechniken für die Harnableitung, i.e. Neoblase und Ileumconduit unterschieden.

Nach vollständigem Staging und genauer Kenntnis über Art und Ausdehnung des Tumors wird in Anbetracht der TNM Klassifikation und Beachtung internationaler Richtlinien beim Vorliegen eines lokal begrenzten muskelinvasiven Urothelkarzinoms eine Zystektomie erwogen.

Die radikale Zystektomie

Unter der Zystektomie versteht man eine vollständige Entfernung der menschlichen Harnblase. Diese stellt dabei den Goldstandard in der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (pT2G3) dar ^[12].

Bei Männern werden therapeutisch Harnblase, Prostata, sowie die Samenblasen entfernt ^[58]. Bei Frauen werden Teile der vorderen Vaginalwand, des Uterus und ggf. die Adnexe reseziert ^[58].

Zur besseren Prognoseabschätzung von NMIBC existiert ein Punktesystem der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“. Es fußt auf den Auswertungen von 2596 Patientendaten, wobei vorliegende CIS nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden ^[59].

Klassische Indikationen zur Zystektomie stellen der muskelinvasive Blasentumor (>pT2G3), rezidivierende superfizielle high-grade Karzinome (pT1G2, pT1G3), endoskopisch nicht therapierbare Blasentumore sowie palliative Indikationen dar ^[60-62].

Nach erfolgter operativer Entfernung der Harnblase, wird beim Patienten eine geeignete Harnableitung installiert.

Unterteilt werden die Harnableitungen in ^[2, 63]:

1. Kontinente Harnableitung:
 - Darmersatzblase/orthotope Neoblase
 - kontinentes supravasikales Stoma (z.B. Mainz-Pouch I)

2. Inkontinente Harnableitung:

- Ileumconduit
- Kolonconduit
- Ureterokutaneostomie

Weiterhin sind die Sonderformen Blasenaugmentation und Harnleiterersatz zu nennen.

Bei der Wahl des patientenspezifischen Ableitungsverfahrens muss individuell entschieden werden, und der Allgemeinzustand des Patienten mit in die Entscheidung einbezogen werden. Bei möglicher Harnableitung durch Darmsegmente muss die Länge des ausgewählten Darmstückes bedacht werden, um unangenehme Nebenwirkungen durch Kontakt des Urins mit der Darmschleimfläche und der Rückaufnahme in den Organismus zu minimieren.

Im Folgenden werden die beiden Konzepte der Harnableitung, i.e. Neoblase und Ileumconduit unterschieden. Beide Konzepte bilden auch die Diskussionsgrundlage für die Beurteilung der prä- und postoperativen Urindiagnostik im jeweiligen Untersuchungsmedium.

1.7. Operationsvarianten

1.7.1. Konzept Neoblase (orthotoper Blasenersatz)

Beim Behandlungskonzept Neoblase handelt es sich um eine chirurgische Technik, bei der eine künstliche Harnblase aus einem Dünndarmabschnitt geformt wird. Die erzeugte Ersatzblase wird mit der ursprünglichen Harnröhre, sowie beidseits mit dem Ureter verbunden und kommt somit der natürlichen Harnblase in Bezug auf Speicher- und Entleerungsfunktion sehr nahe. Im Falle eines Karzinombefalls der Urethra, entzündlichen Darmerkrankungen oder Vorerkrankungen, die die Verwendung eines größeren Darmabschnittes limitieren, kann diese Operationsvariante nicht zum Einsatz kommen.

Postoperativ ist das Speichervolumen der Neoblase noch eingeschränkt, jedoch ist das System bereits nach kurzer Zeit adaptiert und es kann eine gute Kontinenz tagsüber und auch in der Nacht erreicht werden. Der Musculus sphincter urethrae externus sichert die

Kontinenz, die Blasenentleerung wird über Aktivierung der Bauchpresse eingeleitet. Bei der Behandlungsoption Neoblase benötigt der Mensch keine Hilfsmittel zur Harnableitung, was die Lebensqualität sichert.

Patienten und Indikation

Kontraindikationen für die Herstellung eines Blasenersatzes ähneln denen einer radikalen Zystektomie, die bei Blasenkrebs indiziert ist, da der Ausschluss von Knochen-, Lungen- und Lymphknotenmetastasen und die Operabilität des Patienten von entscheidender Bedeutung sind. Liegen größere Leber-, Nieren- oder Darminsuffizienzen oder eine Inkontinenz aufgrund einer Harnröhren-Rhabdosphinkter-Insuffizienz vor, ist eine alternative Harnableitung erforderlich.

Beim Blasenkarzinom sind das gleichzeitige Vorliegen eines Harnröhrenkarzinoms oder präoperative parakolikuläre Biopsien, die einen Tumor am zukünftigen Anastomosenrand zeigen, eine definitive Kontraindikation.

Der wichtigste Faktor, der über den Erfolg eines Blasenersatzes entscheidet, ist die Compliance der Patienten mit der langfristigen Nachsorge. Eine angemessene körperliche Konstitution, sowie Geschicklichkeit und die geistige Fähigkeit, ihre neue Blase und ihre Funktionsweise zu verstehen, sind erforderlich. Liegen diese Voraussetzungen nicht vor, sollte eine alternative Harnableitung in Betracht gezogen werden. Das postoperative Management dieser Patienten ist sehr wichtig, ebenso bedeutend wie die eigentliche chirurgische Konstruktion, um einen langfristigen Behandlungserfolg zu sichern ^[64].

Techniken

Die Durchführung der orthotopen Neoblasen Rekonstruktionen (ONB) kann sich auf eine der vielen berichteten Techniken stützen. Dazu gehören: Kock, T-Beutel, Studer, Hautmann, Abol Enein, Ghoneim und vescica ileale Padovana. Zu den ONBs, die sich auf verschiedene Darmsegmente stützen, gehören ileokolonische Neoblasen, wie die Mainzer Pouch, sigmoidale Neoblase, wie die Reddy Pouch ^[65, 66].

Zu den wichtigsten Überlegungen, die zu einer Reihe anerkannter Techniken geführt haben, gehören: die Art des verwendeten Darmsegments und die Faltkonstruktion des Reservoirs. Verschiedene Teile des Darms können anderen vorgezogen werden und zu unterschiedlicher Qualität und Funktion führen. Insbesondere das terminale Ileum wird aufgrund seiner Fähigkeit, sich mehr auszudehnen und mehr Volumen zu halten, häufig verwendet. Darüber hinaus kann seine Schleimhaut, sobald sie für die ONB-Rekonstruktion verwendet wird, im Laufe der Zeit verkümmern. Es kommt anschließend

zu abnehmendem Elektrolytaustausch und nachfolgend zu systemischen Stoffwechselstörungen [65, 66].

Die Faltkonstruktion des Reservoirs kann auch auf unterschiedliche Weise ausgeführt werden, um ein kugelförmiges Reservoir zu erreichen. Aufgrund der röhrenförmigen Form des Darms können verschiedene Techniken angewendet werden, um ein Reservoir mit geringerem Wanddruck bei der Dehnung neu zu gestalten und zu schaffen [65, 67].

Darüber hinaus sorgt ein kugelförmiges Reservoir für ein niedriges Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, wodurch das Risiko von Stoffwechselentgleisungen infolge von Elektrolytverschiebungen verringert wird.

Weitere technische Modifikationen im Operationsmechanismus werden aktuell erprobt, nicht nur was die verschiedenen Arten der Faltung der Segmente betrifft, sondern auch die Nutzung verschiedener Segmente, Segmentlängen und chirurgischer Zugangswege [65, 68-70].

Bei allen operativen Techniken besteht immer auch die Gefahr der Entstehung von Sekundärtumoren nach Harnableitung [71].

Die allgemeinen Prinzipien für eine ONB-Rekonstruktion sind durch die verschiedenen Techniken noch immer erhalten. Am Beispiel des Studer-Beutels wird ein Ileum-Segment isoliert und die Darmkontinuität wiederhergestellt. Die Harnleiter werden spatuliert und mit dem Ilealsegment seitlich anastomosiert. Das Reservoir wird in eine kugelförmige Form gebracht, was als Detubularisierung bezeichnet wird. Ein kaudaler Reservoirauslass wird geformt und an die membranöse Harnröhre anastomosiert, wobei der Harnröhrenschließmuskelmechanismus für die Kontinenz erhalten bleibt.

Zystostomiekanüle und Harnleiterstents sollten während des Eingriffs platziert und in situ verweilen [64].

Mit diesem Verfahren soll ein Hohlraumreservoir von bis zu 400-500 mL entstehen [72].

Neben der offenen ONB-Rekonstruktion gibt es auch eine wachsende Zahl von Zentren, die robotergestützte Verfahren für die Konstruktion von Neoblasen durchführen [70, 73].

Diese können analog zur offenen Operationsmethode durchgeführt werden, mit der Möglichkeit, die Neoblase im Körper, d.h. intrakorporal, zu modellieren. Es gelten jedoch die gleichen Prinzipien, wenn eine ähnliche Länge des Darms isoliert, enttubularisiert und angemessen anastomosiert wird. Diese Techniken werden im Laufe der Zeit ständig weiterentwickelt, um die Effizienz zu verbessern, Komplikationen zu reduzieren und vergleichbare onkologische Ergebnisse im Vergleich zur offenen ONB-Rekonstruktion zu erzielen [65, 74, 75].

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten, die sich einer orthotopischen Rekonstruktion unterziehen, treten innerhalb von 90 Tagen nach der Operation Komplikationen auf ^[65, 76]. Nach der ONB-Rekonstruktion können verschiedene spezifische Komplikationen auftreten. Meist handelt es sich dabei um Folgeerscheinungen von Störungen des Darm- und Harntraktes. Auch seltene Komplikationen können die Folge sein, darunter Harnröhrenstrikturen, Neoblasenfisteln und spontane Neoblasenrupturen ^[65, 77]. Darüber hinaus können postoperative Komplikationen vorliegen, die etwa 20% der gemeldeten Komplikationen ausmachen ^[65, 72, 76]. In der mittleren postoperativen Phase sind infektiöse Folgeerscheinungen wie intraabdominale Abszesse oder Harnwegsinfektionen die am häufigsten gemeldeten Folgeerscheinungen. Bei diesen Patienten ist auch mit urogenitalen (Hydronephrose), gastrointestinalen (Ileus) und wundbedingten Komplikationen (Infektion, Dehiszenz) zu rechnen. Weitere andere Komplikationen, etwa Folgen von Blasenkrebsbehandlungen wie einer früheren Strahlentherapie ^[65, 78], können sich postoperativ noch manifestieren.

Die allgemeine Langzeit-Komplikationsrate wurde mit 40,8% beziffert. Mit Gesamtüberlebensraten von 65,5%, 49,8% und 28,3% nach 5, 10 bzw. 20 Jahren ^[77]. Somit stellt das Konzept der Neoblase einen der chirurgischen Eingriffe mit der höchstens Komplikationsrate dar.

1.7.2. Konzept Ileum-Conduit

Seit über 30 Jahren wird das Ileum-Conduit (IC) bei den meisten Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, als "Standard"-Methode zur Harnableitung angesehen. Sie gilt als die klinisch adäquateste, zuverlässigste und kostengünstigste Lösung. Mitte der 1980er Jahre wurde das IC durch die Einführung der orthotopen Ileumneoblase und des kutanen Ileum-Pouch ^[79], als Optionen der Harnableitung erweitert. In den letzten 20 Jahren wurden eine Reihe von chirurgischen Verbesserungen des Blasenkarzinoms schrittweise in die klinische Praxis eingeführt und Blasenkrebspatienten immer öfter im besten Kompromiss zwischen onkologischer Radikalität und postoperativer Lebensqualität therapiert^[80].

Indikation/Kontraindikation

Mit Einführung der kontinenten Varianten in die klinische Praxis kam es zu einem Paradigmenwechsel hinsichtlich der Wahl einer Harnableitung nach einer radikalen Zystektomie. Gegenwärtig deutet nur eine LQ-Studie darauf hin, dass

Blasensubstitutionen einen höheren Wert haben als die IC ^[81]. Bis heute wird jedoch die ONB als erste Option für alle Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, in Betracht gezogen und um diejenigen zu identifizieren, für die eine orthotopische Rekonstruktion möglicherweise nicht die ideale Lösung ist. Auf diese Weise kann das IC in allen Fällen, die für orthotopische Substitutionen ungeeignet sind, als eine attraktive Alternativlösung angesehen werden ^[82].

Eine absolute Kontraindikation für jede Art von kontinenter Harnableitung ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion aufgrund langjähriger Obstruktion oder chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere wenn der Serumkreatininspiegel 150-200 µmol/l übersteigt (Referenzbereich Serumkreatinin Männer 53 – 106 µmol/l, Frauen 44 – 88 µmol/l ^[83]) ^[82]. Schwere Leberfunktionsstörungen stellen eine weitere bekannte Kontraindikation für das ONB dar. Ebenso sollten Patienten mit eingeschränkter Darmfunktion auf eine inkontinente Diversion ausgerichtet sein. Darüber hinaus ist das ONB bei einer Defizienz des analen Schließmuskelmechanismus oder bei der Notwendigkeit einer Urethrektomie kontraindiziert. Eine Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten und die mangelnde manuelle Geschicklichkeit können als relative Kontraindikationen für die Blasenrekonstruktion angesehen werden, da einige Patienten möglicherweise nicht in der Lage sind sich via adäquater Anwendung der Bauchpresse zu entleeren, oder aber bei nächtlichem Aufwachen und bei Bedarf eine selbstintermittierende Katheterisierung durchzuführen. Die Anamnese von Beckenbestrahlung, Harnröhrenstrikturen, neurologischen Erkrankungen und das Ablehnen einer regelmäßigen Nachsorge sind weitere Gründe für die Bevorzugung eines IC gegenüber einer ONB ^[79, 82, 84].

In ausgewählten Fällen berichten Zentren von ähnlichen Komplikationsraten bei älteren Patienten, unabhängig von der Art der Harnableitung ^[84]. Wie jedoch kürzlich in einer Übersicht von Froehner et al. ^[85] gezeigt wurde, ist die IC die Harnableitung der Wahl (>70%) in der täglichen klinischen Praxis für ältere Patienten (>70 Jahre). In der gleichen Situation und noch mehr bei Patienten im Alter von über 75 Jahren mit schweren Komorbiditäten oder mit unheilbarer Krankheit, die eine Zystektomie hauptsächlich zur Symptomkontrolle erfordert, konkurriert die IC mit der kutanen Ureterostomie, wodurch sowohl die chirurgische Trauma- als auch die Komplikationsrate gesenkt werden ^[82].

Obwohl die ONB bei weiblichen Patienten erfolgreich durchgeführt wurde ^[86], bleibt das IC derzeit die häufigste Harnableitung bei Frauen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Blasenkarzinoms und hohe Raten von Harninkontinenz und Hyperkontinenz, über die in einigen Erfahrungen berichtet wird, sowie eine relative Zunahme postoperativer Komplikationen nach einem ONB spielen eine Rolle bei der

Bevorzugung der IC bei der weiblichen, sowie auch bei der männlichen Bevölkerung ^[79, 82].

Techniken

Die Technik des IC, ist eine chirurgisch-operative Variante, die als inkontinente Ersatzplastik der Harnblase aus einem resezierten Darmanteil zum Einsatz kommt. Dieser wird dann mittels Urostoma über die Bauchdecke abgeleitet. Als Indikation gelten z.B. Tumore, die simultan eine Entfernung der Harnröhre erfordern ^[82].

Beim Ileumconduit werden ca. 12-15 cm Dünndarm ausgeschaltet, und die Ureteren werden auf einer Seite einzeln bzw. gemeinsam in den stillgelegten Darmteil eingenäht (Wallace Anastomose). Die Kontinuitätsunterbrechung des Darmes wird operativ neu verknüpft, womit die Stuhlpassage gesichert ist. Der Urin kann nun via Harnleiter, in das operativ angelegte Darmsegment und dann über ein Stoma nach außen abfließen. Ein auf die Haut aufgeklebtes Beutelsystem sammelt nun den Urin. Der Beutel wird vom Patienten intervallweise geleert.

Besonders vorteilig erscheint in diesem Zusammenhang die geringere operative Belastung der Patienten, sodass diese Form oft bei Menschen in höherem Alter, oder ggf. reduziertem Allgemeinzustand indiziert ist.

Die erste Beschreibung der IC-Harnableitung im Jahr 1935 wird auf Seiffert zurückgeführt. In der Folge wurde die Technik jedoch in den 1950er Jahren von Bricker verfeinert und popularisiert ^[87]. Weitere chirurgische Varianten, die hauptsächlich das ileoureterale Implantat betreffen und von Wallace ^[88], Le Duc et al. ^[89], Saudin und Pettersson ^[90] sowie Taguchi (siehe Lee et al. ^[91]) eingeführt wurden, änderten die ursprüngliche Technik nicht wesentlich ab. Sie blieb die Referenzmethode für die Harnableitung, mit der alle anderen Arten von post-Zystektomie chirurgischen Lösungen verglichen und beurteilt wurden ^[82].

Einerseits wurde festgestellt, dass die relativ einfache Operationstechnik und die geringe Rate an inhärenten postoperativen Komplikationen die wichtigsten Qualifizierungspunkte der IC darstellen. Andererseits sind ein sichtbares Stoma, die Notwendigkeit einer lebenslangen Stomaversorgung und die damit verbundenen Einschränkungen in Bezug auf soziale Beziehungen, Lebensstil und Freizeitaktivitäten anerkannte Nachteile dieses Verfahrens ^[79]. Ob es sich bei der IC tatsächlich um eine einfach durchzuführende Intervention mit insgesamt begrenzten postoperativen Komplikationen handelt, bleibt eine diskutable These. Die funktionellen Langzeitergebnisse sind insgesamt noch von den Erwartungen an ein, als ideal zu bezeichnenden Verfahrens, entfernt ^[92], und das Vorhandensein eines sichtbaren oder nicht funktionierenden Stomas könnte mit lang anhaltenden Ängsten und Depressionen

einhergehen. Tatsache ist, dass die Verbreitung der IC-Ableitung und ihre Akzeptanz in sozial fortgeschrittenen Ländern nach wie vor uneinheitlich ist.

Nach einem kürzlich erschienenen Bericht des Projekts von *Urologic Diseases in America* ^[93] unterzogen sich von 27 494 Patienten, die zwischen 2001 und 2005 aus der landesweiten stationären Stichprobe in die Risikokommission eingewiesen wurden, 4539 (16,5%) zu einer kontinentalen Harnableitung und 22 955 (83,5%) zu einer IC. Interessant ist, dass in einigen US-Zentren in den letzten Jahren ein signifikanter Trend zu einer liberaleren Nutzung der IC festgestellt wurde. Der monoinstitutionelle Bericht von Lowrance et al. ^[94] zeigte, dass die OBS 47% aller Urinableitungen im Jahr 2000 ausmachte und nur 21% im Jahr 2005. Ebenso zeigte die jüngste Studie von Manoharan et al. ^[95], dass von allen Patienten (mittleres Alter: 69 Jahre), die zwischen 1992 und 2007 in einer urologischen Abteilung in Miami, Florida, einer Zystektomie unterzogen wurden, 56% eine IC und 41% eine ONB erhielten. Der Trend ist in vielen europäischen Zentren ähnlich. In einer Studie des schwedischen Blasenkrebsregisters wurde registriert, dass >90% aller Patienten mit neu diagnostiziertem Blasenkrebs zwischen 1997 und 2003 mittels Zystektomie behandelt wurden. Dabei erfolgte die etablierte Harnableitung in 64% bzw. 36% der Fälle, IC vs. ONB ^[96]. Ebenso zeigte die deutsche bevölkerungsbezogene Studie von Bader et al. ^[97], dass das IC in bis zu 64% der Fälle nach der Zystektomie ausgewählt wurde. Auch eine 2008 von der Französischen Gesellschaft für Urologie veröffentlichte nationale Umfrage bestätigte das IC als die häufigste nach Zystektomie installierte Harnableitung (84%) ^[82, 98].

Dieses Szenario scheint im Kontrast zur Meinung einiger Referenzzentren zu stehen, in denen im gleichen Zeitraum ein viel höherer Prozentsatz der Patienten eine ONB notiert (Ulm, 66%; Bern, 54%; Mansoura, 39% ^[99]). Es zeigt sich deutlich, dass kontinente Rekonstruktionen häufiger in akademischen Abteilungen/*high volume* Zentren als in Bezirkskrankenhäusern durchgeführt werden, was einen erheblichen Einfluss auf die Wahl der chirurgischen Lösung nach der Zystektomie zeigt ^[82].

Der 2007 von den Mitgliedern der Consensus Conference on Bladder Cancer und der *Société Internationale d'Urologie* veröffentlichte Bericht, darunter >7000 Patienten aus 13 urologischen Abteilungen ^[79], spiegelt wahrscheinlich die aktuelle Verteilung der Häufigkeit von Harnableitungen in Referenzzentren wieder. In diesem Bericht entfielen 47% (30-66%) auf die ONB und 33% (22,6-64%) auf die IC. Dieselbe Studie zeigte, dass in den meisten urologischen Abteilungen nur geringfügig andere chirurgische Lösungen als die IC und ONB verwendet werden: Analdeviation (10%), kontinentale kutane Diversion (8%) und inkontinente kutane Diversion (2%). Bei der Analyse der genannten Studien und unabhängig von den Merkmalen der urologischen Zentren bleibt die IC zweifellos der häufigste Ansatz bei weiblichen Patienten und bei jenen >75 Jahren mit einer weniger günstigen TNM-Klassifikation ^[82].

1.8. Problem: Infektionen

Das Konzept der radikalen Zystektomie mit anschließender Harnableitung ist bis heute die Hauptstütze der chirurgischen Behandlung von muskelinvasiven, sowie nicht muskelinvasiven Hochrisiko-Harnblasenkarzinomen. Die Etablierung einer Harnableitung mit einem Darmsegment birgt das Risiko verschiedener kurz- und langfristiger Komplikationen, einschließlich funktioneller Störungen, Stoffwechselstörungen, Strikturen, hernienbedingter unerwünschter Ereignisse und infektiöser Komplikationen [76, 77, 100]. Insbesondere Harnwegsinfektionen (HWI/UTI) geben Anlass zu großer Sorge, da sie bei 17% der Patienten nach einer radikalen Zystektomie zu einer lebensbedrohlichen Urosepsis führen können [101].

Die in den Darmabschnitten natürlich vorkommenden Mikroorganismen führen zwangsläufig zu einer hochgradig besiedelten Neoblase, die sich deutlich vom mikrobiellen Status in den Harnwegen unterscheidet. Während Urinkulturen nach der Rekonstruktion innerhalb der Harnwege, wie sie nach der Prostatektomie beobachtet werden, meist negativ sind, zeigt die mikrobielle Untersuchung des Urins nach Harnableitung bei 67% der Proben von Patienten mit Neoblasen positive Ergebnisse [102]. Ein hoher Anteil an uropathogenen Bakterien und anaeroben Isolaten ist eine häufige Befundkonstellation. Selbst bei Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe kann eine Bakteriurie in 80% der Proben nachgewiesen werden. Dieser erworbene mikrobielle Gehalt sollte jedoch eher als Besiedlungsprozess, denn als bakterielle Infektion mit systemischer Wirkung betrachtet werden, da Antikörpertiter und das Auftreten symptomatischer Ereignisse nicht mit den positiven Urinbefunden nach Harnableitung korrelieren [103]. Nicht nur der für die Harnableitung verwendete Darmabschnitt, sondern auch die Art der Harnableitung dürfte eine relevante Rolle für die mikrobielle Entwicklung spielen. In der aktuellen Studie ging es vor allem darum, die Veränderungen der Urinanalyse nach Etablierung der orthotopen Neoblase (NB) und des Ileum-Conduits (IC) im Zeitverlauf zu beobachten und Risikofaktoren für das Auftreten von infektiösen Komplikationen zu identifizieren.

2. Fragestellung

Die drei zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit in Bezug auf den natürlichen Verlauf der Urinanalyse nach Harnableitung sind:

- Welche natürliche mikrobielle Veränderung zeigt sich in der Urindiagnostik nach Harnableitung?
- Wie hoch ist die Inzidenz für fieberhafte Harnwegsinfekte nach Harnableitung?
- Was sind Risikofaktoren für fieberhafte Harnwegsinfekte nach Harnableitung?

3. Material und Methoden

3.1. Studienkonzept / Patienten

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie an Patienten mit der Diagnose eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms, behandelt mit einer offenen radikalen Zystektomie an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Insgesamt wurden 429 Patienten, die sich von Januar 2013 bis Juli 2017 einer chirurgischen Behandlung unterzogen, in die abschließende Analyse einbezogen. Je nach Art der Harnableitung wurden zwei Kohorten zum direkten Vergleich gebildet. Bei 185 Patienten wurde die ONB rekonstruiert und bei 244 Patienten ein IC etabliert.

Das Hauptziel der aktuellen Studie war es, die Auswirkungen der Harnableitung auf die regulären Merkmale der Harnanalyse zu untersuchen, die auf bakterielle Infektionen hindeuten. Die Patienten wurden 12 Monate lang nachbeobachtet, und die Daten wurden für drei vordefinierte Zeitpunkte, d.h. vor der Operation, zum Zeitpunkt der Entfernung der Harnleiterschleife und nach 12 Monaten, analysiert. Patienten ohne vollständige Datensätze, adjuvante Behandlung, unregelmäßige oder verlorene Nachsorge wurden nach 12 Monaten von der Endauswertung ausgeschlossen und gingen nicht in die studienrelevante Patientenkohorte ein. Die erweiterte perioperative Antibiotikaprophylaxe bestand bei allen Eingriffen aus einer dreitägigen Medikation mit

Metronidazol 500 mg tid in Kombination mit Cefuroxim 1,5 g bid für 5 Tage (die Abkürzung tid steht für „ter in die“ – dreimal täglich; bid steht für „bis in die“ – zweimal täglich). Es wurde kein zusätzliches Antibiotikum verabreicht, weder zur radiologischen Kontrolle vor der Entfernung der Schiene, noch zur niedrig dosierten Prophylaxe nach der Entlassung. Das Prophylaxeschema für die Zystektomie wurde nach dem Standardprotokoll der Abteilung durchgeführt, da evidenzbasierte Empfehlungen für dieses spezielle urologische Verfahren noch fehlen.

Symptomatische Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie wurden immer vor der Operation behandelt ^[104]. Die Urinproben umfassten sauberen aufgefangene Mittelstrahlurin für die Analyse vor der Operation, Urin aus dem frisch gewechselten Urinbeutel vor der Entfernung der Harnleiterschiene, und für die 12-Monats-Auswertung untersuchten wir sauberen gesammelten Mittelstrahlurin von Patienten mit Neoblase und Proben aus neu gewechselten Urinbeuteln von Patienten mit der IC-Rekonstruktion. Die Entscheidung zur Entfernung der Harnleiterschienung, die während der Operation zum Schutz der Harnleiteranastomose eingesetzt wurden, basierte auf einer röntgenologischen Kontrolle zum Ausschluss einer Extravasates. Dies wurde nach 10 Tagen für die IC-Ableitung und nach 18 Tagen für die ONB durchgeführt. Nach der Schienenentfernung wurden die Patienten am folgenden Tag entlassen.

3.2. Software und Datenbanken

Endnote X9	Thomson Reuters, Carlsbad, CA, USA
Microsoft Excel 2011	Microsoft Corp., Redmont, WA, USA
Microsoft Office 2016	Microsoft Corp., Redmont, WA, USA
PubMed	U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA

3.3. Testparameter

Verschiedene Aspekte der Urinanalyse wurden einer abschließenden Bewertung unterzogen, wobei der Schwerpunkt auf den Parametern lag, die als relevant für die Erkennung von Harnwegsinfektionen angesehen wurden. Die Urinanalyse umfasste bei allen Patienten einen Test mit einem Urinteststreifen, Mikroskop und eine Urinkultur. Alle Urinproben wurden sofort an das Labor geschickt, um diagnostische Fehlmessungen

aufgrund von Lagerungsproblemen zu vermeiden. Bei den Urinteststreifen haben wir die Reaktionen auf Leukozyten-Esterase, Blut und Nitrit ausgewertet, da dies die Parameter mit der höchsten Akkuranz unter den verfügbaren Teststreifenfeldern zum Nachweis von Harnwegsinfektionen sind ^[105-107]. Mikroskopische Untersuchung auf weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Bakterien pro high-power field (400x) wurden berücksichtigt. Der Cut-off für eine positive Urinkultur betrug 10^4 koloniebildende Einheiten pro ml Urin (cfu/ml) und wir akzeptierten bis zu 4 verschiedene Spezies pro Probe. Die Antibiotika-Empfindlichkeitstests wurden nach dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Standard durchgeführt. Das Spektrum der antimikrobiellen multiresistenten Bakterien umfasste Methicillin- resistente Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistente Enterococcus spp. (VRE) und multiresistente gramnegative Bakterien nach der deutschen KRINKO-Klassifikation ^[108].

3.4. Statistische Analyse

In unserer retrospektiven Observationsstudie werten wir die Daten von 185 Patienten mit ONB und 244 Patienten mit IC aus. Alle statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS-Statistik-Software, Version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurden die Daten als kategorische Variablen im Sinne von absoluten Zahlen oder Prozentsätzen dargestellt. Um zwischen unseren erhobenen kategorialen Variablen eine signifikante Assoziation festzustellen, wurde in den Häufigkeitstabellen der exakte Test nach Fisher verwendet, um die Null- und Alternativhypothese zu überprüfen. Für unsere retrospektive Datenanalyse stellt der exakte Fisher Test ein adäquates Testverfahren dar, da dieser keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang stellt und auch bei geringer Anzahl an Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Der exakte Test nach Fisher stellt einen sogenannten konservativen statistischen Test dar, denn die Wahrscheinlichkeit, dass man fälschlicherweise die Alternativhypothese annimmt, ist kleiner als das vorgegebene Signifikanzniveau. Anschließend wurde der einseitige p-Wert für den exakten Test nach Fisher berechnet. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Im Rahmen der weiteren statistischen Aufarbeitung erfolgten multivariate logistische Regressionsanalysen der Daten. Hierbei wurde der Einfluss unabhängiger Variablen als Prädiktoren für die Entwicklung einer postoperativen Harnwegsinfektionen untersucht. Diese unabhängigen Variablen werden in unserer retrospektiven Studie durch folgende

Parameter bzw. potentielle Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen und potentielle infektiöse Komplikationen repräsentiert: Ergebnis des Urinteststreifen, mikroskopische Untersuchungen und klinische Befunde (Hydronephrose). In diesem Zusammenhang wurden Laboruntersuchungen hinsichtlich Blutbild und zusätzlichen Entzündungsparametern (z.B. C-reaktives Protein, Interleukin 6, Procalcitonin) angeschlossen, da ihre Rolle bei systemischen Entzündungen gut dokumentiert ist.

4. Ergebnisse

4.1. Urindiagnostik bei der Operationsmethode Neoblase

Die Kohorte umfasste 185 Patienten nach ONB. Eine vollständige Urinanalyse wurde zu drei Zeitpunkten entsprechend der Nachsorge durchgeführt (Tabelle 2). Obwohl kein klinisches Symptom auf eine Harnwegsinfektion hindeutete, lieferte der Urinstreifentest vor der Operation positive Reaktionen auf Leukozyten-Esterase und zeigte das Vorhandensein von Hämoglobin in 55,1% bzw. 58,4%. Nitrit wurde in nur 8,1% nachgewiesen. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser ersten Probe wurden Leukozyten in 84,8%, Erythrozyten in 91,4% und Bakterien in 30,8% nachgewiesen. Die entsprechende Kulturauswertung wies isolierte pathogene Bakterien in 17,3% auf, wobei 62,5% davon nur als ein Isolat und 37,5% mit polymikrobiellen Ergebnissen hervortraten. Die häufigsten Erreger waren *Enterococcus faecium* (43,8%) und *Escherichia coli* (*E.coli*) (28,1%). Auch hier wurde ein hoher Anteil an kontaminierendem *Staphylococcus epidermidis* in 43,8% der positiven Urinkulturproben gefunden. Für *E. coli* zeigte nur ein Isolat einen multiresistenten Phänotyp.

Bei der zweiten Urinanalyse zeigte der Urinteststreifen eine höhere Rate positiver Reaktionen für Leukozyten-Esterase (80%), Hämoglobin (82,2%) und Nitrit (17,3%) im Vergleich zur ersten Analyse vor der Operation (alle $p < 0,05$). Mikroskopisch wurden weniger Erythrozyten-positive Proben im Vergleich zur Erstbeurteilung entdeckt (83,8% vs. 91,4%; $p = 0,04$). Umgekehrt wurden im Vergleich zum ersten Test signifikant mehr Proben mit Bakterien detektiert (96,8% vs. 30,8%, $p < 0,001$). Hinsichtlich der Detektion von Leukozyten wurde zwischen den ersten beiden Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied beobachtet (85,4% vs. 84,8%; $p > 0,05$). Es wurden deutlich mehr positive Urinkulturen nach der Operation bestätigt (60,5% vs. 17,3%, $p < 0,001$), von denen die meisten im Vergleich zu den Proben vor der Operation (81,3% vs. 37,5%; $p < 0,001$) mehr poly-mikrobielle Ergebnisse aufwiesen. Das mikrobielle Spektrum wurde von *Enterococcus spp.* (35,7%) und *E. coli* (7,1%) dominiert. Postoperativ wurden in 55,4%

der positiven Urinkulturen hautbesiedelnde grampositive Bakterien gefunden. In 8,9 % der Proben wurden auch *Candida spp.* nachgewiesen. Multiresistente Erreger wurden für *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis* nachgewiesen.

Nach zwölf Monaten standen 89 Patienten zur abschließenden Analyse zur Verfügung. Nach Etablierung einer ONB waren alle Urinstreifentests positiv für Leukozyten und Hämoglobin, was im Vergleich zu den Bewertungen vor und nach der Operation statistisch signifikant war (beide $p < 0,001$). Eine positive Reaktion für Nitrit wurde bei 12,4% der Proben beobachtet und war mit den beiden früheren Urinalysen vergleichbar ($p > 0,05$). Bemerkenswert ist, dass die mikroskopische Untersuchung eine ausschließlich vollständig positive Reaktion für Leukozyten (100%), Erythrozyten (100%) und Bakterien (100%) zeigte. Offensichtlich waren die Prozentsätze für diese Parameter signifikant höher als bei den anderen Urinalysen (alle $p < 0,01$), mit Ausnahme postoperativ nachgewiesenen Bakterien, die ebenfalls erheblich hoch waren (100% vs. 96,3%; $p > 0,05$). Die mikrobiologische Untersuchung ergab bei allen Patienten positive Urinkulturen (100%), die bei 69,7% ein poly-mikrobielles Spektrum aufwiesen. Auch hier war dieser Wert deutlich höher als in den früheren Bewertungen (alle $p < 0,01$). Lediglich der hohe Prozentsatz der poly-mikrobiellen Ergebnisse war zwischen den Zeitpunkten nach der Operation und nach zwölf Monaten vergleichbar (81,3% vs. 69,7%; $p > 0,05$). Die häufigsten Erreger waren *E. coli* (16,9%) und *Enterococcus faecalis* (14,6%). In den Urinproben wurden im Vergleich zu den früheren Bewertungen weniger kontaminierende Bakterien einschließlich *Staphylococcus epidermidis* (12,4%) und *Staphylococcus haemolyticus* (2,2%) gefunden (beide $p < 0,01$). Eine antimikrobielle Multiresistenz wurde für *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen.

4.2. Urindiagnostik bei der Operationsmethode Ileum-Conduit

In der vorliegenden Studie wurden 244 Patienten zur abschließenden Analyse eingeschlossen und die biochemischen, mikroskopischen und mikrobiologischen Merkmale von Urinproben, die zu drei definierten Zeitpunkten gewonnen wurden, ausgewertet (Tabelle 1). Alle Patienten waren vor der Operation asymptomatisch. Urinteststreifen zeigten eine positive Reaktion auf Leukozyten-Esterase und Hämoglobin in 60,7% bzw. 63,5%. Ein positives Ergebnis für Nitrit wurde nur bei 11,5% beobachtet. Bei der entsprechenden mikroskopischen Untersuchung wurden bei 84,8% Leukozyten und bei 76,2% Erythrozyten nachgewiesen. In 51,2% der Proben konnten

Bakterien nachgewiesen werden, aber nur in 14,3% des Probenanteils wurden pathogene Bakterien isoliert. Unter den positiven Urinkulturen war in 68,6 % nur ein Erreger isoliert worden, während in 31,4 % mindestens zwei verschiedene Keimspezies gefunden werden konnten. Die häufigsten Erreger waren *Enterococcus faecalis* (51,4%), gefolgt von *E. coli* (31,4%). Für *E. coli* zeigten zwei Isolate (5,7%) einen multiresistenten Phänotyp. Höchstwahrscheinlich aufgrund einer ungenauen Technik zur Bereitstellung von sauberem Zwischenurin beobachteten wir eine hohe Kontaminationsrate mit *Staphylococcus epidermidis* (37,1%). Vor der röntgenologischen Kontrolle zum Ausschluss einer Extravasation an der Stelle der Wallace-Anastomose führten wir erneut eine vollständige Urinanalyse durch. Diesmal zeigten Urinteststreifen eine signifikant höhere Rate positiver Reaktionen für Leukozyten (80,7% und Hämoglobin (84,4%) im Vergleich zur ersten Analyse (beide $p < 0,001$). Das Auftreten von Nitrit wurde in 12,7% der Proben bestätigt, und dies war vergleichbar niedrig wie in der ersten Probe ($p > 0,05$). Mikroskopisch wurde das Vorhandensein von Leukozyten und Erythrozyten in 84% bzw. 82,8% nachgewiesen, was sich statistisch nicht von der ersten Urinanalyse vor der Operation unterschied ($p > 0,05$). Bei den Bakterien konnte jedoch ein deutlicher Anstieg verzeichnet werden. Bei 94,3% der Patienten mit IC-Harnableitung und Ureterschienen wurden Bakterien nachgewiesen ($p < 0,001$). Dies führte zu 52,5% positiven Urinkulturen im Vergleich zu 14,3% in der ersten Probe ($p < 0,001$) und einem hohen Prozentsatz von 67,2% mit poly-mikrobiellen Ergebnissen ($p < 0,001$). Die häufigsten Erreger waren hier *Enterococcus faecium* (33,6%) und *Enterococcus faecalis* (21,1%). Bemerkenswert ist ein beträchtlich hoher Prozentsatz an kontaminierenden Bakterien, einschließlich *Staphylococcus epidermidis* (40,6%) und *Staphylococcus haemolyticus* (20,3%). Multiresistente Bakterien wurden für *E. coli*, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus* bestätigt.

In der 12-monatigen Nachbeobachtungsgruppe waren die Testungen aller Proben positiv für Leukozyten und Erythrozyten, was sich signifikant von den präoperativen Ergebnissen und denen vor der stationären Entlassung nach OP unterschied (beide $p < 0,001$). Auch der Nachweis von Nitrit wurde mit 28,8% häufiger verifiziert, verglichen mit 11,5% und 12,7% bei der ersten und zweiten Urinanalyse (beide $p < 0,01$). Die Patienten, die sich zur regulären Nachuntersuchung vorstellten, waren ohne klinische Anzeichen einer Harnwegsinfektion. Entsprechend den Ergebnissen des Urinteststreifens ergab die mikroskopische Auswertung bei allen Patienten positive Ergebnisse für Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien. Dies stand in signifikant unterschiedlichem Kontrast zu den früheren Urinanalysen (alle $p < 0,05$). Dementsprechend konnten in allen Urinproben Bakterien isoliert werden, im Gegensatz zu den früheren Analysen (beide $p < 0,001$). Ein poly-mikrobielles Spektrum wurde in

56,2% der Proben nachgewiesen, verglichen mit den 31,4% in den Proben vor der Operation ($p < 0,05$). Dieses Verhältnis war vergleichbar mit der zweiten Urinanalyse (56,2% vs. 67,2%; $p > 0,13$). Multiresistenzen wurden bei *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis* beobachtet.

Unterschiede in der Auswirkung der Harnableitung auf die Harnanalyse

Beide Kohorten wurden nach der chirurgischen Behandlung und nach zwölf-monatiger Nachbeobachtung verglichen. Urinalysen wurden bei Patienten mit IC nach zehn Tagen und 18 Tage nach der ONB durchgeführt. In beiden Fällen waren noch Harnleiterschienen zum Schutz der Anastomose in situ. Postoperativ wurde bei der Urinstreifentestung kein Unterschied zwischen Conduit und Neoblase beobachtet (Tabelle 3). Bezüglich positiver Reaktionen für Nitrit (12,7% vs. 17,3%), Leukozyten (80,7% vs. 80%) und Hämoglobin (84,4% vs. 82,2%) lieferten beide Harnableitungen vergleichbare signifikant unterschiedliche Auswirkungen auf die Urinanalyse (alle $p < 0,05$). Dementsprechend konnten keine signifikanten Veränderungen in der mikroskopischen Auswertung beobachtet werden.

Alle Proben waren positiv für Leukozyten (84 % vs. 85,4 %), Erythrozyten (82,8 % vs. 83,8 %) und Bakterien (94,3 % vs. 96,8 %) (alle $p < 0,05$), d.h. fast alle Parameter, die auf eine Harnwegsinfektion hindeuteten, waren positiv ohne klinische Anzeichen einer Infektion. Positive Urinkulturen wurden in mehr als 50% der Fälle nach IC (52,5%) und ONB (60,5%) erhalten ($p > 0,05$). Es wurden jedoch signifikant mehr polymikrobielle Ergebnisse nach der Neoblase (81,3%), als nach dem IC (67,2%) gefunden ($p = 0,018$). Unter den kultivierten Erregern wurden nach IC mehr *Enterococcus spp.* nachgewiesen (54,7%), als mit einer Neoblase (35,7%) ($p = 0,004$).

Demgegenüber wurde nach der ONB mehr *Candida spp.* nachgewiesen (8,9%; $p < 0,001$). Der Urinstreifentest zeigte sich im Follow-up zwölf Monate nach der Operation - unabhängig von der Art der Harnableitung - immer positiv für Leukozyten und Hämoglobin (beide $p > 0,05$; Tabelle 4). Nur signifikant mehr positive Reaktionen für Nitrit wurden beim IC (28,8%) im Vergleich zur ONB (12,4%) gefunden ($p = 0,01$). Dieser Trend war auch für die mikroskopische Untersuchung verantwortlich.

Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien wurden immer nachgewiesen (alle $p > 0,05$). Dementsprechend waren die Urinkulturen für beide Kohorten immer positiv, wobei in mehr als 50% der Proben mindestens zwei Bakterienspezies kultiviert werden konnten. Die am häufigsten identifizierten Erreger waren *E. coli* (27,4% vs. 16,9%) und

Enterococcus spp. Weitere Proben mit *Enterococcus spp.* wurden bei Patienten mit IC (32,9% vs. 16,8%) analysiert ($p = 0,026$). Kontaminierende Bakterien der physiologischen Hautflora waren nach dem IC (34,2%) häufiger als nach der ONB (16,6%) ($p = 0,005$).

Screening auf Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen nach Harnableitung

Die vorliegenden Daten des aktuellen Projekts beschreiben zum einen die Auswirkungen der Harnableitung auf verschiedene Parameter der Urinanalyse, die auf Harnwegsinfektionen hindeuten. Des Weiteren wurde der Datensatz durch univariate und multivariate Analysen aufgearbeitet, um ihren prädiktiven Wert für die Entwicklung von infektiösen Komplikationen nach Harnableitung zu bewerten.

In unserer Population von 429 Patienten, die wegen eines muskelinvasiven Blasenkrebses chirurgisch behandelt wurden, betrug die Prävalenz für eine symptomatische Harnwegsinfektion nach Harnableitung 11,4%. Wie oben erwähnt, gab es keinen auffälligen Unterschied zwischen den Urinanalysen beider Kohorten. Entsprechend unserer Erwartungen schaffte die univariate Analyse es nicht, einen Risikofaktor unter den verschiedenen Parametern des Urinstreifentests, der mikroskopischen Auswertung und der Urinkultur zu identifizieren. Der einzige positive Befund der univariaten Analyse war das Vorliegen einer Hydronephrose im Rahmen der sonographischer Untersuchung ($p = 0,006$).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse bestätigte sich eine Assoziation mit dem Auftreten von infektiösen Komplikationen (OR 4,2; CI 95% 1,525 - 11,569; $p = 0,006$). Die Patienten hatten somit ein vierfach höheres Risiko für dieses unerwünschte Ereignis nach einer Harnableitung als Patienten ohne Anzeichen einer Harntransportstörung.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Harnblasenkarzinom ist weltweit die am zehnt häufigsten diagnostizierte onkologische Erkrankung ^[3]. Die chirurgische Behandlung bei muskelinvasivem und nicht muskelinvasivem Blasenkrebs mit hohem Risiko ist seit jeher eine anspruchsvolle Aufgabe, die mit einer der höchsten Morbiditätsraten im urologischen Bereich der chirurgischen Onkologie einhergeht. Tatsächlich ist sie, mit etwa 25 %, für eine der höchsten Rehospitalisationsraten aller chirurgischen Eingriffe verantwortlich ^[109-111]. Jeder zweite Patient wird innerhalb der ersten 30 Tage statistisch gesehen mindestens eine Komplikation erfahren ^[112, 113]. Statistisch wird einer von vier Patienten innerhalb von 30 Tagen nach seiner Entlassung wegen einer schweren Komplikation wieder ins Krankenhaus eingeliefert ^[114].

In einer bevölkerungsbezogenen Studie unter Verwendung von Medicare-Daten von 1782 Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen, wurde eine Harnwegsinfektion als die häufigste Diagnose bei rehospitalisierten Patienten identifiziert ^[114]. Dieser kritische Verlauf nach der Zystektomie zeigt deutlich die Bedeutung einer regelmäßigen Nachsorge dieser Population, mit Schwerpunkt auf den onkologischen und funktionellen Ergebnissen.

Die Urinanalyse nach Harnableitung und ihre Korrelation mit infektiösen Komplikationen stellt jedoch nach wie vor ein Feld mit vielen Unsicherheiten dar. Die Integration eines Darmsegments, wie sie bei der Harnableitung praktiziert wird, bringt grundlegende Veränderungen der Urinzusammensetzung mit sich, die für eine adäquate Interpretation solcher Proben relevant sind. Dieser Umstand erschwert ein pragmatisches Vorgehen, ob die Urinanalyse eine Antibiotikaphylaxe oder -behandlung rechtfertigt oder als normal einzustufen ist. Die Datenlage hinsichtlich biochemischer und mikrobiologischer Entwicklung von Urinmerkmalen nach Harnableitungen ist bislang unzureichend und die berichteten Ergebnisse in sich heterogen.

Die meisten verfügbaren Daten stammen aus kleineren klinischen Serien, die hauptsächlich das Verhältnis von Bakteriurie und symptomatischer Harnwegsinfektion bei Patienten mit ONB untersuchten. In einer prospektiv kontrollierten Studie von El-Assmy et al. wurden die regelhaften Merkmale des Urins von 100 asymptomatischen Patienten mit ONB charakterisiert ^[115]. Im Vergleich zur Urinprobe gesunder männlicher Probanden ergab die Urinstreifentestung bei den verglichenen Patienten einen höheren mittleren Urin-pH-Wert von 5,6 ($\pm 0,7$) und deutlich höher positive Reaktionen für Blut

(20% vs. 5%), Protein (43% vs. 7,5%) und Leukozyten (24% vs. 7,5%). Diese Daten wurden durch die entsprechende mikroskopische Aufarbeitung gestützt, die eine hohe Inzidenz von Pyurie mit 69% und Hämaturie mit 28% bestätigte. Eine positive Urinkultur wurde in 29% berichtet, wobei *E. coli* der häufigste isolierte Erreger war. Bemerkenswert ist, dass alle analytischen Merkmale, die auf eine Harnwegsinfektion hindeuten, bei abgeleiteten Patienten häufig vorkommen. Suriano et al. berichteten über vergleichbare Ergebnisse in einer kleinen retrospektiven Kohortenstudie mit 40 Patienten mit ONB ^[116].

Bemerkenswerterweise wurde in 118 von 119 Urinproben eine Pyurie festgestellt, und die Leukozytenzahlen zeigten eine inverse Korrelation mit dem Bakterienwachstum, (höchste Leukozytenzahl bei negativer Urinkultur). Bei 57% wurde eine positive Urinkultur beobachtet, und *E. coli* war das am häufigsten vorkommende Uropathogen.

Patienten mit einer höheren bakteriellen Belastung von 10^6 cfu/ml wiesen bei Laboruntersuchungen keine erhöhten Entzündungsparameter auf, die auf eine systemische Infektion hindeuteten. Ergänzend kann anhand dieser Datenanalyse bestätigt werden, dass Pyurie und positive Urinkulturen bei asymptomatischen Patienten mit ONB regelhaft vorkommen.

Prinzipiell ist es das Ziel, die Patienten in der Nachsorge zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Infektion haben, die dann potentiell in eine lebensbedrohliche Urosepsis fortschreiten könnte. Während einige Studien über die höchsten Rehospitalisationsraten von 67,4% nach einer radikalen Zystektomie innerhalb der ersten 2 Wochen berichten ^[114], beobachten andere einen steigenden Trend der kumulativen Rate an symptomatischer Harnwegsinfektionen, die mit einer 43%igen Wahrscheinlichkeit einen ersten Fall entwickeln ^[117]. In der letztgenannten Studie wurde eine Prävalenz von 36% für neu auftretende symptomatische Harnwegsinfektionen innerhalb der ersten drei Monate festgestellt. Interessanterweise wurden ähnliche Beobachtungen für septische Konstellationen beobachtet, wobei nur 39% der Patienten mit einer septischen Komplikation Anzeichen einer Bakteriurie oder symptomatischer Harnwegsinfektion zeigten.

Die Studie von Werntz et al. mit kumulativ 84 Patienten, die sich einer Zystektomie und Harnableitung in Form einer Neoblase oder eines katheterisierbaren Pouches unterzogen, zeigte ein Zeitintervall von im Median 19 Tagen bis zum Auftreten einer Harnwegsinfektion, und in 32% der Fälle war der am häufigsten isolierte Erreger *Enterococcus faecalis* ^[101]. Der präventive Ansatz zur Verhinderung infektiöser Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach der Operation bestand in einer niedrig dosierten Antibiotikaprophylaxe, welcher eine relative Risikoreduktion von 60% bzw.

86% für Harnwegserkrankungen und Urosepsis erreichte. Wie bereits erwähnt, sind Pyurie und positive Urinkulturen bei Patienten mit Harnableitung regelhafte Befunde, weshalb eine Stratifizierung von Patienten allein auf der Grundlage der Urinanalyse zur Risikoabschätzung ein unwirksamer Ansatz zu sein scheint. Das Screening auf Risikofaktoren lieferte meist keine eindeutigen Ergebnisse. Die multivariate Analyse, die in einer multizentrischen Datenbank mit 2303 Zystektomie-Patienten durchgeführt wurde, identifizierte verschiedene Risikofaktoren, welche eine Assoziation mit postoperativen Komplikationen zu haben schienen. Bei diesen Risikofaktoren handelte es sich um das Patientenalter, weibliches Geschlecht, Score der American Society of Anaesthesiology (ASA), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), niedriger Serumalbuminspiegel, verlängerte Operationszeit (> 6 Stunden) und präoperative Ereignisse wie Sepsis, Strahlentherapie und Transfusionen ^[112].

Im Kontrast hierzu konnte in der kleineren monozentrischen Studie von Mano et al. die Korrelation zwischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, intermittierende Katheterisierung, Art des Darmsegments und der perioperativen Chemotherapie und der Rate symptomatischer HWI nicht bestätigt werden ^[117]. Die retrospektive Studie mit 236 Patienten mit ONB von Kim et al. zeigte ein fast sechsmal höheres Risiko für eine symptomatische Harnwegsinfektion bei Vorliegen einer Harnleiterstriktur und beobachtete ein signifikant höheres Restharnvolumen bei den Patienten mit einer infektiösen Komplikation als bei asymptomatischen Patienten (212,0 ml vs. 90,5 ml) ^[118]. Bei der Durchführung videourodynamischer Studien schlossen sie eine Rolle des vesiko-ureteralen Refluxes aus. Ihre Ergebnisse unterstützen unsere Feststellung dahingehend, dass eine relevante Harntransportstörung offenbar schwerwiegende Auswirkungen auf die postoperative Entwicklung der Harnwegsinfektion hat.

5.2. Bedeutung der Studie und der Ergebnisse

Unserer Kenntnis nach ist unsere Studie die erste, die den natürlichen Verlauf der Urinanalyse bei Patienten, die entweder mit IC oder ONB abgeleitet wurden, über einen Zeitraum von zwölf Monaten beschreibt und vergleicht. Alle Standard-Urinparameter, die auf Harnwegsinfektionen hindeuten, zeigen eine überaus hohe Prävalenz von positiven Testereignissen ohne jegliche klinische Manifestation. Unabhängig von der Art der Harnableitung ändert sich die Urinzusammensetzung als Reaktion auf das integrierte Ileumsegment schnell und beständig. Bereits zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt zeigt sich die Urinkultur, als Goldstandard der Urinanalyse, bei mindestens jedem

zweiten Patienten positiv. In unserer Studienpopulation konnte in beiden Kohorten nach zwölf Monaten stets ein positiver Nachweis auf Bakterien erbracht werden.

Hinsichtlich des mikrobiellen Spektrums beobachteten wir mehrteilig *Enterococcus spp.* als Uropathogene und Bakterien der Hautflora in der IC-Kohorte. Die Identifizierung von mindestens zwei verschiedenen Bakterienspezies ist ein regelhafter Befund nach der Harnableitung in Form der ONB, der bei Patienten innerhalb von drei Wochen sogar bis auf 81,3% ansteigt. Der Einfluss von hygienischen Faktoren und das Vorhandensein von Schienen, Kathetern und Urinbeuteln im postoperativen Verlauf müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Übereinstimmend mit bereits publizierten Daten zeigen unsere Ergebnisse, dass es einer sorgfältigen Interpretation des Urins nach Harnableitung bedarf, um einen unnötigen Über- und Missbrauch der Antibiotikabehandlung zu verhindern. Pyurie und Bakteriurie scheinen sich physiologisch zu entwickeln, weshalb ein zurückhaltender Antibiotikaeinsatz sinnvoll erscheint. Dies ist angesichts des alarmierenden Problems der zunehmenden (Multi-)Resistenzlage gegen antimikrobielle Mittel in der klinischen Praxis von größter Bedeutung. Bei der Urinanalyse von Patienten, deren Urin abgeleitet wird, müssen die Urinbefunde und das klinische Profil der Patienten immer korreliert werden und in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Eine isolierte Betrachtung der Urinanalyse erscheint in diesem Kontext nicht zielführend zu sein, vor allem bei der Risikostratifizierung von Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko.

Wie bereits erwähnt, gehören Zystektomie-Patienten zu den Patienten mit der höchsten Morbidität, und Harnwegsinfektionen sind einer der Hauptgründe für eine erneute Hospitalisation. Vor diesem Hintergrund ist die Identifizierung von Risikofaktoren entscheidend, um wirksame präventive Aktionspläne für die klinische Praxis zu generieren.

Das Auftreten einer symptomatischen Harnwegsinfektion scheint aufgrund unserer Datenlage stark mit einer Harntransportstörung, wie sie bei Patienten mit Hydronephrose auftritt, assoziiert zu sein. Diesen Patienten sollte im Rahmen der Nachsorge die besondere Aufmerksamkeit gelten. Der Benefit für eine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe nach einer Zystektomie für alle Patienten oder nur für Risikopatienten scheint bislang ungeklärt. Bemerkenswert ist, dass in unserer Einrichtung nach der Entlassung keine Antibiotika-Prophylaxe etabliert ist und unsere Infektionsrate mit 11,4% dennoch zu den Niedrigsten in der Literatur gehört.

Zu den Limitierungen unserer aktuellen Studie gehört ihr retrospektives, monozentrisches Design mit den damit verbundenen Einschränkungen. Ein

prospektives Design mit langfristiger Nachbeobachtung der Patientenkohorte würde uns zusätzliche Informationen über den Urinstatus hinaus geben und könnte neue Erkenntnisse liefern. Auch eine zentrumsübergreifende Auswertung wäre im Hinblick auf eine Festigung unserer These überaus hilfreich.

Weiterhin haben wir uns ausschließlich auf die biochemischen, mikroskopischen und mikrobiologischen Veränderungen der Harnanalyse nach Harnableitung konzentriert. Die klinisch- pathologischen Merkmale der Studienpopulation wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten oder die Klassifizierung von Tumoren, Lymphknotenstatus und Metastasen (TNM) wurden nicht bewertet, da dies nicht Ziel unserer Fragestellung war. Dennoch wäre es interessant zu untersuchen, ob es interindividuelle Unterschiede gibt, die sich auf Alter, Geschlecht und insbesondere Komorbiditäten oder die TNM-Klassifikation des Tumors einer Kohorte zurückführen lassen. Die Untersuchung der onkologischen Parameter von Patienten mit Blasenkrebs war allerdings nicht Inhalt der Fragestellung.

5.3. Schlussfolgerung für die Klinik

Insgesamt legt unsere Studie den Schwerpunkt auf die kurz- und mittelfristig auftretenden Veränderungen von Urinproben nach einer Harnableitung. Pyurie und polymikrobielle Urinkulturen sind regelhafte Befunde. Daher sind diese Parameter alleinig nicht zuverlässig für die Identifizierung von Patienten mit einem höheren Risiko für infektiöse Komplikationen. Eine antibiotische Behandlung ist daher anhand dieser Parameter nicht zu rechtfertigen. Klinische Anzeichen von Harntransportstörungen erfordern hingegen besondere Aufmerksamkeit, da sie stark mit symptomatischen Harnwegsinfektionen assoziiert sind ^[119].

6. Zusammenfassung und Ausblick

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der Harnableitung auf die regelhaften Merkmale der Harnanalyse, die auf Harnwegsinfektionen hindeuten, zu bewerten und nach Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen zu suchen.

Dazu haben wir von Januar 2013 bis Juli 2017 an unserem Institut eine retrospektive, Studie mit 429 Patienten durchgeführt, die mit einer offenen radikalen Zystektomie behandelt wurden. Die ONB wurde bei 185 Patienten rekonstruiert und das IC bei 244

Patienten etabliert. Die Patienten wurden zwölf Monate lang nachbeobachtet, und die Daten der vollständigen Urinanalyse (Urinteststreifen, Mikroskopie, Urinkultur) wurden im weiteren follow up zu drei vordefinierten Zeitpunkten analysiert ^[119].

Zusammenfassend sahen wir bei den durchgeführten Urintestungen zwei Wochen nach der Operation positive Reaktionen auf Leukozyten-Esterase und Hämoglobin in 80,7% und 80% nach IC und ONB. Jeder Patient war zwölf Monate nach dem Eingriff positiv für diese Parameter. Entsprechend wurden bei der mikroskopischen Untersuchung nach der IC- und ONB-Rekonstruktion Leukozyten (84% vs. 85,4%), Erythrozyten (82,8% vs. 83,8%) und Bakterien (94,3% vs. 96,8%) nachgewiesen. Nach zwölf Monaten waren alle Parameter unabhängig von der Art der Harnableitung positiv. Positive Urinkulturen wurden in mehr als 50% der Fälle nach IC (52,5%) und ONB (60,5%) erhalten ($p > 0,05$). Allerdings wurden nach ONB (81,3%) signifikant mehr poly-mikrobielle Ergebnisse gefunden als nach IC (67,2%) ($p = 0,018$). Die am häufigsten identifizierten Erreger waren *E. coli* (IC vs. ONB: 27,4% vs. 16,9%) und *Enterococcus spp.* Weitere Proben mit *Enterococcus spp.* wurden bei Patienten mit IC (32,9% vs. 16,8%) identifiziert ($p = 0,026$). Kontaminierende Bakterien der physiologischen Hautflora waren nach IC (34,2%) häufiger als nach ONB (16,6%) ($p = 0,005$). Beim Screening auf Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen zeigte sich in der univarianten Analyse einzig eine positive Korrelation für das Vorliegen einer Hydronephrose ($p = 0,006$). In der multivariaten logistischen Regression war dieser Faktor statistisch mit dem Auftreten von infektiösen Komplikationen assoziiert (OR 4,2; CI 95% 1,525 - 11,569; $p = 0,006$).

Letztendlich zeigen die Parameter, die grundsätzlich auf Harnwegsinfektionen hindeuten, dass sie bei der Interpretation der Urinanalyse bei Patienten mit Harnableitung besonders interpretiert werden müssen. Eine Harntransportstörung ist ein Risikofaktor, der für infektiöse Komplikationen nach Harnableitung verantwortlich ist. Die einfache Tatsache eines positiven Urinergebnisses rechtfertigt noch keine antimikrobielle Behandlung.

7. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
AUA	amerikanischen Gesellschaft für Urologie
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
ml	Milliliter
mg	Milligramm
g	Gramm
kg	Kilogramm
µl	Mikroliter
OR	odds ratio
CI	confidence interval
p	p-Wert
IC	Ileum-Conduit
NB	Neoblase
TNM	Tumor Klassifikation
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
cfu/ml	colony-forming unit/milliliter
WHO	World Health Organisation
OP	Operation
CIS	carcinoma in situ
PDD	Photodynamische Diagnostik
UTI	Urinary Tract Infection (Harnwegsinfektion)
HWI	Harnwegsinfektion
HPF	high power field
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
SPSS	IBM Software Programm Statistics
tid	Dosierung 3-mal täglich
bid	Dosierung 2-mal täglich
E. coli	Escherichia coli
Enterococcus spp.	Enterococcus species
Candida spp.	Candida species
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
S. aureus	Staphylococcus aureus
Corynebacterium spp.	Corynebacterium species

MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MIBC	muskelinvasive Urothelkarzinom
NMIBC	nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom
ONB	orthotopic neo-bladder

8. Abbildungsverzeichnis

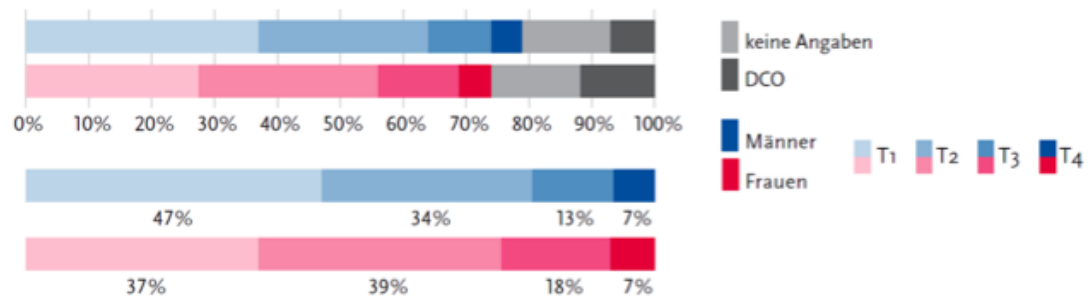


Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Verteilung der T-Klassifikation der Harnblasenkarzinome bei Erstdiagnose

9. Tabellenverzeichnis

Parameters; IC (n=244)	before surgery ^a	at dismissal ^b	12 mo ^c (n=73)	<i>p</i> value ^{a-b}	<i>p</i> value ^{a-c}	<i>p</i> value ^{b-c}
Dipstick						
Nitrite; <i>N</i> (%)						
Positive	28 (11.5)	31 (12.7)	21 (28.8)	1.0	0.001	0.002
Negative	215 (88.1)	213 (87.3)	52 (71.2)			
Leukocytes; <i>N</i> (%)						
Positive	148 (60.7)	197 (80.7)	73 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	96 (28.3)	47 (19.3)	0			
Haemoglobin; <i>N</i> (%)						
Positive	155 (63.5)	206 (84.4)	73 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	89 (36.5)	38 (15.6)	0			
Microscopy						
Leukocytes; <i>N</i> (%)						
< 10	63 (25.8)	92 (37.7)	11 (15.1)	0.901	< 0.001	< 0.001
< 20	19 (7.8)	40 (16.4)	7 (9.6)			
> 20	125 (51.2)	73 (29.9)	55 (75.3)			
Negative	37 (15.2)	39 (16.0)	0			
Erythrocytes; <i>N</i> (%)						
Positive	186 (76.2)	202 (82.8)	73 (100)	0.092	< 0.001	< 0.001
Negative	58 (23.8)	42 (17.2)	0			
Bacteria; <i>N</i> (%)						
Positive	125 (51.2)	230 (94.3)	73 (100)	< 0.001	< 0.001	0.046
Negative	119 (48.8)	14 (5.7)	0			
Urine culture						
Positive	35 (14.3)	128 (52.5)	73 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	209 (85.7)	116 (47.5)	0			
Mono	24 (68.6)	42 (32.8)	32 (43.8)	< 0.001	0.023	0.13
Poly	11 (31.4)	86 (67.2)	41 (56.2)			

Microbial spectrum						
<i>Escherichia coli</i>	11 (31.4)	5 (3.9)	20	< 0.001	0.057	< 0.001
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (51.4)	27 (21.1)	(27.4)	0.849	0.022	0.003
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (5.7)	43 (33.6)	13	-	-	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1 (2.9)	2 (1.6)	(17.8)	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (5.7)	2 (1.6)	11	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	1 (2.9)	1 (0.8)	(15.1)	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (8.6)	6 (4.7)	6 (8.2)	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	2 (2.7)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (11.4)	4 (3.1)	2 (2.7)	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (5.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	1 (0.8)	1 (1.4)	-	-	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	3 (2.3)	2 (2.7)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13 (37.1)	52 (40.6)	-	0.012	0.831	< 0.001
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	26 (20.3)	1 (1.4)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1 (0.8)	-			
			25			
			(34.2)			
			-			
			-			
AMR				-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2 (5.7)	2 (1.6)	3 (4.1)			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	1 (1.4)			
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1 (0.8)	1 (1.4)			
MRSA	-	1 (0.8)	-			

Tab.1: Development of urinalysis after ileal conduit

IC= ileal conduit; a= prior to surgery; b= 10 days after surgery; c= 12-months follow-up;
MRSA= multi-resistant *Staphylococcus aureus*. Bold values indicate statistical
significant *p* values (*p*<0.05)

Parameters; NB (n=185)	before surgery ^a	at dismissal ^b	12 mo ^c (n=89)	p value ^{a-b}	p value ^{a-c}	p value ^{b-c}
Dipstick						
Nitrite; N (%)						
Positive	15 (8.1)	32 (17.3)	11 (12.4)	0.012	0.276	0.376
Negative	170 (91.9)	153 (82.7)	78 (87.6)			
Leukocytes; N (%)						
Positive	102 (55.1)	148 (80.0)	89 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	83 (44.9)	37 (20.0)	0			
Haemoglobin; N (%)						
Positive	108 (58.4)	152 (82.2)	89 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	77 (41.6)	33 (17.8)	0			
Microscopy						
Leukocytes; N (%)						
< 10	65 (35.1)	52 (28.1)	16 (18.0)	1.000	< 0.001	< 0.001
< 20	16 (8.6)	30 (16.2)	8 (9.0)			
> 20	76 (41.1)	76 (41.1)	65 (73.0)			
Negative	28 (15.1)	27 (14.6)	0			
Erythrocytes; N (%)						
Positive	169 (91.4)	155 (83.8)	89 (100)	0.04	0.002	< 0.001
Negative	16 (8.6)	30 (16.2)	0			
Bacteria; N (%)						
Positive	57 (30.8)	179 (96.8)	89 (100)	< 0.001	< 0.001	0.086
Negative	128 (69.2)	6 (3.2)	0			
Urine culture						
Positive	32 (17.3)	112 (60.5)	89 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Negative	153 (82.7)	73 (39.5)	0			
Mono	20 (62.5)	21 (18.8)	27 (30.3)	< 0.001	0.003	0.067
Poly	12 (37.5)	91 (81.3)	62 (69.7)			
Microbial spectrum						
<i>Escherichia coli</i>	9 (28.1)	8 (7.1)	15 (16.9)	0.003	0.199	0.044
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (18.8)	25 (22.3)	13 (14.6)	0.008	< 0.001	0.004
<i>Enterococcus faecium</i>	14 (43.8)	15 (13.4)	2 (2.2)			
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	2 (1.8)	5 (5.6)	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3.1)	1 (0.9)	-	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	-	1 (0.9)	1 (1.1)	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	4 (3.6)	4 (4.5)	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	1 (3.1)	3 (2.7)	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	6 (5.4)	4 (4.5)	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3.1)	-	2 (2.2)	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	2 (1.8)	-	-	-	-
<i>Stentrophomonas maltophilia</i>	-	1 (0.9)	1 (1.1)	-	-	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14 (43.8)	42 (37.5)	11 (12.4)	0.316	0.002	< 0.001
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	19 (17.0)	2 (2.2)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1 (0.9)	-			
<i>Candida spp.</i>	-	10 (8.9)	4 (4.5)	-	-	-

AMR				-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	1 (3.1)	2 (1.8)	3 (3.4)			
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	1 (0.9)	1 (1.1)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	1 (1.1)			
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1 (0.9)	-			
MRSA	-	-	-			

Tab.2: Development of urinalysis after orthotopic ileal neobladder

NB= orthotopic ileal neobladder; a= prior to surgery; b= 18 days after surgery; c= 12-months follow-up; MRSA= multi-resistant *Staphylococcus aureus*. Bold values indicate statistical significant *p* values (*p*<0.05)

Parameters	IC after surgery (n=244)	NB after surgery (n=185)	p value
Dipstick			
Nitrite; N (%)			
Positive	31 (12.7)	32 (17.3)	0.215
Negative	213 (87.3)	153 (82.7)	
Leukocytes; N (%)			
Positive	197 (80.7)	148 (80.0)	0.902
Negative	47 (19.3)	37 (20.0)	
Haemoglobin; N (%)			
Positive	206 (84.4)	152 (82.2)	0.6
Negative	38 (15.6)	33 (17.8)	
Microscopy			
Leukocytes; N (%)			
< 10	92 (37.7)	52 (28.1)	0.787
< 20	40 (16.4)	30 (16.2)	
> 20	73 (29.9)	76 (41.1)	
Negative	39 (16.0)	27 (14.6)	
Erythrocytes; N (%)			
Positive	202 (82.8)	155 (83.8)	0.796
Negative	42 (17.2)	30 (16.2)	
Bacteria; N (%)			
Positive	230 (94.3)	179 (96.8)	0.256
Negative	14 (5.7)	6 (3.2)	
Urine culture			
Positive	128 (52.5)	112 (60.5)	0.097
Negative	116 (47.5)	73 (39.5)	
Mono	42 (32.8)	21 (18.8)	0.018
Poly	86 (67.2)	91 (81.3)	
Microbial spectrum			
<i>Escherichia coli</i>	5 (3.9)	8 (7.1)	0.206
<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (21.1)	25 (22.3)	0.004
<i>Enterococcus faecium</i>	43 (33.6)	15 (13.4)	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2 (1.6)	2 (1.8)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1.6)	1 (0.9)	-
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.8)	1 (0.9)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (4.7)	4 (3.6)	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	3 (2.7)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (3.1)	6 (5.4)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.8)	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0.8)	2 (1.8)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	1 (0.9)	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	3 (2.3)	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	52 (40.6)	42 (37.5)	0.358
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	26 (20.3)	19 (17.0)	

<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.8)	1 (0.9)	< 0.001
<i>Candida spp.</i>	-	10 (8.9)	
AMR			-
<i>Escherichia coli</i>	2 (1.6)	2 (1.8)	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	1 (0.9)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.8)	1 (0.9)	
<i>MRSA</i>	2 (1.6)	-	

Tab. 3: Direct comparison of urinalyses within 2 (IC) or 3 (NB) weeks after urinary diversion

IC= ileal conduit; NB= orthotopic ileal neobladder; MRSA= multi-resistant

Staphylococcus aureus. Bold values indicate statistical significant *p* values (*p*<0.05)

Parameters	IC 12 mo (n=73)	NB 12 mo (n=89)	p value
Dipstick			
Nitrite; N (%)			
Positive	21 (28.8)	11 (12.4)	0.01
Negative	52 (71.2)	78 (87.6)	
Leukocytes; N (%)			
Positive	73 (100)	89 (100)	1.0
Negative	0	0	
Haemoglobin; N (%)			
Positive	73 (100)	89 (100)	1.0
Negative	0	0	
Microscopy			
Leukocytes; N (%)			
< 10	11 (15.1)	16 (18.0)	1.0
< 20	7 (9.6)	8 (9.0)	
> 20	55 (75.3)	65 (73.0)	
Negative	0	0	
Erythrocytes; N (%)			
Positive	73 (100)	89 (100)	1.0
Negative	0	0	
Bacteria; N (%)			
Positive	73 (100)	89 (100)	1.0
Negative	0	0	
Urine culture			
Positive	73 (100)	89 (100)	1.0
Negative	0	0	
Mono	32 (43.8)	27 (30.3)	0.101
Poly	41 (56.2)	62 (69.7)	
Microbial spectrum			
<i>Escherichia coli</i>	20 (27.4)	15 (16.9)	0.126
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (17.8)	13 (14.6)	0.026
<i>Enterococcus faecium</i>	11 (15.1)	2 (2.2)	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (8.2)	5 (5.6)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (2.7)	-	-
<i>Morganella morganii</i>	2 (2.7)	1 (1.1)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.4)	4 (4.5)	-
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.4)	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2.7)	4 (4.5)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	2 (2.2)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1.4)	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	1 (1.1)	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25 (34.2)	11 (12.4)	0.005
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	2 (2.2)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	
<i>Candida spp.</i>	-	4 (4.5)	0.128

AMR			-
<i>Escherichia coli</i>	3 (4.1)	3 (3.4)	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	1 (1.1)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.4)	1 (1.1)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.4)	-	
MRSA	-	-	

Tab. 4: Direct comparison of urinalyses 12 months after urinary diversion

IC= ileal conduit; NB= orthotopic ileal neobladder; Bold values indicate statistical significant *p* values (*p*<0.05)

Univariate/multivariate analysis

Parameters	univariate	multivariate
Dipstick		
Nitrite	0.207	-
Leukocytes	1.0	-
Haemoglobin	1.0	-
Microscopy		
Leukocytes	1.0	-
Erythrocytes	1.0	-
Bacteria	1.0	
Clinical findings		
Hydronephrosis	0.006	<i>p</i>=0.006 (OR 4.2; CI 95% 1.525 – 11.569)

Tab. 5: Risk factors for infectious complications after urinary diversion

10. Literaturverzeichnis

1. München C.G.B.-K.d.U. Funktion der Harnblase. [cited 2020; Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Blasentumorzentrum/de/Harnblasenkarzinom/Funktion-der-Harnblase/index.html>.
2. Keil J.: Thieme Endspurt Klinik; Vol. 3. Auflage. Thieme, S. 7-19, 2020
3. Bray F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre und A. Jemal: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries; CA Cancer J Clin, 68 (6), S. 394-424, 2018
4. Wong M.C.S., F.D.H. Fung, C. Leung, W.W.L. Cheung, W.B. Goggins und C.F. Ng: The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection; Sci Rep, 8 (1), S. 1129, 2018
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland. 2016; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile.
6. Antoni S., J. Ferlay, I. Soerjomataram, A. Znaor, A. Jemal und F. Bray: Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends; Eur Urol, 71 (1), S. 96-108, 2017
7. May M., C. Stief, S. Brookman-May, W. Otto, C. Gilfrich, J. Roigas, M. Zacharias, W.F. Wieland, H.M. Fritsche, F. Hofstadter und M. Burger: Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy; World J Urol, 30 (5), S. 707-713, 2012
8. Institut R.K. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017 [cited 2020; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
9. Burger M., J.W. Catto, G. Dalbagni, H.B. Grossman, H. Herr, P. Karakiewicz, W. Kassouf, L.A. Kiemeny, C. La Vecchia, S. Shariat und Y. Lotan: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer; Eur Urol, 63 (2), S. 234-241, 2013
10. Liedberg F., O. Hagberg, S. Holmang, A. Hosseini Aliabad, G. Jancke, B. Ljungberg, P.U. Malmstrom, H. Aberg und S. Jahnson: Local recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Sweden: a population-based follow-up study; Scand J Urol, 49 (4), S. 290-295, 2015

11. Babjuk M., A. Bohle, M. Burger, O. Capoun, D. Cohen, E.M. Comperat, V. Hernandez, E. Kaasinen, J. Palou, M. Roupret, B.W. van Rhijn, S.F. Shariat, V. Soukup, R.J. Sylvester und R. Zigeuner: EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016; *Eur Urol*, 71 (3), S. 447-461, 2017
12. Stenzl A., N.C. Cowan, M. De Santis, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes und U. European Association of: Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines; *Eur Urol*, 59 (6), S. 1009-1018, 2011
13. Leitlinienprogramm Onkologie S.-L.H., Version 2.0, März 2020. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, Version 2.0, März 2020. 2020 [cited 2020 11.11.20]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
14. Robert Koch Institut u.d.G.d.e.K.i.D.e.V., Krebs in Deutschland. 2015.
15. Freedman N.D., D.T. Silverman, A.R. Hollenbeck, A. Schatzkin und C.C. Abnet: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women; *JAMA*, 306 (7), S. 737-745, 2011
16. Martini T., R. Mayr, M. Lodde, C. Seitz, E. Trenti, E. Comploj, S. Palermo, A. Pycha, C. Mian, M. Zywica, W. Weidner und G. Ludecke: Validation of RiskCheck Bladder Cancer (c), version 5.0 for risk-adapted screening of bladder cancer; *Urol Int*, 91 (2), S. 175-181, 2013
17. Jiang X., J.M. Yuan, P.L. Skipper, S.R. Tannenbaum und M.C. Yu: Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County; *Cancer Res*, 67 (15), S. 7540-7545, 2007
18. Kantor A.F., P. Hartge, R.N. Hoover, A.S. Narayana, J.W. Sullivan und J.F. Fraumeni, Jr.: Urinary tract infection and risk of bladder cancer; *Am J Epidemiol*, 119 (4), S. 510-515, 1984
19. Abol-Enein H.: Infection: is it a cause of bladder cancer?; *Scand J Urol Nephrol Suppl*, (218), S. 79-84, 2008
20. Welk B., A. McIntyre, R. Teasell, P. Potter und E. Loh: Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries; *Spinal Cord*, 51 (7), S. 516-521, 2013
21. Kaufman J.M., B. Fam, S.C. Jacobs, F. Gabilondo, S. Yalla, J.P. Kane und A.B. Rossier: Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients; *J Urol*, 118 (6), S. 967-971, 1977
22. Colt J., M. Friesen, P. Stewart, P. Donguk, A. Johnson, M. Schwenn, M. Karagas, K. Armenti, R. Waddell, C. Verrill, M. Ward, L. Beane Freeman, L. Moore, D.

- Baris und D. Silverman: 0084 A Case-Control Study of Occupational Exposure to Metalworking Fluids and Bladder Cancer Risk among Men; *Occup Environ Med*, 71 Suppl 1 S. A71, 2014
23. Rushton L., S.J. Hutchings, L. Fortunato, C. Young, G.S. Evans, T. Brown, R. Bevan, R. Slack, P. Holmes, S. Bagga, J.W. Cherrie und M. Van Tongeren: Occupational cancer burden in Great Britain; *Br J Cancer*, 107 Suppl 1 S. S3-7, 2012
 24. Tobias Weiß T.B.n. Harnblasenkrebs als Berufskrankheit. 2013; Available from: https://www.ipa-dguv.de/medien/ipa/publikationen/ipa-journale/ipa-journale2013/documents/ipa-journal_1301_am-fall.pdf.
 25. Pelucchi C., C. Galeone, I. Tramacere, V. Bagnardi, E. Negri, F. Islami, L. Scotti, R. Bellocco, G. Corrao, P. Boffetta und C. La Vecchia: Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis; *Ann Oncol*, 23 (6), S. 1586-1593, 2012
 26. Ros M.M., H.B. Bas Bueno-de-Mesquita, F.L. Buchner, K.K. Aben, E. Kampman, L. Egevad, K. Overvad, A. Tjonneland, N. Roswall, F. Clavel-Chapelon, R. Kaaks, J. Chang-Claude, H. Boeing, S. Weikert, A. Trichopoulou, P. Orfanos, G. Stasinopoulou, C. Saieva, V. Krogh, P. Vineis, R. Tumino, A. Mattiello, P.H. Peeters, F.J. van Duijnhoven, E. Lund, I.T. Gram, M.D. Chirlaque, A. Barricarte, L. Rodriguez, E. Molina, C. Gonzalez, M. Dorronsoro, J. Manjer, R. Ehrnstrom, B. Ljungberg, N.E. Allen, A.W. Roddam, K.T. Khaw, N. Wareham, P. Boffetta, N. Slimani, D.S. Michaud, L.A. Kiemeny und E. Riboli: Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC); *Int J Cancer*, 128 (11), S. 2695-2708, 2011
 27. Zhou Y., C. Tian und C. Jia: A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer; *Prev Med*, 55 (1), S. 14-22, 2012
 28. Fernandez M.I., J.F. Lopez, B. Vivaldi und F. Coz: Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure; *J Urol*, 187 (3), S. 856-861, 2012
 29. Gouda I., N. Mokhtar, D. Bilal, T. El-Bolkainy und N.M. El-Bolkainy: Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients; *J Egypt Natl Canc Inst*, 19 (2), S. 158-162, 2007
 30. Berry A., X. Iriart, J. Fillaux und J.F. Magnaval: [Urinary schistosomiasis and cancer]; *Bull Soc Pathol Exot*, 110 (1), S. 68-75, 2017
 31. El-Bolkainy M.N., N.M. Mokhtar, M.A. Ghoneim und M.H. Hussein: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma; *Cancer*, 48 (12), S. 2643-2648, 1981

32. Khafagy M.M., M.N. el-Bolkainy und M.A. Mansour: Carcinoma of the bilharzial urinary bladder. A study of the associated mucosal lesions in 86 cases; *Cancer*, 30 (1), S. 150-159, 1972
33. Nieder A.M., M.P. Porter und M.S. Soloway: Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study; *J Urol*, 180 (5), S. 2005-2009; discussion 2009-2010, 2008
34. Aben K.K., J.A. Witjes, M.P. Schoenberg, C. Hulsbergen-van de Kaa, A.L. Verbeek und L.A. Kiemeny: Familial aggregation of urothelial cell carcinoma; *Int J Cancer*, 98 (2), S. 274-278, 2002
35. Ferlay J., H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers und D.M. Parkin: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008; *Int J Cancer*, 127 (12), S. 2893-2917, 2010
36. MacLennan G.T., Z. Kirkali und L. Cheng: Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms; *Eur Urol*, 51 (4), S. 889-897; discussion 897-888, 2007
37. Epstein J.I., M.B. Amin, V.R. Reuter und F.K. Mostofi: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee; *Am J Surg Pathol*, 22 (12), S. 1435-1448, 1998
38. Sylvester R.J., A. van der Meijden, J.A. Witjes, G. Jakse, N. Nonomura, C. Cheng, A. Torres, R. Watson und K.H. Kurth: High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder; *Urology*, 66 (6 Suppl 1), S. 90-107, 2005
39. Kausch I., M. Sommerauer, F. Montorsi, A. Stenzl, D. Jacqmin, P. Jichlinski, D. Jocham, A. Ziegler und R. Vonthein: Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies; *Eur Urol*, 57 (4), S. 595-606, 2010
40. Ramirez D., A. Gupta, D. Canter, B. Harrow, R.W. Dobbs, V. Kucherov, E. Mueller, N. Streeper, M.A. Uhlman, R.S. Svatek, E.M. Messing und Y. Lotan: Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer; *BJU Int*, 117 (5), S. 783-786, 2016
41. Shephard E.A., S. Stapley, R.D. Neal, P. Rose, F.M. Walter und W.T. Hamilton: Clinical features of bladder cancer in primary care; *Br J Gen Pract*, 62 (602), S. e598-604, 2012
42. Burkholder G.V., L.N. Dotin, W.B. Thomason und P.D. Beach: Unexplained hematuria. How extensive should the evaluation be?; *JAMA*, 210 (9), S. 1729-1733, 1969

43. Yafi F.A., F. Brimo, J. Steinberg, A.G. Aprikian, S. Tanguay und W. Kassouf: Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer; *Urol Oncol*, 33 (2), S. 66 e25-31, 2015
44. Lokeshwar V.B., T. Habuchi, H.B. Grossman, W.M. Murphy, S.H. Hautmann, G.P. Hemstreet, 3rd, A.V. Bono, R.H. Getzenberg, P. Goebell, B.J. Schmitz-Drager, J.A. Schalken, Y. Fradet, M. Marberger, E. Messing und M.J. Droller: Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers; *Urology*, 66 (6 Suppl 1), S. 35-63, 2005
45. Raitanen M.P., R. Aine, E. Rintala, J. Kallio, P. Rajala, H. Juusela, T.L. Tammela und G. FinnBladder: Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis; *Eur Urol*, 41 (3), S. 284-289, 2002
46. Hofmann W.E., Heinz H.; Guder, Walter G.; Ivandic, Miroslav; Scherberich, Jürgen E. : Harnuntersuchungen zur differenzierten Diagnostik einer Proteinurie: Bekanntes und Neues zu Teststreifen und Harnproteinen; *Dtsch Arztebl* 2001, S. A 756-763, 1998
47. Simerville J.A., W.C. Maxted und J.J. Pahira: Urinalysis: a comprehensive review; *Am Fam Physician*, 71 (6), S. 1153-1162, 2005
48. Hilton S. und L.P. Jones: Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract; *Surg Oncol Clin N Am*, 23 (4), S. 863-910, 2014
49. Song J.H., I.R. Francis, J.F. Platt, R.H. Cohan, J. Mohsin, S.J. Kielb, M. Korobkin und J.E. Montie: Bladder tumor detection at virtual cystoscopy; *Radiology*, 218 (1), S. 95-100, 2001
50. Navone N.M., C.F. Polo, A.L. Frisardi, N.E. Andrade und A.M. Battle: Heme biosynthesis in human breast cancer--mimetic "in vitro" studies and some heme enzymic activity levels; *Int J Biochem*, 22 (12), S. 1407-1411, 1990
51. Fukuda H., S. Paredes und A.M. Battle: Tumour-localizing properties of porphyrins. In vivo studies using free and liposome encapsulated aminolevulinic acid; *Comp Biochem Physiol B*, 102 (2), S. 433-436, 1992
52. Mowatt G., J. N'Dow, L. Vale, G. Nabi, C. Boachie, J.A. Cook, C. Fraser, T.R. Griffiths und G. Aberdeen Technology Assessment Review: Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis; *Int J Technol Assess Health Care*, 27 (1), S. 3-10, 2011
53. Burger M., H.B. Grossman, M. Droller, J. Schmidbauer, G. Hermann, O. Dragoescu, E. Ray, Y. Fradet, A. Karl, J.P. Burgues, J.A. Witjes, A. Stenzl, P. Jichlinski und D. Jocham: Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive

- bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data; *Eur Urol*, 64 (5), S. 846-854, 2013
54. Nolte-Ernsting C. und N. Cowan: Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome; *Eur Radiol*, 16 (12), S. 2670-2686, 2006
 55. Van Der Molen A.J., N.C. Cowan, U.G. Mueller-Lisse, C.C. Nolte-Ernsting, S. Takahashi, R.H. Cohan und C.T.U.W.G.o.t.E.S.o.U. Radiology: CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice; *Eur Radiol*, 18 (1), S. 4-17, 2008
 56. Sobin L.H. und C.C. Compton: TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer; *Cancer*, 116 (22), S. 5336-5339, 2010
 57. Moch H., A.L. Cubilla, P.A. Humphrey, V.E. Reuter und T.M. Ulbright: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours; *Eur Urol*, 70 (1), S. 93-105, 2016
 58. Stein J.P. und D.G. Skinner: Surgical atlas. Radical cystectomy; *BJU Int*, 94 (1), S. 197-221, 2004
 59. Sylvester R.J., A.P. van der Meijden, W. Oosterlinck, J.A. Witjes, C. Bouffieux, L. Denis, D.W. Newling und K. Kurth: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials; *Eur Urol*, 49 (3), S. 466-465; discussion 475-467, 2006
 60. Kamat A.M., J.R. Gee, C.P. Dinney, H.B. Grossman, D.A. Swanson, R.E. Millikan, M.A. Detry, T.L. Robinson und L.L. Pisters: The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma; *J Urol*, 175 (3 Pt 1), S. 881-885, 2006
 61. Nagele U., A.G. Anastasiadis, A.S. Merseburger, S. Corvin, J. Hennenlotter, M. Adam, K.D. Sievert, A. Stenzl und M.A. Kuczyk: The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer; *World J Urol*, 25 (4), S. 401-405, 2007
 62. Madersbacher S., W. Hochreiter, F. Burkhard, G.N. Thalmann, H. Danuser, R. Markwalder und U.E. Studer: Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy; *J Clin Oncol*, 21 (4), S. 690-696, 2003
 63. Cody J.D., G. Nabi, N. Dublin, S. McClinton, D.E. Neal, R. Pickard und S.M. Yong: Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy; *Cochrane Database Syst Rev*, (2), S. CD003306, 2012

64. Studer U.E., C. Varol und H. Danuser: Orthotopic ileal neobladder; BJU Int, 93 (1), S. 183-193, 2004
65. Qu L.G. und N. Lawrentschuk: Orthotopic Neobladder Reconstruction: Patient Selection And Perspectives; Res Rep Urol, 11 S. 333-341, 2019
66. Chang D.T. und N. Lawrentschuk: Orthotopic neobladder reconstruction; Urol Ann, 7 (1), S. 1-7, 2015
67. Basford J.R.: The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation; Arch Phys Med Rehabil, 83 (8), S. 1165-1170, 2002
68. Bianchi G., M.C. Sighinolfi, G.M. Pirola und S. Micali: Studer Orthotopic Neobladder: A Modified Surgical Technique; Urology, 88 S. 222-225, 2016
69. Yadav S.S., G. Gangkak, R. Mathur, R.G. Yadav und V. Tomar: Long-term Functional, Urodynamic, and Metabolic Outcome of a Modified Orthotopic Neobladder Created With a Short Ileal Segment: Our 5-year Experience; Urology, 94 S. 167-172, 2016
70. Chopra S., A.L. de Castro Abreu, A.K. Berger, S. Sehgal, I. Gill, M. Aron und M.M. Desai: Evolution of robot-assisted orthotopic ileal neobladder formation: a step-by-step update to the University of Southern California (USC) technique; BJU Int, 119 (1), S. 185-191, 2017
71. Kalble T., I. Hofmann, H. Riedmiller und D. Vergho: Tumor growth in urinary diversion: a multicenter analysis; Eur Urol, 60 (5), S. 1081-1086, 2011
72. Herdman O., K. Ong, L. Johnson und N. Lawrentschuk: Orthotopic bladder substitution (Neobladder): part II: postoperative complications, management, and long-term follow-up; J Wound Ostomy Continence Nurs, 40 (2), S. 171-180; quiz E171-172, 2013
73. Ginot R., B. Rouget, H. Bensadoun, G. Pasticier, J.C. Bernhard, G. Capon, J.M. Ferriere und G. Robert: [Radical cystectomy with orthotopic neobladder replacement: Comparison of robotic assisted and open surgical route]; Prog Urol, 26 (8), S. 457-463, 2016
74. Simone G., G. Tuderti, L. Misuraca, U. Anceschi, M. Ferriero, F. Minisola, S. Guaglianone und M. Gallucci: Perioperative and mid-term oncologic outcomes of robotic assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder: Results of a propensity score matched comparison with open cohort from a single-centre series; Eur J Surg Oncol, 44 (9), S. 1432-1438, 2018
75. Lawrentschuk N.: Editorial Comment; J Urol, 198 (3), S. 573-574, 2017
76. Hautmann R.E., R.C. de Petriconi und B.G. Volkmer: Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate; J Urol, 184 (3), S. 990-994; quiz 1235, 2010

77. Hautmann R.E., R.C. de Petriconi und B.G. Volkmer: 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications; J Urol, 185 (6), S. 2207-2212, 2011
78. Ma J.L., D.B. Hennessey, B.P. Newell, D.M. Bolton und N. Lawrentschuk: Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought?; BJU Int, 121 Suppl 3 S. 28-32, 2018
79. World Health Organization Consensus Conference on Bladder C., R.E. Hautmann, H. Abol-Enein, K. Hafez, I. Haro, W. Mansson, R.D. Mills, J.D. Montie, A.I. Sagalowsky, J.P. Stein, A. Stenzl, U.E. Studer und B.G. Volkmer: Urinary diversion; Urology, 69 (1 Suppl), S. 17-49, 2007
80. Hautmann R.E.: Urinary diversion: ileal conduit to neobladder; J Urol, 169 (3), S. 834-842, 2003
81. Hobisch A., K. Tosun, J. Kinzl, G. Kemmler, G. Bartsch, L. Holth und A. Stenzl: Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion; Semin Urol Oncol, 19 (1), S. 18-23, 2001
82. Colombo R. und R. Naspro: Ileal Conduit as the Standard for Urinary Diversion After Radical Cystectomy for Bladder Cancer; European Urology Supplements, 9 (10), S. 736-744, 2010
83. Doccheck.com. Serumkreatinin. 2020 [cited 2020 11.9.20]; Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
84. Farnham S.B. und M.S. Cookson: Surgical complications of urinary diversion; World J Urol, 22 (3), S. 157-167, 2004
85. Froehner M., M.A. Brausi, H.W. Herr, G. Muto und U.E. Studer: Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly; Eur Urol, 56 (3), S. 443-454, 2009
86. Hautmann R.E., T. Paiss und R. de Petriconi: The ileal neobladder in women: 9 years of experience with 18 patients; J Urol, 155 (1), S. 76-81, 1996
87. Bricker E.M.: Bladder substitution after pelvic evisceration; Surg Clin North Am, 30 (5), S. 1511-1521, 1950
88. Wallace D.M.: Uretero-ileostomy; Br J Urol, 42 (5), S. 529-534, 1970
89. Le Duc A., M. Comey und P. Teillac: An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term followup; J Urol, 137 (6), S. 1156-1158, 1987
90. Sundin T. und S. Pettersson: Open technique for ureteric implantation in ileal conduits; Urol Int, 29 (5), S. 369-374, 1974
91. Lee C.T., B.T. Chen, E. Gong, K.S. Hafez, J.H. Sheffield und J.E. Montie: Comparison of modified Taguchi and Bricker ureteral reimplantation techniques after radical cystectomy; Urology, 64 (5), S. 940-944, 2004

92. Madersbacher S., J. Schmidt, J.M. Eberle, H.C. Thoeny, F. Burkhard, W. Hochreiter und U.E. Studer: Long-term outcome of ileal conduit diversion; J Urol, 169 (3), S. 985-990, 2003
93. Gore J.L., H.Y. Yu, C. Setodji, J.M. Hanley, M.S. Litwin, C.S. Saigal und P. Urologic Diseases in America: Urinary diversion and morbidity after radical cystectomy for bladder cancer; Cancer, 116 (2), S. 331-339, 2010
94. Lowrance W.T., J.A. Rumohr, P.E. Clark, S.S. Chang, J.A. Smith, Jr. und M.S. Cookson: Urinary diversion trends at a high volume, single American tertiary care center; J Urol, 182 (5), S. 2369-2374, 2009
95. Manoharan M., R. Ayyathurai und M.S. Soloway: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome; BJU Int, 104 (9), S. 1227-1232, 2009
96. Jahnson S., O. Damm, S. Hellsten, S. Holmang, F. Liedberg, B. Ljungberg, P.U. Malmstrom, W. Mansson, J. Rosell und H. Wijkstrom: Urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: a population-based study in Sweden; Scand J Urol Nephrol, 44 (2), S. 69-75, 2010
97. Bader P., D. Westermann und D. Frohneberg: [Urinary diversions: which one is right for which patient?]; Urologe A, 48 (2), S. 127-136, 2009
98. Mottet N., C. Castagnola, P. Rischmann, M. Deixonne, M. Guyot, P. Coloby und P. Mangin: [Quality of life after cystectomy: French national survey conducted by the French Association of Urology (AFU), the French Federation of Stoma Patients (FSF) and the French Association of Enterostomy Patients (AFET) in patients with ileal conduit urinary diversion or orthotopic neobladder]; Prog Urol, 18 (5), S. 292-298, 2008
99. Somani B.K., G. Nabi, S. Wong, M. Lyttle, K. Atiemo, G. McPherson und J. N'Dow: How close are we to knowing whether orthotopic bladder replacement surgery is the new gold standard?--evidence from a systematic review update; Urology, 74 (6), S. 1331-1339, 2009
100. Shabsigh A., R. Korets, K.C. Vora, C.M. Brooks, A.M. Cronin, C. Savage, G. Raj, B.H. Bochner, G. Dalbagni, H.W. Herr und S.M. Donat: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology; Eur Urol, 55 (1), S. 164-174, 2009
101. Werntz R.P., A. Martinez-Acevedo, H. Amadi, R. Kopp, J. La Rochelle, T. Koppie, C. Amling und K.P. Sajadi: Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source; Urol Oncol, 36 (5), S. 238 e231-238 e235, 2018

102. Wullt B., E. Holst, K. Steven, J. Carstensen, J. Pedersen, E. Gustafsson, S. Colleen und W. Mansson: Microbial flora in ileal and colonic neobladders; *Eur Urol*, 45 (2), S. 233-239, 2004
103. Akerlund S., M. Campanello, B. Kaijser und O. Jonsson: Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment; *Br J Urol*, 74 (2), S. 177-181, 1994
104. Koves B., T. Cai, R. Veeratterapillay, R. Pickard, T. Seisen, T.B. Lam, C.Y. Yuan, F. Bruyere, F. Wagenlehner, R. Bartoletti, S.E. Geerlings, A. Pilatz, B. Pradere, F. Hofmann, G. Bonkat und B. Wullt: Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel; *Eur Urol*, 72 (6), S. 865-868, 2017
105. Bradbury S.M.: Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean?; *J R Coll Gen Pract*, 38 (313), S. 363-365, 1988
106. Lifshitz E. und L. Kramer: Outpatient urine culture: does collection technique matter?; *Arch Intern Med*, 160 (16), S. 2537-2540, 2000
107. Giesen L.G., G. Cousins, B.D. Dimitrov, F.A. van de Laar und T. Fahey: Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs; *BMC Fam Pract*, 11 S. 78, 2010
108. [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]; *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55 (10), S. 1311-1354, 2012
109. Aghazadeh M.A., D.A. Barocas, S. Salem, P.E. Clark, M.S. Cookson, R. Davis, J. Gregg, C.J. Stimson, J.A. Smith, Jr. und S.S. Chang: Determining factors for hospital discharge status after radical cystectomy in a large contemporary cohort; *J Urol*, 185 (1), S. 85-89, 2011
110. Jacobs B.L., Y. Zhang, H.J. Tan, Z. Ye, T.A. Skolarus und B.K. Hollenbeck: Hospitalization trends after prostate and bladder surgery: implications of potential payment reforms; *J Urol*, 189 (1), S. 59-65, 2013
111. Stimson C.J., S.S. Chang, D.A. Barocas, J.E. Humphrey, S.G. Patel, P.E. Clark, J.A. Smith, Jr. und M.S. Cookson: Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series; *J Urol*, 184 (4), S. 1296-1300, 2010
112. Lavalley L.T., D. Schramm, K. Witiuk, R. Mallick, D. Fergusson, C. Morash, I. Cagiannos und R.H. Breau: Peri-operative morbidity associated with radical

- cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals; PLoS One, 9 (10), S. e111281, 2014
113. Nieuwenhuijzen J.A., R.R. de Vries, A. Bex, H.G. van der Poel, W. Meinhardt, N. Antonini und S. Horenblas: Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions; Eur Urol, 53 (4), S. 834-842; discussion 842-834, 2008
 114. Hu M., B.L. Jacobs, J.S. Montgomery, C. He, J. Ye, Y. Zhang, J. Brathwaite, T.M. Morgan, K.S. Hafez, A.Z. Weizer, S.M. Gilbert, C.T. Lee, M.S. Laveri, J.E. Helm, B.K. Hollenbeck und T.A. Skolarus: Sharpening the focus on causes and timing of readmission after radical cystectomy for bladder cancer; Cancer, 120 (9), S. 1409-1416, 2014
 115. El-Assmy A., O. Mahmoud, M. Kamal, W. Soliman, A. Ashamallah, N. El-Wakeel und H. Abol-Enein: Characterization of Standard Urine Properties in Noncomplicated Orthotopic Ileal Neobladders: A Prospective Controlled Study; Urology, 96 S. 80-84, 2016
 116. Suriano F., M. Gallucci, G.P. Flammia, S. Musco, A. Alcini, G. Imbalzano und G. Dicuonzo: Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria?; BJU Int, 101 (12), S. 1576-1579, 2008
 117. Mano R., J. Baniel, H. Goldberg, Y. Stabholz, D. Kedar und O. Yossepowitch: Urinary tract infections in patients with orthotopic neobladder; Urol Oncol, 32 (1), S. 50 e59-14, 2014
 118. Kim K.H., H.S. Yoon, H. Yoon, W.S. Chung, B.S. Sim und D.H. Lee: Febrile Urinary Tract Infection after Radical Cystectomy and Ileal Neobladder in Patients with Bladder Cancer; J Korean Med Sci, 31 (7), S. 1100-1104, 2016
 119. Magistro G., L. Zimmermann, R. Bischoff, T. Westhofen, T. Grimm, B. Schlenker, C.G. Stief und J. Marcon: The natural course of urinalysis after urinary diversion; World J Urol, 2020

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei, ...

... allen voran Professor Dr. Stief, dem Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München, für die Überlassung des Arbeitsthemas „Der natürliche Verlauf der Urinanalyse nach Harnableitung“. Weiterhin ebenfalls bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls, die alle als Team ihren wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Dissertation erbracht haben.

... mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Giuseppe Magistro für die hervorragende Anleitung und Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit. Ohne sein großes Engagement wäre die Umsetzung der Arbeit nicht möglich gewesen.

... ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern, die mich während der Entstehung dieser Arbeit immer unterstützt haben.