

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Untersuchung zum Informationsgehalt urologischer Arztbriefe des Universitätsklinikums
Magdeburg von Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC)
mit Auswertung der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit im beobachteten Zeitraum**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Marcella Julia Henrietta Mathew

aus Berlin

Magdeburg 2019

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Mathew, Marcella: Untersuchung zum Informationsgehalt urologischer Arztbriefe des Universitätsklinikums Magdeburg von Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) mit Auswertung der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit im beobachteten Zeitraum.-2019.- 54Bl., 31 Abb., 3 Tab.

Kurzreferat:

Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom ist der häufigste Tumor der ableitenden Harnwege, hat ein hohes Rezidivrisiko und bedarf einer langandauernden Tumornachsorge. Arztbriefe von 160 Patienten mit einem diagnostizierten NMIBC (2012-2014) und 157 Epikrisen im Follow-up (bis Ende 2016) wurden ausgewertet. 317 Epikrisen wurden in Bezug auf den Informationsgehalt für den nachbehandelnden Arzt untersucht. Die Daten wurden auch hinsichtlich des Rezidiv- und Progressionsverhaltens ausgewertet.

In keinem der Arztbriefe wurde die Berufsanamnese angegeben, obwohl Blasenkarzinome u.U. als Berufserkrankung anzusehen sind, mit rentenrechtlichen Konsequenzen für den Patienten. Die Raucheranamnese als Hauptrisikofaktor wurde nur in 15,6% der Briefe vermerkt. In fast allen Arztbriefen waren Angaben zur Tumorformel vorhanden, die für die leitliniengerechte Tumornachsorge notwendig sind. Eine konkrete Nachbehandlungsempfehlung fehlte in 2,2% der Epikrisen, in weiteren 10,1% wurde lediglich eine „allgemein leitliniengerechte Tumornachsorge“ empfohlen. Hier muss der behandelnde Arzt die notwendige Nachsorgetherapie aus den komplexen Leitlinien der EAU selbst herausuchen. Die Patientengruppe mit einer Nachsorgeempfehlung für eine Zystoskopie zeigte signifikant eine längere Rezidivfreiheit als Patienten, denen eine Nachresektion empfohlen wurde. Patienten, die eine Mitomycinfrühinstallation erhielten, hatten ein signifikant späteres Auftreten von Rezidiven. Patienten mit einem höheren Tumorstadium bei der 1. TURB im Beobachtungszeitraum erlitten früher ein Rezidiv als Patienten mit einem niedrigeren Tumorstadium.

Schlüsselwörter: urologische Epikrisen, nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom, leitliniengerechte Nachbehandlung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einführung	1
1.1. Anatomie und Funktion der Harnblase	1
1.2. Inzidenz und Epidemiologie der Harnblasentumore	2
1.3. Risikofaktoren	2
1.4 Pathologie und Tumoreinteilung	4
1.5. Symptome	6
1.6. Diagnostik	7
1.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	7
1.6.2. Bildgebende Verfahren	7
1.6.2.1. Sonografie	7
1.6.2.2. Computertomografie	7
1.6.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)	7
1.6.3. Urinzytologie	7
1.6.4. Urinmarker	8
1.6.5. Zystoskopie	8
1.6.6. Transurethrale Resektion der Harnblase (TURB)	8
1.7. Rezidiv- und Progressionsverhalten	9
1.8. Therapie	10
1.8.1. Nikotinverzicht	10
1.8.2. Installationstherapie	10
1.8.3. Therapieoptionen	10
1.8.3.1. Hyperthermie	10
1.8.3.2. Electromotive Drug Administration (EMDA)	11
1.8.4. BCG-Therapie	11
1.8.5. Kombinationstherapie	12
1.8.6. Stadienabhängige Therapie gemäß der EAU-Leitlinien	12
1.8.7. Neuere Forschungsergebnisse zu PD-1-Inhibitoren	14
1.9. Fragestellungen	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Datenerhebung	16
2.2. Datenverwaltung und -auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenkollektiv	18
3.2. Stationäre Aufnahmegründe	18

3.3. Anzahl und Art der transurethralen Blasenresektionen und Mappings.....	19
3.4. Zeitraum zwischen den Operationen.....	20
3.5. Tumorangaben.....	21
3.6. Therapieempfehlungen und Auswirkungen auf Rezidivhäufigkeit sowie Überleben	28
3.7. Rezidivhäufigkeit und Muskelinvasivität.....	34
3.8. Mitomycinfrühinstallation	39
4. Diskussion	45
4.1. Diskussion der anamnestischen Angaben	46
4.2. Diskussion der stationären Aufnahmegründe.....	46
4.3. Diskussion der Anzahl und Art der transurethralen Blasenresektionen und der Mappings ..	46
4.4. Diskussion der Tumorangaben.....	47
4.5. Auswirkung auf die klinische Umsetzung	51
4.6. Multizentrisches Projekt zur Überprüfung des Informationsgehalts urologischer Epikrisen .	51
5. Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagungen.....	XIV
Ehrenerklärung	XV
Darstellung des Bildungsweges.....	XVI

Abkürzungsverzeichnis

AUA- American Urological Association

BCG- Bacillus Calmette -Guérin

CIS- Carcinoma-in-situ

CT- Computertomografie

DRG- diagnosebezogene Fallgruppen (englisch: Diagnosis Related Groups)

EAU- European Association of Urology

EMDA- Electromotive Drug Administration

EORTC- European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO- European Society for Medical Oncology

ICD- Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
(englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

KV- Kassenärztliche Vereinigung

LUTS- Symptome des unteren Harntrakts (englisch: lower urinary tract symptoms)

MMC- Mitomycin C

MIBC- muskelinvasives Harnblasenkarzinom (englisch: muscle-invasive bladder cancer)

MRT- Magnetresonanztomografie

NAT- N-Acetyltransferasen

NBI- Narrow Band Imaging

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

NMIBC- nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (englisch: non-muscle-invasive bladder cancer)

OPS- Operationen- und Prozeduren-Schlüssel

PD-1 Programmed cell death protein 1

PDD- Photodynamic Diagnosis

PUNLMP- Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

TP53- Tumorsuppressor 53

TURB- Transurethrale Resektion der Harnblase

WHO- Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)

95%-KI- 95% Konfidenzintervall

Hinweis: In der vorliegenden Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet.

1. Einführung

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 29 530 Patienten neu an einem Harnblasenkarzinom (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017), etwa 75% der Karzinome waren nicht-muskelinvasiv (Burger et al. 2013). Da es bei diesen Tumoren in 50 bis 70% zu Rezidiven kommen kann (nach Cheng et al. 2012, S. 138), ist für die Patienten eine belastende und langandauernde Tumornachsorge erforderlich, gleichzeitig entstehen dadurch erhebliche Kosten für das deutsche Gesundheitssystem.

1.1. Anatomie und Funktion der Harnblase

Die Harnblase (Vesica urinaria) liegt subperitoneal zwischen Symphyse und Rectum im kleinen Becken. Ein Bandapparat fixiert sie in ihrer anatomischen Lage. Sie ist ein muskuläres Hohlorgan und dient der Urinspeicherung.

Die Blase gliedert sich anatomisch in Apex vesicae (Blasenspitze), Corpus vesicae (Blasenkörper), Fundus vesicae (Blasengrund) mit Trigonum vesicae sowie der Einmündung der beiden Uretheren und Collum vesicae (Blasenhals) als Übergang zur Urethra.

Die Wand der Blase besteht von innen nach außen aus: Tunica mucosa, Tunica muscularis sowie Tunica serosa/adventitia. Die Tunica muscularis enthält drei in sich verflochtene Schichten glatter Muskulatur. Sie dienen der Harnblasenkontinenz sowie der Miktion (nach Schiebler und Korf 2007, 382;399-401).

Die Harnblaseninnenwand ist von Urothel ausgekleidet (nach Lüllmann-Rauch 2009, S. 464). Harndrang tritt ab etwa einer Menge von 200 ml auf (nach Lippert et al. 2011, S. 373) „und hat beim normalen Erwachsenen eine Kapazität von ca. 400-500 ml“ (Hautmann und Gschwend 2014, S. 14).

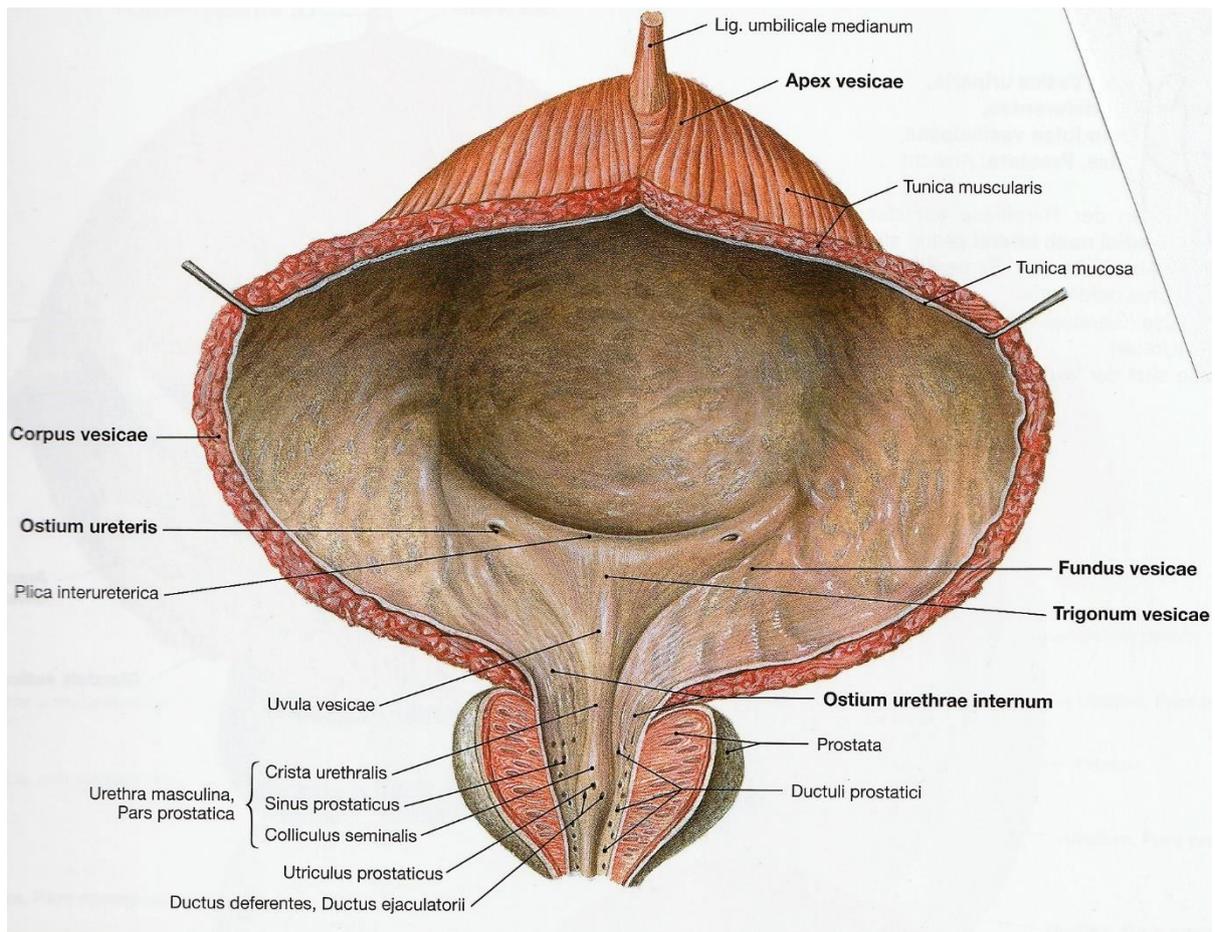


Abb. 1: aus: Paulsen, Waschke, Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen, 23. Auflage, S.177 ©Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

1.2. Inzidenz und Epidemiologie der Harnblasentumore

„Das Harnblasenkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Harntrakts“ (Jocham und Miller 2007, S. 63). Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 22 430 Männer und 7 100 Frauen (nach Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017, S. 104). Beim männlichen Geschlecht steht der Tumor an vierter Stelle der Krebsneuerkrankungen, beim weiblichen Geschlecht an 14. Stelle (nach Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017, S. 16). Weltweit gab es 2018 etwa 549 393 Neuerkrankte, wobei die meisten neu diagnostizierten Fälle in Süd- und Westeuropa sowie Nordamerika auftraten (Bray et al. 2018). Im selben Jahr betrug die altersstandardisierte Mortalität bezogen auf 100 000 Einwohner weltweit für Männer 3,2 und für Frauen 0,9 (Bray et al. 2018).

Das Blasenkarzinom tritt vorwiegend im höheren Lebensalter auf. Männer erkranken im Mittel im 70. Lebensjahr, Frauen im 73. Lebensjahr (nach Jocham und Miller 2007, S. 63).

1.3. Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Ursachen, die die Entstehung eines Blasenkarzinoms begünstigen.

Die bekanntesten chemischen Verbindungen, die für die Karzinomentstehung verantwortlich sein sollen, sind aromatische Amine, z.B. β -Naphthylamin oder Anilin, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie chlorierte Kohlenwasserstoffe (Burger et al. 2013). Diese sind im Zigarettenrauch enthalten und entstehen als industrielle Noxen u.a. in der Textilfarben-, Gummi-, Erdölverarbeitungs- und Metallindustrie (Burger et al. 2013; nach Jocham und Miller 2007, S. 64). Im Jahre 2016 wurden laut Deutscher Gesetzlicher Unfallversicherung 1336 Anzeigen für die Berufskrankheit Nr. 1301 (Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine) entgegen genommen (nach DGUV-Statistiken für die Praxis 2016, S. 60), von denen 191 Fälle als Berufskrankheit anerkannt wurden (nach DGUV-Statistiken für die Praxis 2016, S. 62).

Das Rauchverhalten der Bevölkerung stellt jedoch für den größten Teil der Erkrankungen den Hauptrisikofaktor dar (Freedman et al. 2011).

Die kanzerogenen Amine werden u.a. über N-Acetyltransferasen (NAT) verstoffwechselt. Träger einer langsam acetylierenden NAT-2 haben ein höheres Risiko ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln (Zhu et al. 2015), da die Stoffwechselprodukte nicht so schnell abgebaut werden können.

Chronische Entzündungen der Harnblase beispielsweise bedingt durch Querschnittsverletzungen, Blasendauerkatheter, Blasenektrophie u.ä. begünstigen ebenso die Entstehung eines Blasenkarzinoms (nach Jocham und Miller 2007, S. 66).

Trinkwasser, welches mit Chlorverbindungen zur Desinfektion versetzt wurde oder aufgrund geologischer Gegebenheiten einen höheren Anteil an Arsen aufweist, stellt ebenfalls einen Risikofaktor für eine Blasenkrebsentstehung dar (Hrudey et al. 2015; Saint-Jacques et al. 2017).

Der Zusammenhang zwischen Haarfärbeverhalten und der Entstehung eines Blasenkarzinoms konnte jedoch in verschiedenen Studien bislang nicht sicher nachgewiesen werden (Turati et al. 2014).

In vielen afrikanischen Ländern kommt *Schistosoma haematobium* (Bilharziose) vor. Die hieran Erkrankten haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms, insbesondere für Plattenepithelkarzinome (nach IARC 2012, S. 375).

Auch ionisierende Strahlung begünstigt das Krebswachstum. Abern et.al. (2013) beschrieben in ihrer Arbeit, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, die eine Bestrahlungstherapie erhielten, ein erhöhtes Auftreten von Blasenkarzinomen zu verzeichnen war. Patienten, denen die Prostata operativ entfernt wurde, litten seltener unter einem Harnblasentumor (Abern et al. 2013).

Das Zytostatikum Cyclophosphamid erhöht die Entstehung eines Blasentumors (Radis et al. 1995) und wird daher häufig in Kombination mit Mesna verwendet, welches das Risiko mindern soll (nach Aktories et al. 2009, S. 384).

1.4 Pathologie und Tumoreinteilung

Etwa 90% der Harnblasentumore sind Urothelkarzinome (nach Cheng et al. 2012, S. 66), Plattenepithel-, Adenokarzinome und andere Tumorarten sind deutlich seltener (nach Jocham und Miller 2007, S. 76–77).

Internationale Daten geben an, dass ca. 75% der Urothelkarzinome nicht-muskelinvasiv (NMIBC) sind (Burger et al. 2013), das bedeutet die Tunica muscularis ist noch nicht durchbrochen.

In Deutschland waren jedoch 2014 ca. 46,3% der Tumore nicht-muskelinvasiv und 53,7% muskelinvasiv (MIBC) (nach Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017, S. 104). 15 bis 25% der Tumore zeigen eine Progression und Muskelinfiltration (nach Cheng et al. 2012, S. 66). Das Carcinoma-in-situ (CIS) wächst flach, weist Zellatypien auf und hat die Basalmembran noch nicht durchbrochen (nach Kirchner et al. 2014, S. 372). Das CIS macht etwa 1-3% der Blasentumore aus (nach Cheng et al. 2012, S. 115) und besitzt bei unbehandelten Patienten mit etwa 54% das höchste Progressionsrisiko (Lamm 1992).

Die meisten Urothelkarzinome wachsen papillär und erscheinen multifokal, v.a. an Blasenseiten-, -hinterwand sowie im Bereich des Trigonums. Solide und exulzierende Tumore sind selten (Burger et al. 2013; nach Jocham und Miller 2007, S. 71).

Molekularpathologisch wurden bisher zwei Mutationen entdeckt, die für die Krebszellentwicklung verantwortlich sein sollen, (nach Cheng et al. 2012, S. 708):

1. Mutationen im Fibroblast growth factor receptor 3 werden am häufigsten nachgewiesen. Sie treten v.a. bei niedrigmalignen Tumoren in einem frühen Stadium auf und gehen mit geringerer Rezidivrate sowie besserer Prognose einher.
2. Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53 sind mit einem höheren Tumorstadium, höherem Grading und einer häufigeren Rezidivrate verbunden.

Die aktuelle TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (nach Wittekind 2017, S. 259–263):

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ („flat tumor“)
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostatastoma, Samenblase(n), Uterus, Vagina oder Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostatastoma, Samenblase(n), Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

N – Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. Iliaca communis

M – Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

Tumorstadien bei Harnblasenkarzinom

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

Das Grading der malignen Harnblasenkarzinome erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 in (Humphrey et al. 2016) :

WHO 1973	WHO 2004
G 1: gut differenziert	PUNLMP
G 2: mittelmäßig differenziert	low grade
G 3: schlecht differenziert	high grade

Die WHO-Klassifikation von 2004 hat sich in der klinische Praxis bisher nicht vollständig durchgesetzt (Babjuk et al. 2017b). Nach May et al. (2010) besitzt diese Klassifikation zwar eine geringere Interobservervariabilität zwischen den Pathologen. Dennoch werden neue Kriterien benötigt, um zwischen niedrig- und hochmalignen Tumoren zu unterscheiden, damit die Einteilung nicht mehr so stark von der Interpretation des einzelnen Pathologen abhängt (May et al. 2010).

1.5. Symptome

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie (Babjuk et al. 2017b). Diese tritt eher bei schlechter differenzierten Tumore auf, bei Ta/Tcis kann auch eine Mikrohämaturie bestehen (Ramirez et al. 2016). Auch Symptome der unteren Harnwege (engl. LUTS) wie Blasenentleerungsstörungen, Restharngefühl usw. können bei einem Blasentumor vorhanden sein

(Dobbs et al. 2014), insbesondere auch bei CIS-Tumoren (Babjuk et al. 2017a). Dauerhafte Schmerzen im Becken und Symptome der Harnwegsobstruktion kommen bei fortgeschrittenen Tumoren vor (Witjes J.A et al. 2017).

1.6. Diagnostik

1.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Wie immer sollte eine umfassende Anamnese (Babjuk et al. 2017b), die aufgrund der o.g. Risikofaktoren unbedingt die Berufsanamnese und den Raucherstatus beinhalten sollte, am Anfang der Diagnostik stehen. Häufig berichten die Patienten von einer Makrohämaturie.

Die körperliche Untersuchung gibt meist erst in fortgeschrittenen Krebsstadien Hinweise auf einen Blasentumor (nach Jocham und Miller 2007, S. 79).

1.6.2. Bildgebende Verfahren

1.6.2.1. Sonografie

Die Sonografie ist als ein einfaches nichtinvasives Verfahren wichtig für die Erstdiagnostik bei einer Hämaturie (Hafeez und Huddart 2013). Für eine adäquate Beurteilung, muss die Harnblase genügend gefüllt sein. Nach dem Wasserlassen kann sonographisch noch die Restharnmenge bestimmt werden (nach Hautmann und Gschwend 2014, S. 57). Das Verfahren kann Hinweise auf einen Tumor geben, hat aber eine geringere Sensitivität und Spezifität als das CT (Knox et al. 2008).

1.6.2.2. Computertomografie

In der CT-Urografie können papilläre Tumore des Harntraktes dargestellt werden. Entweder fällt eine Kontrastmittelaussparung auf oder eine sichtbare Hydronephrose lässt an einen Tumor als Abflusshindernis denken (Babjuk et al. 2017b). Das Verfahren besitzt eine Sensitivität von ca. 89% und eine Spezifität von 96% (Knox et al. 2008).

Harnblasenkarzinome und Tumore des oberen Harntrakts können gleichzeitig auftreten (Cosentino et al. 2013). Somit empfiehlt es sich im Verlauf bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase durch geeignete Diagnostik Tumore im oberen Harntrakt auszuschließen.

1.6.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

In den europäischen Leitlinien wird bisher das MRT nicht zur Primärdiagnostik aufgeführt (Babjuk et al. 2017a). Um eine erfolgreiche Tumordetektion zu erreichen, sollten bei diesem Verfahren verschiedene Gewichtungen und Sequenzen verwendet werden (Panebianco et al. 2017; Salmanoglu et al. 2018), daher hat es sich im klinischen Alltag bisher nicht zur Primärdiagnostik etablieren können.

1.6.3. Urinzytologie

Die Urinzytologie hat für niedrig maligne Tumore lediglich eine Sensitivität von 16% und kann mit höherem Malignitätsgrad auf 84% ansteigen (Yafi et al. 2015), sodass eine Durchführung besonders sinnvoll bei CIS/G3-Tumoren ist (Babjuk et al. 2017b). Von einem positiven Ergebnis lässt sich nicht auf die Lokalisation des Tumors in den ableitenden Harnwegen schließen. Eine negative Urinzytologie

schließt ein Karzinom nicht aus (Babjuk et al. 2017b), zudem sind die Ergebnisse stark untersucherabhängig (Raitanen et al. 2002).

Bei Patienten mit einem auffälligen Ergebnis, sollte die zytologische Untersuchung wiederholt werden (Nabi 2004).

1.6.4. Urinmarker

Der Einsatz von Urinmarkern, z.B. UroVision (FISH), uCyt+/Immunocyt (Kamat et al. 2014), stellt eine nichtinvasive Untersuchungsmethode dar. Sie sollen die Diagnostik eines NMIBC vereinfachen sowie die häufige Frequenz der Zystoskopien in der Tumornachsorge reduzieren (Schmitz-Dräger et al. 2014). Die einzelnen Verfahren zeigen in ihrer jeweiligen Sensitivität und Spezifität eine große Spannweite (Babjuk et al. 2017a). Die Durchführung eines Tests kann daher in den Leitlinien bisher nicht empfohlen werden (Babjuk et al. 2017a).

1.6.5. Zystoskopie

Die Zystoskopie ist die wichtigste Untersuchungsmethode zur Diagnosestellung eines NMIBC, da hier mit einem starren/flexiblem Zystoskop die Blase endoskopisch untersucht wird (Babjuk et al. 2017b; nach Jocham und Miller 2007, S. 80).

1.6.6. Transurethrale Resektion der Harnblase (TURB)

Wird während einer Zystoskopie tumorverdächtiges Gewebe aus der Harnblase entfernt, spricht man von einer Transurethralen Resektion der Harnblase. Die TURB wird zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt. Bei Primärtumoren hat sie eine kurativen Zielsetzung, in dem der Tumor möglichst in toto entfernt wird (nach Jocham und Miller 2007, S. 85). Tumore <1cm können en bloc reseziert werden. Größere Tumore sollten von lateral nach medial sowie vom Blasenlumen zur Tumorbasis abgetragen werden (nach Leyh 2014, S. 491).

Für die histologische Untersuchung werden folgende Proben separat entnommen und eingesendet (nach Leyh 2014, S. 494):

1. die oberen, ins Blasenlumen ragende Tumoranteile, welche bis zum Blasenwandniveau reseziert werden
2. Tumorgrund mit Anteilen der Muskulatur
3. Proben aus der Randzone des Tumors

Die TURB kann in Weißlicht- und PDD (photodynamic diagnosis)-Zystoskopie durchgeführt werden. Bei letzterem Verfahren wird präoperativ in der Blase Hexaminolävulinsäure (hexaminolaevulinic acid, HAL) oder 5-Aminolävulinsäure (5-aminolaevulinic acid, ALA) installiert und anschließend eine Fluoreszenzendoskopie durchgeführt (Babjuk et al. 2017b; nach Leyh 2014, S. 488). Die PDD-Zystoskopie hat mit 92% eine höhere Sensitivität und mit 57% eine niedrigere Spezifität als die Weißlicht-Zystoskopie (Sensitivität 71%, Spezifität 72%). Insbesondere High-risk Karzinome wie das CIS

werden mit dem PDD-Verfahren besser erkannt, somit sinkt die Anzahl der nicht detektierten Tumore in den Nachsorge-Zystoskopien und die rezidivfreie Überlebenszeit steigt an (Mowatt et al. 2011).

Die Weißlicht-Zystoskopie kann auch mit einem Narrow band imaging (NBI) kombiniert werden. Hierbei fällt kurzwelliges blaues Licht (415 nm) oder grünes Licht (450 nm) auf die Blasenwand und wird dort vom Hämoglobin der Erythrozyten in den Gefäßen resorbiert (Zheng et al. 2012). Hypervaskularisierte Tumorareale erscheinen dunkler (nach Hautmann und Gschwend 2014, S. 81). Bei der NBI können im Gegensatz zur Weißlicht-Zystoskopie leichter kleine Tumore entdeckt werden, sodass es insbesondere bei low risk Karzinomen weniger Rezidive gibt (Naito et al. 2016).

Neben den papillären bzw. soliden Karzinomen können auch makroskopisch schlecht erkennbare Dysplasien oder CIS-Tumore gleichzeitig in der Harnblase vorhanden sein, die v.a. bei der Weißlichtzystoskopie übersehen werden können. Mithilfe eines Mapping kann ihre Detektion erleichtert werden. Hierbei werden Biopsien aus Harnblasenboden, -seitenwänden, -hinterwand,-dach, sowie beim Mann auch aus der prostatistischen Harnröhre, entnommen. Indikationen für das Durchführen eines Mappings sind suspekta Schleimhautläsionen, infiltrative Tumore und eine vorherige positive Urinzytologie ohne makroskopisch sichtbares Karzinom in der Zystoskopie (nach Leyh 2014, S. 495).

Neben allgemeinen Operationsrisiken können durch eine TURB maligne Tumorzellen sowohl in der Harnblase verteilt werden als auch in die Blutbahn gelangen. Hierdurch kann das Auftreten von Rezidiven und die Tumorprogression gefördert sowie die metastasenfremie Überlebenszeit verkürzt werden (Blaschke et al. 2016; Gazzaniga et al. 2014).

1.7. Rezidiv- und Progressionsverhalten

Um das Rezidiv- und Progressionsverhalten der einzelnen Tumorarten besser abschätzen zu können und damit dem Patienten eine entsprechende Nachsorge zu teil werden zu lassen, wird das NMIBC in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) in 3 Risikokategorien unterteilt (Babjuk et al. 2017b):

niedriges Risiko (Low- Risk)	Primärtumor, Einzeltumor, Ta, Low-grade/G1, < 3cm, kein CIS
intermediäres Risiko (Intermediate- Risk)	alle Tumore, die keinem anderen Risiko zugeordnet werden können
hohes Risiko (High- Risk)	T1-Tumor; high-grade/G3 Tumor; CIS; multipler und rezidivierender und > 3cm großer Ta G1 G2Tumor

Die Arbeitsgruppe für urogenitale Tumore der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hat ein Punktesystem für das Rezidiv- und Progressionsverhalten von nicht-muskelinvasiven Tumoren entwickelt. Es werden die Anzahl der Tumore, die Tumorgöße, die vorherigen Rezidive, das T-Stadium, das Grading sowie das Vorhandensein eines CIS mit Punkten versehen. Dies wird sowohl für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs als auch einer Tumorprogression angegeben (Sylvester et al. 2006).

Dennoch bewerten beide Systeme Harnblasenkarzinome nicht immer identisch in ihrem Rezidiv- und Progressionsrisiko. Nach Rieken et al. (2018) wurden bei einem Vergleich der EAU- und der EORTC-Risiko-Tabellen 37,9% der Tumore mit Hilfe der EAU-Kategorien mit einem höheren Rezidivrisiko und 11,8% mit einem höheren Progressionsrisiko versehen (Rieken et al. 2018).

1.8. Therapie

1.8.1. Nikotinverzicht

Welchen Einfluss ein Nikotinverzicht auf das Outcome der Überlebenszeit hat, bedarf noch weiterer Untersuchungen, dennoch sollte er aufgrund der allgemeinen Risiken empfohlen werden (Crivelli et al. 2014).

1.8.2. Installationstherapie

Bei einer Installations-Therapie wird einmalig ein Chemotherapeutikum nach der TURB in die Blase appliziert. Hierfür sind die beiden Antrazyklinderivate Epirubicin und Pirarubicin sowie das Alkylanz Mitomycin C (MMC) geeignet (Sylvester et al. 2016), letzteres wird am häufigsten in Deutschland verwendet. Diese Therapie soll verhindern, dass sich die durch die Tumorabtragung in der Spüllösung befindlichen Zellen in der Harnblasenwand erneut einnisten und auch übersehene Tumorzellen zerstört werden (nach Jocham und Miller 2007, S. 91). Die Gabe sollte so schnell wie möglich erfolgen, am besten in den ersten beiden Stunden nach der Operation (Pan et al. 1989; Babjuk et al. 2017a). Eine derartige Therapie kann sowohl das rezidivfreie Überleben verlängern als auch das Auftreten von Frührezidiven verhindern (Perlis et al. 2013). Sylvester et al. (2016) beschreiben in ihrem Review eine Reduktion der Rezidive von 58,8% auf 44,8% innerhalb der ersten fünf Jahre. Des Weiteren beschreiben die Autoren, dass bei Patienten mit mehr als einem Rezidiv pro Jahr oder mit einem EORTC-Rezidivscore ≥ 5 keine Installation durchgeführt werden sollte. Hier werden weder die Zeit bis zur Progression noch bis zum Tod verlängert, es steigt das Sterberisiko (Sylvester et al. 2016). Typische Nebenwirkungen des MMC sind das hämolytisch-urämische Syndrom (nach Lüllmann et al. 2010, S. 457), die chemische Zystitis sowie das Palmarekzem (nach Jocham und Miller 2007, S. 92).

1.8.3. Therapieoptionen

1.8.3.1. Hyperthermie

Die Mitomycin C- Gabe kann auch in Kombination mit einer hochfrequenz-induzierten Hyperthermie erfolgen. Mittels eines speziellen Katheters kann eine Mikrowellensonde in die Harnblase eingeführt

werden und diese mit 915 MHz erhitzt werden. Anschließend kann sofort MMC über denselben Katheter installiert werden (Colombo et al. 2003). Arends et al. (2016) untersuchten dieses neuere Verfahren bei Intermediate- und High-Risk Tumoren. Eine Patientengruppe erhielt eine Chemohyperthermie mit MMC. Diese Gruppe hatte mit 78,1% ein höheres 24-monatiges rezidivfreies Intervall als die Vergleichsgruppe mit 64,8%, welche BCG (Bacillus Calmette-Guérin) erhielt (Arends et al. 2016).

1.8.3.2. Electromotive Drug Administration (EMDA)

Über Elektroden auf der Bauchhaut und in der Harnblase wird ein elektrisches Feld erzeugt, gleichzeitig wird MMC intravesikal appliziert (Kos et al. 2016). Nach dem Prinzip der Iontophorese soll der Wirkstoff besser resorbiert werden.

Eine MMC Gabe im Rahmen dieses Verfahrens kann die Rezidivhäufigkeit in Kombination mit BCG im Unterschied zu einer reinen BCG-Therapie möglicherweise senken (Di Stasi et al. 2006).

1.8.4. BCG-Therapie

Bacillus Calmette-Guérin, ein avirulenter Mykobakterium bovis Stamm, wurde Anfang des 20. Jahrhunderts als Impfstoff gegen die Tuberkulose entwickelt. Seit den 1970er Jahren wird er intravesikal zur Rezidivprophylaxe beim NMIBC eingesetzt (nach Jocham und Miller 2007, S. 92). Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt. Es werden eine bakterielle Infektion, eine Immunantwort vorwiegend über Interleukine und antitumoröse Effekte induziert (Kawai et al. 2013). Typische Nebenwirkungen, die größtenteils erst im längeren Verlauf der Therapie auftreten, sind die bakterielle oder chemische Zystitis, Makrohämaturie, eine granulomatöse Prostatitis, Epididymitis, Fieber und grippeähnliche Symptome (van der Meijden et al. 2003).

Rentsch et al. (2014) ermittelten in einer zahlenmäßig kleinen Studie, dass Connaught-BCG das rezidivfreie Überleben im Gegensatz zu Tice-BCG verlängert. Die Studienautoren führen es auf die verschiedenen Gensequenzen der Bakterien zurück, die ein unterschiedliches Ansprechen der Patienten auf BCG bewirken (Rentsch et al. 2014). Es müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um die Überlegenheit eines BCG-Stammes zu beweisen. Bis dahin gelten Wirkung und Nebenwirkung der in Europa zugelassenen Stämme RIVM, Connaught und Tice als gleichwertig (nach Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2016, S. 121).

Malmström et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse bei Patienten mit intermediate- oder high-risk Tumoren eine Überlegenheit des BCG als Rezidivprophylaxe im Vergleich zu MMC. Eine BCG-Erhaltungstherapie senkt das Rezidivrisiko um 32% im Vergleich zu MMC. Für die Endpunkte Progression, Überleben und Todesursache wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen gefunden (Malmström et al. 2009).

BCG verlängert bei Patienten mit Intermediate- oder High-Risk Tumoren die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und Fernmetastasen sowie das krankheitsspezifische Überleben im Unterschied zu Epirubicin (Sylvester et al. 2010).

Die europäische Leitlinie kann kein einheitliches Therapieschema benennen. Patienten mit einem Intermediate-Risk Tumor sollen die volle Dosis ein Jahr lang erhalten und Patienten mit einem High-Risk Tumor sogar drei Jahre lang (Babjuk et al. 2017a).

Laut Fachinformation des Herstellers (Medac GmbH 2015) des in Deutschland eingesetzten BCG wird mit der Therapie zwei bis drei Wochen nach TURB begonnen und im Anschluss sechs Wochen lang einmal wöchentlich appliziert. Die anschließende Erhaltungstherapie kann nach zwei Therapieschemata ablaufen:

1. Zwölf Monate lang wird BCG im monatlichen Abstand verabreicht.
2. Es werden drei Installationen im Abstand einer Woche alle drei Monate gegeben. Je nach histopathologischem Tumorstadium erfolgt die Therapie ein oder drei Jahre lang (Medac GmbH 2015).

Nach Oddens et al. (2013) gibt es zwischen einem Drittel der Dosis und der vollen Dosis keinen Unterschied bezüglich der Toxizität. Die Rezidive nehmen aber mit fallender BCG-Dosis zu (Oddens et al. 2013).

1.8.5. Kombinationstherapie

Solsona et al. (2014) zeigen in ihrer Studie, dass eine Kombination von MMC und BCG der alleinigen BCG-Gabe überlegen ist. Die Rezidivrate ist von 33,9% auf 20,6% gesunken. Allerdings verursacht die Kombinationstherapie eine höhere Toxizität, auch bei niedriger MMC-Dosis, sodass sie nur bei Patienten mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit eingesetzt werden sollte (Solsona et al. 2015).

In einer Untersuchung von Järvinen et al. (2015) zeigt die MMC-BCG-Kombination auch einen Vorteil gegenüber der dreifach Kombinationstherapie aus MMC, BCG und Interferon. Die Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb von 10 Jahren betrug bei ersterer Therapie 43% und bei der Dreifachkombination 78% (Järvinen et al. 2015).

1.8.6. Stadienabhängige Therapie gemäß der EAU-Leitlinien

Die sehr komplexe leitliniengerechte Therapie richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium und wird im folgenden Abschnitt dargestellt (Babjuk et al. 2017a):

Zuerst wird eine TURB durchgeführt. Schätzt der Urologe das Karzinom auf einen intermediate-risk Tumor mit einem niedrigen Rezidivrisiko sowie einem EORTC-Score von <5 Punkten und liegen weder Perforation, Blutung noch eine große Resektionsfläche vor, kann eine postoperative MMC-Installation ablaufen.

Bei Verdacht auf ein muskelinvasives Blasenkarzinom oder high-grade/G3-Tumor, bei Blasenperforation oder Blutung mit Koagelabgang darf kein MMC installiert werden.

Nach der Operation muss der histopathologische Bericht abgewartet werden. Liegt ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom (MIBC) vor, wird dieses nach den Leitlinien für muskelinvasive Harnblasenkarzinome weiter behandelt werden (Witjes J.A et al. 2017). Falls der Pathologe eine inkomplette Tumorresektion beschreibt oder das Präparat nicht die erforderlichen Anteile der Tunica muscularis enthält (außer monofokale Ta G1/low-grade Tumore), oder ein T1- oder G3/high-grade-Stadium vorliegt, ist eine erneute TURB (Nachresektion) nach 2-6 Wochen notwendig. Die restlichen Karzinome werden anhand der Pathologie und der Anamnese in die o.g. Risikogruppen (Low-/Intermediate-/High-Risk) eingeteilt. Wurde nach der ersten TURB eine Nachresektion durchgeführt und ergab diese einem anderen histopathologischen Befund, zählt für die Risikoeinteilung das schlechtere Tumorstadium.

Zur Verdeutlichung wird das risikoabhängige EAU-Nachbehandlungsschema aufgeführt:

a) Low-Risk Tumore (Einzeltumor, Ta G1/low-grade, < 3cm)

Nach drei Monaten soll eine Zystoskopie durchgeführt werden:

1. Bei einem negativen Ergebnis erfolgt eine erneute Zystoskopie nach 12 Monaten und dann in den folgenden fünf Jahren jährlich eine Zystoskopie.
2. Wird ein kleines papilläres Rezidiv im Verlauf entdeckt, soll je nach Komorbidität und Präferenz des Patienten entweder der Tumor weiter beobachtet werden oder eine Fulguration erfolgen. Im Anschluss sollen wieder Kontroll-Zystoskopien durchgeführt werden.
3. Wird ein größerer oder nicht papillärer Rezidivtumor bei einer Nachsorgeuntersuchung detektiert, soll wieder eine TURB mit Biopsien aus den auffälligen Blasenarealen sowie ggf. aus der prostatistischen Harnröhre und ein Mapping erfolgen.

b) Intermediate-Risk Tumore

1. Bei einem Primärtumor oder Rezidiv ohne bisherige Chemotherapie wird entweder eine BCG-Therapie (einmal wöchentlich über 6 Wochen und im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit einer Gabe BCG pro Woche über 3 Wochen im 3., 6. und 12. Monat) oder eine Chemotherapie für 12 Monate empfohlen.
2. Liegt ein Rezidiv mit vorheriger Chemotherapie vor, soll eine BCG-Therapie nach o.g. Schema und bei einem späteren Rezidiv eines kleinen Ta G1/low-grade Tumor eine erneute intravesikale Chemotherapie erwogen werden.

Sowohl bei 1. und 2. muss eine Zystoskopie und Urinzytologie nach drei Monaten erfolgen. Ist das Ergebnis negativ sollen diese nach drei bis sechs Monaten fünf Jahre lang wiederholt werden. Sollten in der Zeit positive/suspekte Areale in der Zystoskopie entdeckt werden, muss eine erneute TURB mit histopathologischem Befund stattfinden.

c) High-Risk Tumore (T1 oder Tis oder G3/high-grade oder viele und rezidivierende und >3 cm Ta G1-2/low-grade Tumore)

1. Wird ein Highest-Risk Tumor (= T1 G3/high-grade + CIS oder T1 G3/high-grade + CIS in der prostatistischen Urethra oder viele T1 G3/high-grade oder T1 G3/high-grade >3cm, mikropapilläre Varianten) entdeckt, soll die Gefährlichkeit erläutert und eine Zystektomie erwogen werden.
2. Bei allen anderen High-Risk Entitäten erfolgt eine intravesikale BCG-Therapie für ein bis drei Jahre sowie eine Zystoskopie und Urinzytologie nach drei Monaten. Bei negativen Resultaten werden diese in den ersten zwei Jahren alle drei Monate lang, in den darauffolgenden fünf Jahren halbjährlich und danach einmal pro Jahr wiederholt. Außerdem soll jährlich eine CT-Urografie bzw. ein Infusionsurogramm stattfinden.

Gibt es während dieser Nachbehandlungsperiode eine positive Zytologie und keinen sichtbaren Tumor, soll der obere Harntrakt mit geeigneter Bildgebung untersucht, wenn vorhanden die TURB in PDD durchgeführt und Biopsien im Rahmen eines Mappings entnommen werden.

Die weitere Nachbehandlung richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium.

1.8.7. Neuere Forschungsergebnisse zu PD-1-Inhibitoren

Tumorzellen haben Mechanismen entwickelt, um sich vor dem körpereigenen Abwehrsystem zu tarnen. Wird beispielsweise der Programmed death 1 (PD-1) Rezeptor durch seinen Liganden PD-L1 besetzt, dann führt dieser Vorgang zu einer Inaktivierung der T-Zellen, sodass sie nicht mehr zur Eliminierung der Tumorzellen beitragen (nach Ribas 2012).

Fukumoto et al. (2018) zeigten in einer Untersuchung, dass Patienten mit einem Rezidiv nach BCG-Therapie eine hohe PD-1 Expression hatten. Diese ging mit einer kürzeren Rezidiv- und Progressionsfreien Überlebenszeit einher (Fukumoto et al. 2018). Pembrolizumab, ein PD-1 Antikörper, wurde in Studien bereits zur Behandlung bei fortgeschrittenen Urothelkarzinomen eingesetzt (Balar et al. 2017; Bellmunt et al. 2017).

Auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) im Oktober 2018 in München wurden die Zwischenergebnisse einer Phase-2-Studie mit Pembrolizumab bei Patienten mit BCG-

unempfindlichen NMIBC vorgestellt. Es zeigte sich eine hohe Remissionsrate und Ansprechdauer (Wit et al. 2018). Diese Ergebnisse müssen in weiteren Studien untermauert werden.

1.9. Fragestellungen

In Anbetracht der hohen Variationsbreite der Folgediagnostik und -therapie sowie der hohen Abhängigkeit von einer genauen Diagnose ist eine lückenlose und präzise Informationsübertragung vom Operateur zum Weiterbehandler besonders wichtig.

Die vorliegende Arbeit soll Stellung beziehen, ob die Qualität der stationären Arztbriefe mit dem darin enthaltenden Informationsgehalt für den niedergelassenen Urologen bzw. Hausarzt eine klare Nachsorgeempfehlung enthält und damit eine erleichtert durchführbare Nachsorge und eine Reduktion der Rezidive erreicht werden kann.

Es wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Enthalten die urologischen Epikrisen der Uniklinik Magdeburg von Patienten mit NMIBC, die im Zeitraum 2012-2014 in die Studie eingeschlossen wurden, genügend Informationen für eine adäquate, leitliniengerechte Weiterbehandlung durch den niedergelassenen Urologen?
2. Ist eine konkrete Therapieempfehlung in den Arztbriefen enthalten?
3. Gibt es zwischen den verschiedenen Therapieempfehlungen in den Arztbriefen einen Unterschied bei der Rezidivhäufigkeit und im Überleben der Patienten?
4. Ist die Rezidivhäufigkeit und Muskelinvasivität abhängig vom Tumorstadium der 1. TURB im Beobachtungszeitraum?
5. Hat die postoperative Mitomycininstallation einen Einfluss auf die Rezidivfreiheit und das Überleben?

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit wurden Epikrisen von Patienten mit einem NMIBC aus der urologischen Universitätsklinik Magdeburg aus den Jahren 2012 bis 2014 retrospektiv analysiert. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten wurde anhand weiterer Epikrisen bis Ende 2016 verfolgt. Zum Ende dieses Zeitraumes wurde auch versucht den Überlebensstatus der eingeschlossenen Patienten zu klären. Diese Informationen wurden erlangt über ein persönliches Gespräch mit den Patienten, über den behandelnden Urologen/Hausarzt und über das klinische Krebsregister Magdeburg.

Wenn kein genaues Sterbedatum, sondern nur das Sterbejahr bekannt war, wurde als Sterbezeitpunkt aus statistischen Gründen der 15. Juni des Sterbejahres genommen.

Mithilfe der Krankenhausinformationssysteme Medico 22./23. Version (Cerner Corporation, North Kansas City, USA) und Medos Version 9.3.(Nexus AG, Donaueschingen) wurden Arztbriefe mit den OPS-Codes 5-573. 40 bzw. 5-573.41 (transurethrale Resektion von Gewebe der Harnblase, nicht fluoreszenzgestützt bzw. fluoreszenzgestützt) identifiziert.

Es konnten 160 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Ein Teil dieser Patienten hatte im Rahmen ihrer Tumorerkrankung mehrere Klinikaufenthalte mit TURB in der urologischen Abteilung, beispielsweise für eine Nachresektion. Daher beträgt die Anzahl der für diese Analyse einbezogenen Arztbriefe 317, wobei im betrachteten Zeitraum maximal vier stationäre Aufenthalte mit TURB und den entsprechenden Arztbriefen pro Patient berücksichtigt werden konnten.

Zur Patientenidentifikation wurden Geburtsdatum und Geschlecht herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte anonymisiert.

Die Epikrisen wurden auf das Vorhandensein folgender Informationen überprüft und soweit vorhanden, in einer Tabelle notiert:

1. Risikofaktor: Raucherstatus
2. Indikation zur Durchführung einer Zystoskopie: Makrohämaturie, Schmerz oder Zufallsbefund einer Raumforderung in Sonographie/Zystoskopie/CT/URS.
3. Art der Zystoskopie: Weißlicht/PDD
4. Durchführung eines Mappings: ja/nein
5. Postoperative Mitomycininstallation: ja/nein
6. Tumorstadium: Infiltrationstiefe nach TNM-Klassifikation (pTa/ pT1 /pTcis)

WHO-Grading von 1973 (G1/G2/G3) und von 2004 (PUNLMP/low grade/high grade)

7. Empfehlungen zur Nachsorge: allgemeine leitliniengerechte Nachsorge/zystoskopische Kontrolluntersuchungen/Installationstherapie mit BCG/Nachresektion/ Zystektomie
8. Rezidiv/Progress: ja/nein, Progress als invasives Tumorwachstum mit Durchbrechen der Tunica muscularis (MIBC)

2.2. Datenverwaltung und -auswertung

Die diversen Informationen wurden zunächst tabellarisch mit dem Programm Excel Version 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) aufgelistet.

Die Erstellung des Textes erfolgte mit dem Programm Word Version 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Das Literaturverzeichnis wurde mithilfe des Programmes Citavi Version 5 (Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz) erzeugt.

Die erhobenen Daten wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Otto-von-Guericke- Universität (Prof. Kropf) statistisch ausgewertet. Es wurde das Statistikprogramm SPSS Version 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) verwendet. SPSS wurde ebenfalls für die Erstellung von Diagrammen benutzt.

Die gewonnenen Daten wurden deskriptiv ausgewertet und in absoluten Zahlen sowie Prozentzahlen angegeben. Die Überlebenszeit wurde nach Kaplan-Meier ermittelt und mit dem Logrank-Test verglichen.

Eine Match-Pair Analyse wurde für die erste Operation erstellt. Es wurden Patienten mit einer Erstdiagnose ab 2012 mit und ohne MMC-Installation verglichen, die das gleiche T- und G-Stadium hatten und sich nicht um mehr als fünf Jahre in ihrem Lebensalter unterschieden. Auch hier erfolgte die anschließende Überlebenszeitanalyse mithilfe des Logrank-Tests.

Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Bei mehr als zwei Vergleichsgruppen werden die unadjustierten p-Werte angegeben, die Signifikanzangaben erfolgen mit der Bonferoni-Korrektur.

Sowohl bei den Prozentangaben als auch bei den Konfidenzintervallen wurde die zweite Stelle nach dem Komma entsprechend auf- bzw. abgerundet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Nach Geschlechtern verteilt bestand das Kollektiv aus 30 (18,8%) Frauen und 130 (81,3%) Männern, sodass insgesamt 160 Patienten für die Untersuchung zur Verfügung standen. Bei der ersten im angegebenen Zeitraum registrierten TURB waren diese zwischen 26 und 90 Jahren alt, der Median lag bei 73 Jahren.

40 (25%) Patienten erhielten die Erstdiagnose eines NMIBC vor 2012, 119 (74,4%) Patienten ab 2012. Bei einem Patienten (0,6%) fehlte diese Angabe.

Den Arztbriefen war zu entnehmen, dass 25 (15,6%) Patienten eine Raucheranamnese hatten. Ob die übrigen Patienten nach ihrem Rauchverhalten gefragt wurden, ließ sich nicht eruieren. Andere Angaben zu Risikofaktoren, die die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen, wie z.B. der Beruf des Patienten, wurden in keinem Brief dokumentiert. Eine Angabe der Familienanamnese für Tumorerkrankungen, insbesondere zu Harnblasenkarzinomen, fand sich in keiner einzigen der Epikrisen.

Insgesamt bekamen 52 (32,5%) Patienten im betrachteten Zeitraum von 2012-2016 mindestens ein Rezidiv. Es entwickelten 13 (8,1%) von 160 Patienten das Rezidiv mit Progress in einen muskelinvasiven Tumor.

3.2. Stationäre Aufnahmegründe

Die Indikation zur Vorstellung in der urologischen Klinik bei den 119 Patienten mit der Erstdiagnose eines NMIBC ab 2012 wurde in den meisten Arztbriefen mitgeteilt.

51 (42,9%) Patienten kamen danach aufgrund einer Makrohämaturie. 36 (30,3%) weitere Patienten hatten bereits im ambulanten Bereich ein bildgebendes Verfahren erhalten, bei dem sich der Verdacht auf einen Tumor ergeben hatte. Von diesen 36 Patienten hatten 24 (66,7%) extern eine Zystoskopie erhalten, acht (22,2%) Patienten eine Sonografie und vier (11,1%) ein CT.

Sieben (5,9%) der 119 Patienten wurden mit einem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom aus umliegenden Krankenhäusern bzw. von anderen Stationen in die urologische Abteilung des Universitätsklinikums verlegt. In unseren untersuchten Arztbriefen fanden sich bei diesen Patienten keine Angaben zur Symptomatik eines Harnblasenkarzinoms. Bei zwei (1,7%) Patienten wurde ein Blasentumor während einer Ureterorenoskopie diagnostiziert. Zwei (1,7%) Patienten stellten sich wegen Beschwerden im Unterbauch in der Notaufnahme vor und wurden direkt in die urologische Abteilung aufgenommen. Bei weiteren vier (3,4%) Patienten, die wegen anderer urologischer Probleme aufgenommen worden waren, wurde der Blasentumor zufällig entdeckt. In 17 (14,3%) Fällen

wurde im Arztbrief keinerlei Begründung für die Durchführung einer TURB angegeben, d.h. es fehlten jegliche Angaben zur Blasenkarzinomanamnese.

3.3. Anzahl und Art der transurethralen Blasenresektionen und Mappings

Die 160 Patienten erhielten im betrachteten Zeitraum 317 TURBs. 13 (4,1%) Operationen wurden mit PDD durchgeführt. Bei den restlichen 304 (95,9%) TURBs wurde Weißlicht verwendet.

Bei der 1. TURB erhielten neun (5,6%) von 160 Patienten die Zystoskopien in PDD. Eine zweite TURB erhielten 44 Patienten, hier erfolgten drei (6,8%) von 44 Eingriffen in PDD. Bei 12 Patienten war ein dritte TURB erforderlich, von diesen wurde nur eine (8,33%) in PDD durchgeführt. Von den fünf Patienten, die noch eine 4. TURB bekamen, erhielt niemand einen Eingriff mit PDD.

Bei den 317 Eingriffen wurden 9 (2,8%) CIS-Tumore entdeckt. Es wurden insgesamt 26 (8,2%) Mappings durchgeführt. Hierbei wurde ein CIS detektiert.

3.4. Zeitraum zwischen den Operationen

Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass der zeitliche Abstand zwischen den nachfolgenden Operationen immer kleiner wurde: Der Mittelwert zwischen 1. und 2. Operation lag bei 11,3 Monaten und der Median bei 3,9 Monaten. Zwischen der 2. und 3. Operation vergingen im Mittel 6,3 Monate und der Median lag bei 2,6 Monaten. Zwischen 3. und 4. Operation lagen sowohl der Mittelwert als auch der Median bei 2,3 Monaten. Dabei zeigte der zeitliche Verlauf der Operationen eine deutliche Streuung (Abb.2).

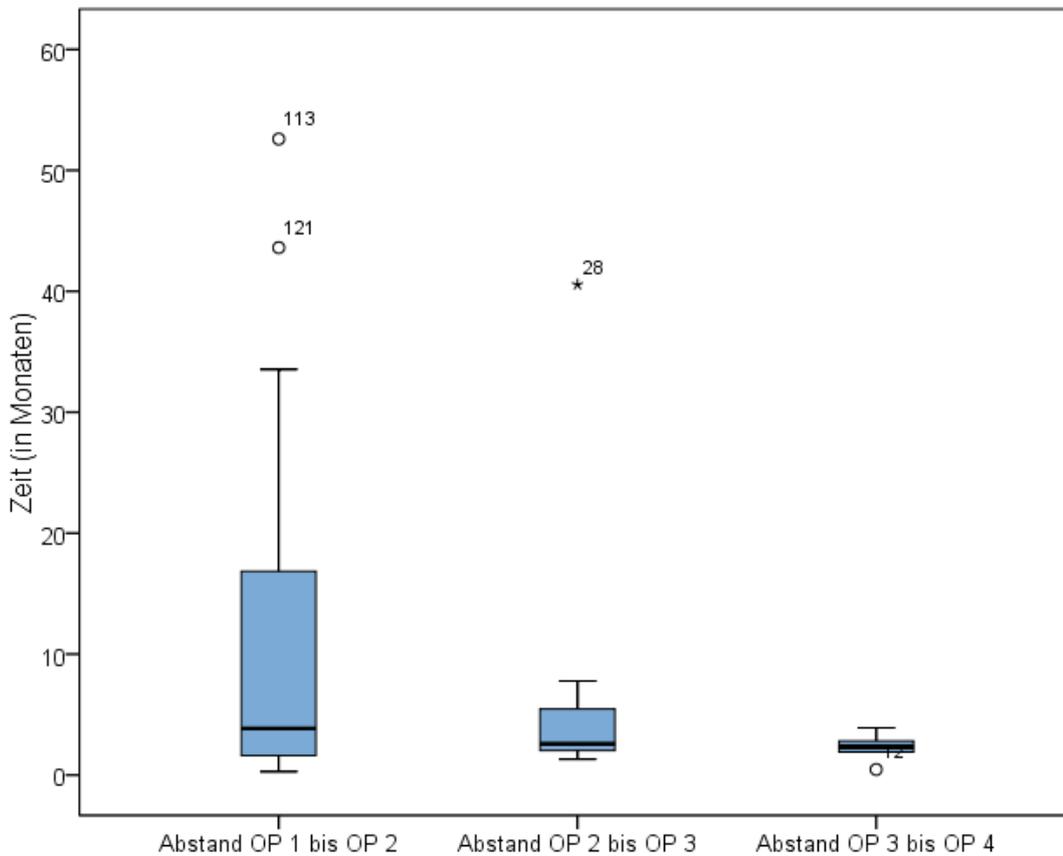


Abb. 2: Zeitraum zwischen den Operationen

3.5. Tumorangaben

Frage 1: Enthalten die urologischen Epikrisen der Uniklinik Magdeburg von Patienten mit NMIBC, die im Zeitraum 2012-2014 in die Studie eingeschlossen wurden, genügend Informationen für eine adäquate, leitliniengerechte Weiterbehandlung durch den niedergelassenen Urologen?

1. TURB

Bei den 160 Arztbriefen, die nach der ersten TURB im Beobachtungszeitraum erstellt worden waren, gab es bei 21 (13,1%) Patienten keine Angabe des T-Stadiums. In dieser Patientengruppe hatten 17 Personen keinen Tumornachweis im histopathologischen Bericht, da 14 Patienten von ihnen die Erstdiagnose eines NMIBC bereits vor 2012 erhalten hatten und therapiert worden waren, sodass die im Beobachtungszeitraum durchgeführte und hier erwähnte TURB im Rahmen der Tumornachsorge erfolgte. Vier der o.g. 21 Patienten litten unter einem Tumor, aber es existierte keine Angabe des T-Stadiums im Arztbrief. Drei von ihnen erkrankten später im betrachteten Zeitraum an einem Rezidiv.

Es zeigte sich bei 92 (57,5%) Patienten ein pTa-, bei 44 (27,5%) Personen ein pT1- und bei drei Patienten (1,9%) ein pTcis-Tumor (Abb. 3).

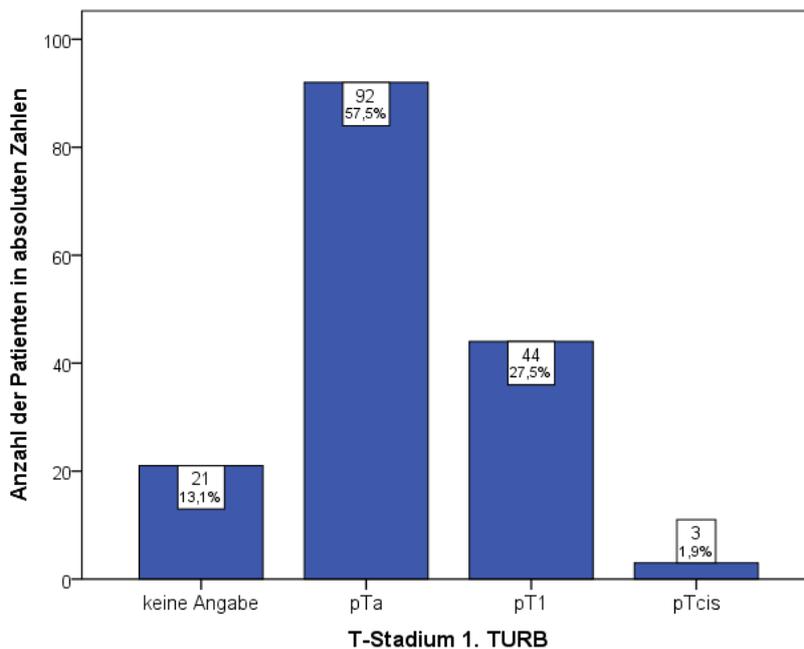


Abb. 3: T-Stadium der 1. TURB

In den Epikrisen wurde sowohl das WHO-Grading von 1973 als auch von 2004 parallel verwendet. Aber nicht in jedem Arztbrief wurden beide Angaben gemacht.

In den 160 Arztbriefen war bei 21 (13,11%) Patienten kein Grading nach WHO-Klassifikation von 1973 angegeben. 17 von ihnen, wie oben beschrieben, hatten keinen Tumornachweis und bei den restlichen vier Patienten fehlte diese Angabe im Brief. Drei Erkrankte von ihnen hatten allerdings eine Angabe des Gradings nach der WHO-Klassifikation von 2004. Der Patient ohne Angabe eines Gradings ist verstorben.

Ein Harnblasenkarzinom wurde nachgewiesen bei 64 (40%) Patienten im G1-Stadium, bei 47 (29,4%) Patienten im G2-Stadium und bei 28 (17,5%) im G3-Stadium (Abb.4).

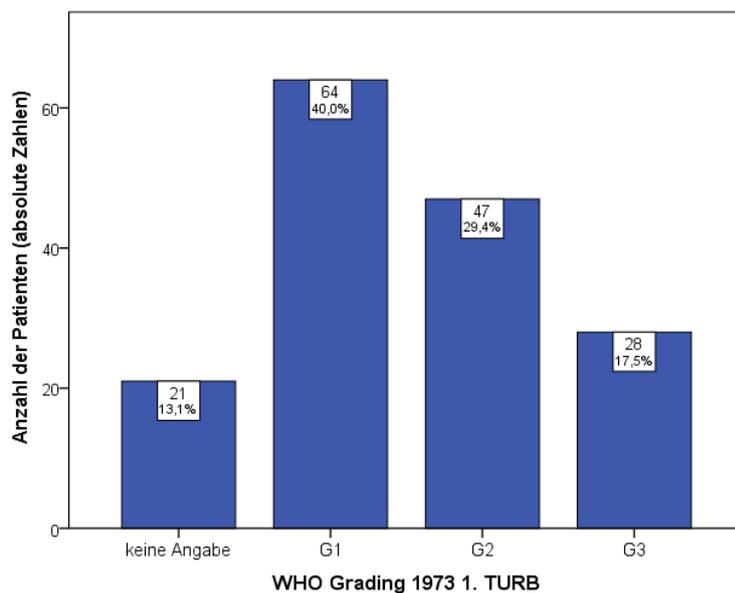


Abb. 4: G-Stadium 1973 der 1. TURB

Es erfolgte in 94 (58,8%) Briefen keine Angabe des Gradings nach WHO-Klassifikation von 2004. 47 (29,4%) Patienten hatten einen low-grade Tumor und 19 (11,9%) Patienten ein high-grade Karzinom (Abb.5).

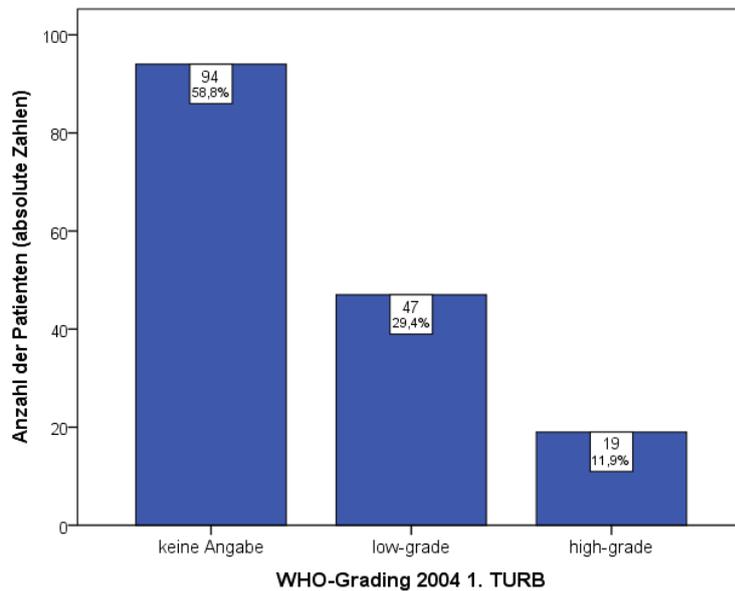


Abb. 5: G-Stadium 2004 der 1. TURB

2. TURB

44 (27,5%) von 160 Patienten hatten im beobachteten Zeitraum bei einer ihrer nachfolgenden TURB einen Tumornachweis. Die Angabe des T-Stadiums war hier in jedem Arztbrief vorhanden. Bei 27 (61,4%) Patienten wurde ein pTa-Karzinom, bei 12 (27,3%) Patienten ein pT1- und bei 5 (11,4%) ein pTcis nachgewiesen (Abb. 6).

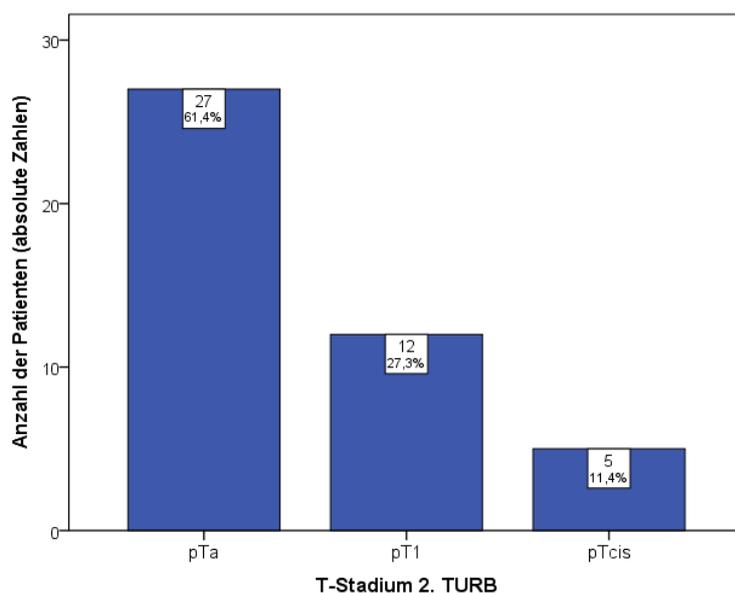


Abb. 6: T-Stadium der 2. TURB 1

Die Angabe des Gradings nach der WHO-Klassifikation von 1973 fehlte bei vier (9,1%) Patienten. Drei von ihnen hatten aber das Grading nach WHO-Klassifikation von 2004.

17 (38,6%) Patienten hatten einen G1- Tumor, bei weiteren 17 (38,6%) Patienten wurde ein G2-Tumor und bei sechs (13,6%) Patienten ein G3-Tumor im histopathologischen Bericht beschrieben (Abb. 7).

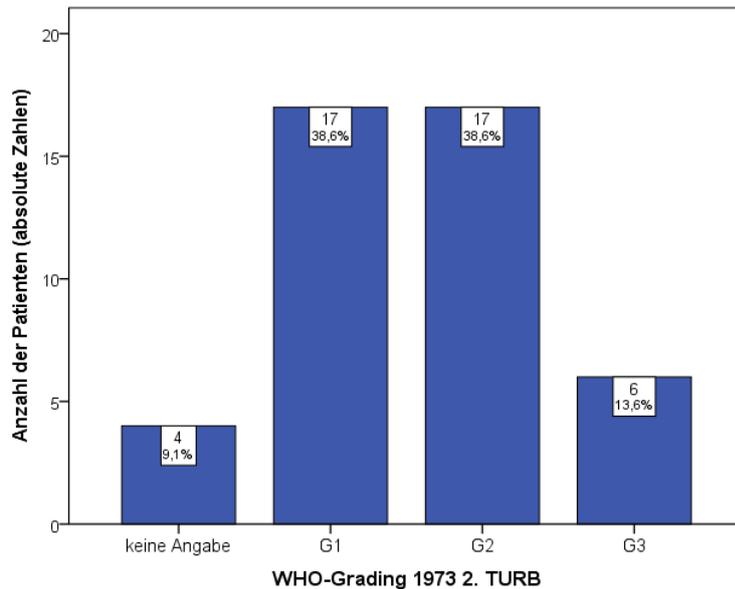


Abb. 7: G-Stadium 1973 der 2. TURB

Auch bei den Arztbriefen zur 2. TURB mit Tumornachweis fehlte bei 20 (45,5%) Patienten das WHO Grading von 2004. 17 (38,6%) Personen hatten einen low-grade Tumor und sieben (15,9%) Patienten ein high-grade Karzinom (Abb.8).

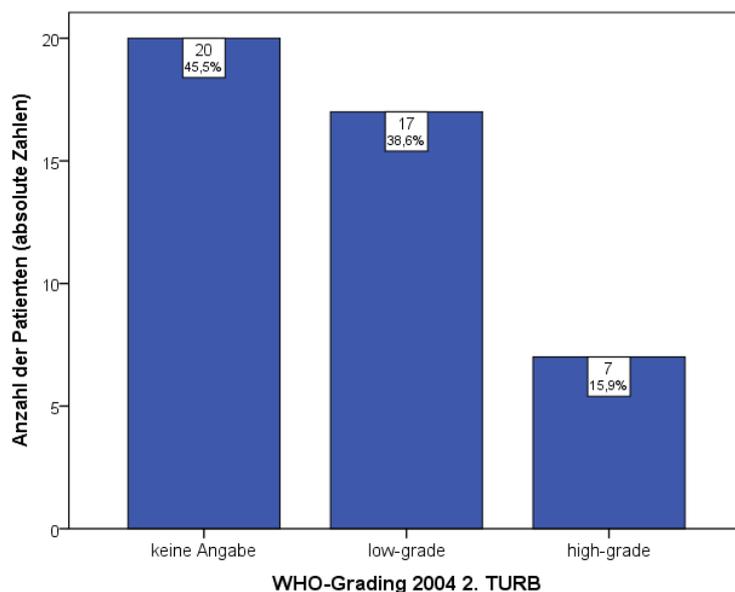


Abb. 8: G-Stadium 2004 der 2. TURB

3. TURB

Bei 12 (7,5%) von 160 Patienten wurde bei einem dritten Eingriff ein erneuter Tumor im histopathologischen Bericht beschrieben. Bei einem (8,3%) von diesen 12 Patienten fehlte die Angabe des T-Stadiums. Sieben (58,3%) Personen hatten einen pTa-Tumor und vier (33,3%) Patienten ein pT1-Karzinom (Abb.9).

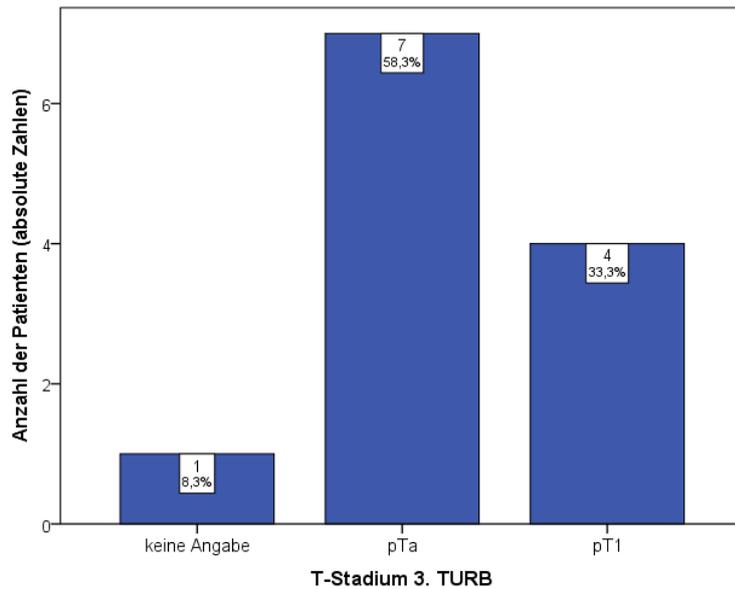


Abb. 9: T-Stadium der 3. TURB

Das G-Stadium des WHO-Gradings von 1973 fehlte im Arztbrief bei zwei (16,7%) Erkrankten, aber sie hatten eine Gradingangabe nach der WHO Klassifikation von 2004. Jeweils vier (je 33,3%) Patienten hatten einen G1- oder G2-Tumor. Ein G3-Karzinom hatten zwei (16,7%) Patienten (Abb.10).

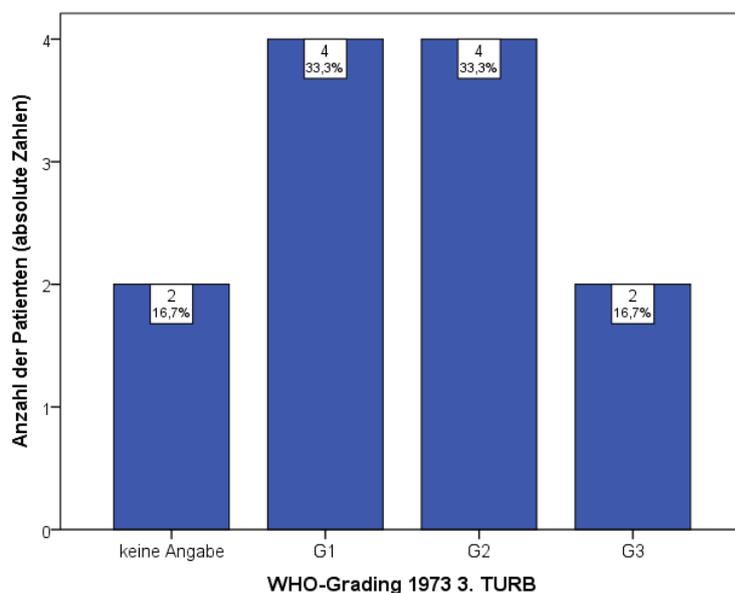


Abb. 10: G-Stadium 1973 der 3. TURB

In den Arztbriefen fehlte bei vier (33,3%) Patienten das WHO-Grading von 2004. Ein low-grade-Karzinom hatten 7 (58,3%) Patienten und ein high-grade Tumor wurde bei einem (8,3%) Patienten gefunden (Abb.11).

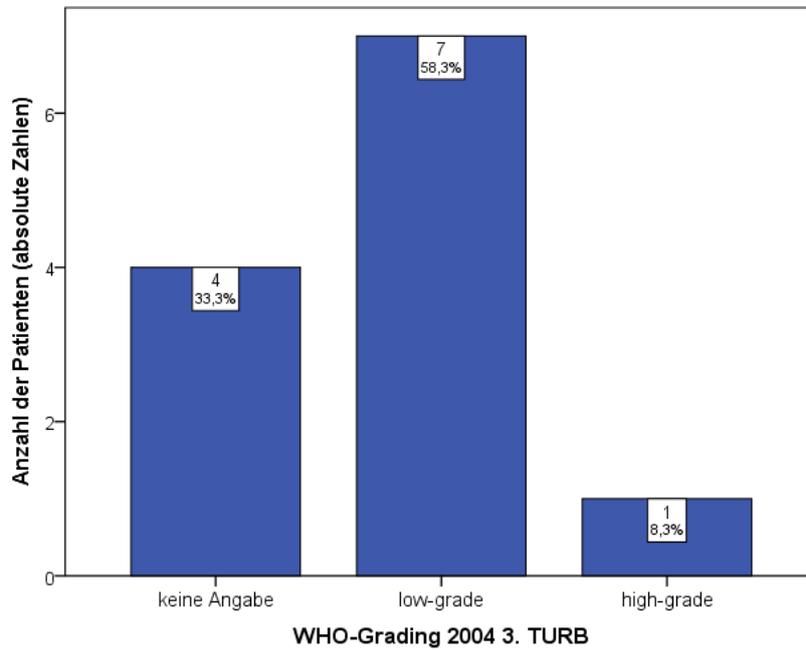


Abb. 11: G-Stadium 2004 der 3. TURB

4.TURB

Nach der 4. TURB hatten fünf Patienten folgende T-Stadien: Ein (20,0%) Patient ohne Angabe, zwei (40%) Patienten mit pTa, ein (20,0%) Patient mit pT1 und ein (20%) Patient mit pTcis (Abb. 12).

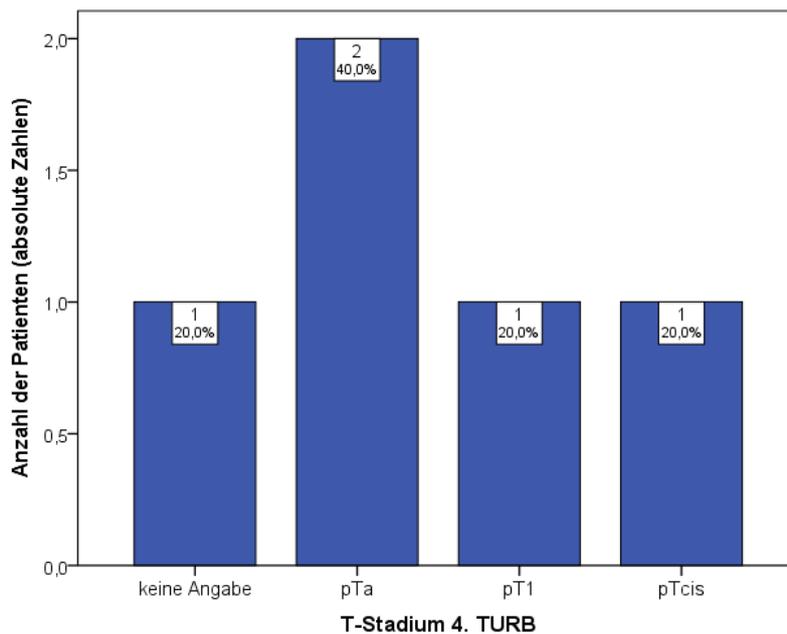


Abb. 12: T-Stadium der 4. TURB

Alle Patienten erhielten die Angabe des WHO-Gradings von 1973. Drei (60%) Patienten hatten einen G1-Tumor und zwei (40%) Patienten hatten ein G2-Karzinom (Abb. 13).

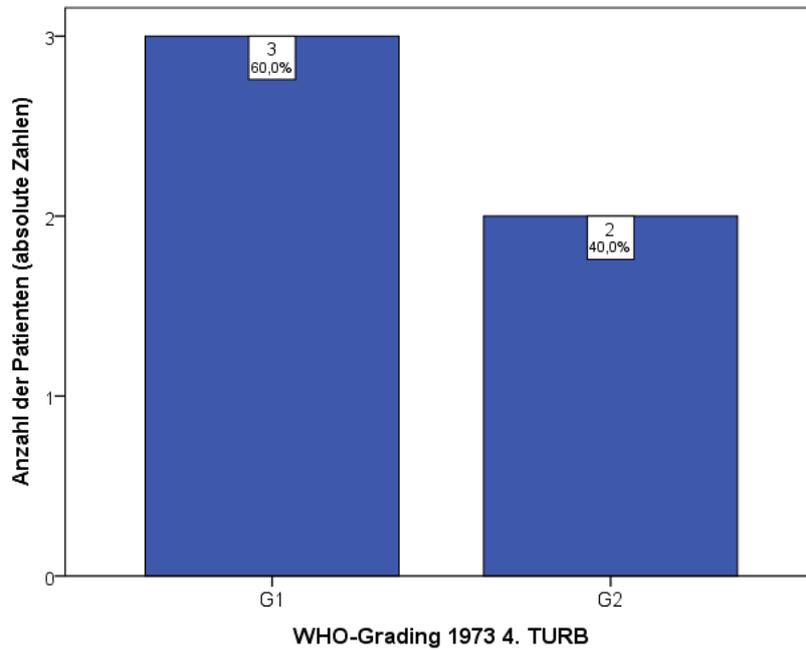


Abb. 13: G-Stadium 1973 der 4. TURB

Drei (60%) Patienten hatten keine Angabe des WHO-Gradings von 2004. Einen low-grade Tumor hatten zwei (40%) Erkrankte (Abb.14).

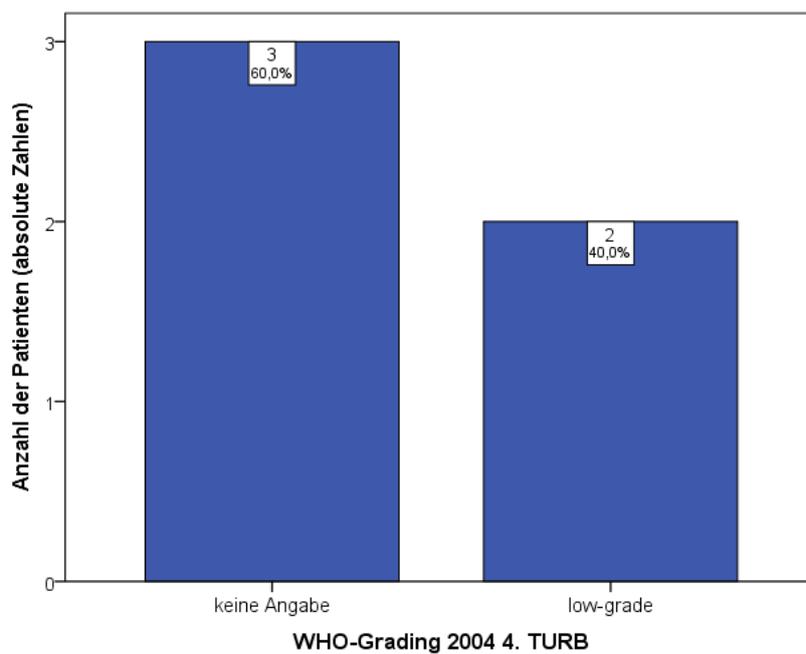


Abb. 14: G-Stadium 2004 der 4. TURB

3.6. Therapieempfehlungen und Auswirkungen auf Rezidivhäufigkeit sowie Überleben

Frage 2: Ist eine konkrete Therapieempfehlung in den Arztbriefen enthalten?

Frage 3: Gibt es zwischen den verschiedenen Therapieempfehlungen in den Arztbriefen einen Unterschied der Rezidivhäufigkeit und im Überleben der Patienten?

1. TURB

In den Arztbriefen nach der ersten TURB im betrachteten Zeitraum erhielten von den 160 Patienten vier (2,5%) Patienten keine Empfehlung für eine Nachbehandlung. 29 (18,1%) Patienten erhielten eine Empfehlung für eine „allgemeine leitliniengerechte Nachsorge“. Eine Zystoskopie wurde 38 (23,8%) Patienten empfohlen und eine BCG-Installationstherapie drei (1,9%) Patienten. Bei den übrigen 86 (53,8%) Patienten wurde die Nachresektion im Arztbrief empfohlen (Abb.15).

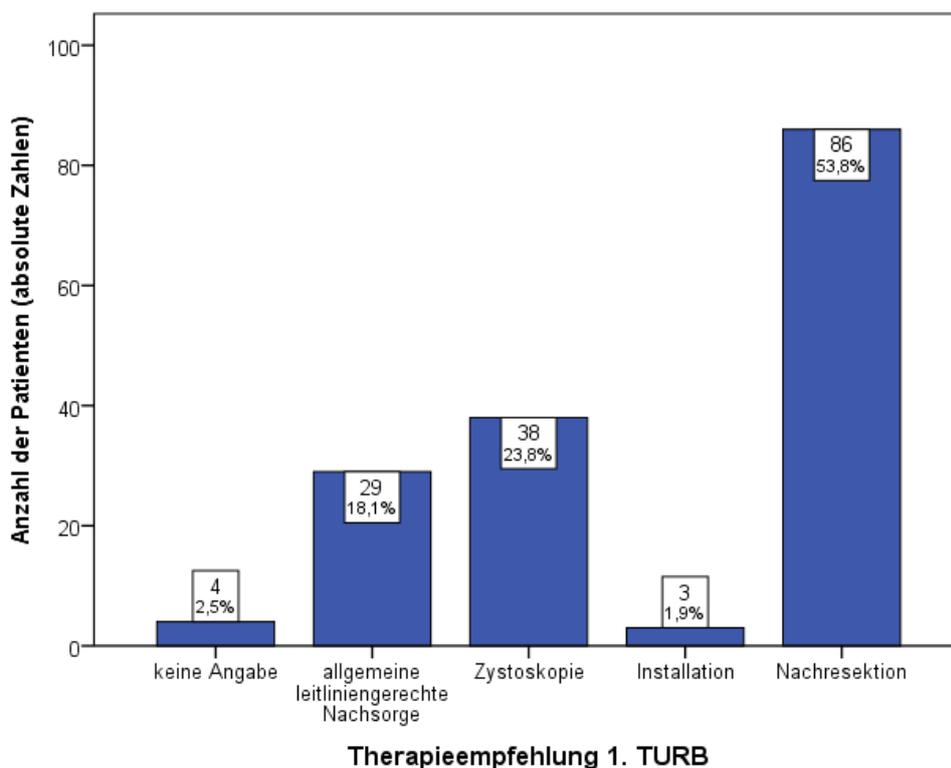


Abb. 15: Therapieempfehlung der 1. TURB

Um statistisch valide Aussagen zu treffen, wurden die zahlenmäßig drei größten Gruppen (allgemeine leitliniengerechte Nachsorge, Zystoskopie, Nachresektion) im folgenden separat verglichen.

Die folgende Tabelle (Tab.1) zeigt die Anzahl der Rezidive aus der jeweiligen Patientengruppe:

Tab.1: Anzahl der Rezidive in Abhängigkeit der Therapieempfehlung

Therapieempfehlung	Gesamtanzahl	Anzahl der Rezidive
allgemeine leitliniengerechte Nachsorge	29	9
Zystoskopie	38	8
Nachresektion	86	34
gesamt	153	51

Trat bei Patienten mit der Empfehlung zur „allgemein leitliniengerechten Nachsorge“ ein Rezidiv im Mittel nach 42,9 Monaten (95%-KI 33,8-52,0) auf, war es bei Patienten mit einer Empfehlung zur Zystoskopie nach 45,7 Monaten (95%-KI 37,7-53,6) vorhanden. Patienten, die eine Nachresektion erhalten sollten, litten im Mittel nach 27,1 Monaten (95%-KI 21.3-32.8) an einem Rezidiv (Abb. 16). Die Patientengruppe, der eine Zystoskopie empfohlen wurde, zeigte im Vergleich mit den Patienten, welche eine Nachresektion erhalten sollten, eine signifikant längere Rezidivfreiheit ($p=0,008$). Die übrigen Gruppenvergleiche hinsichtlich des Rezidivauftritts waren nicht signifikant.

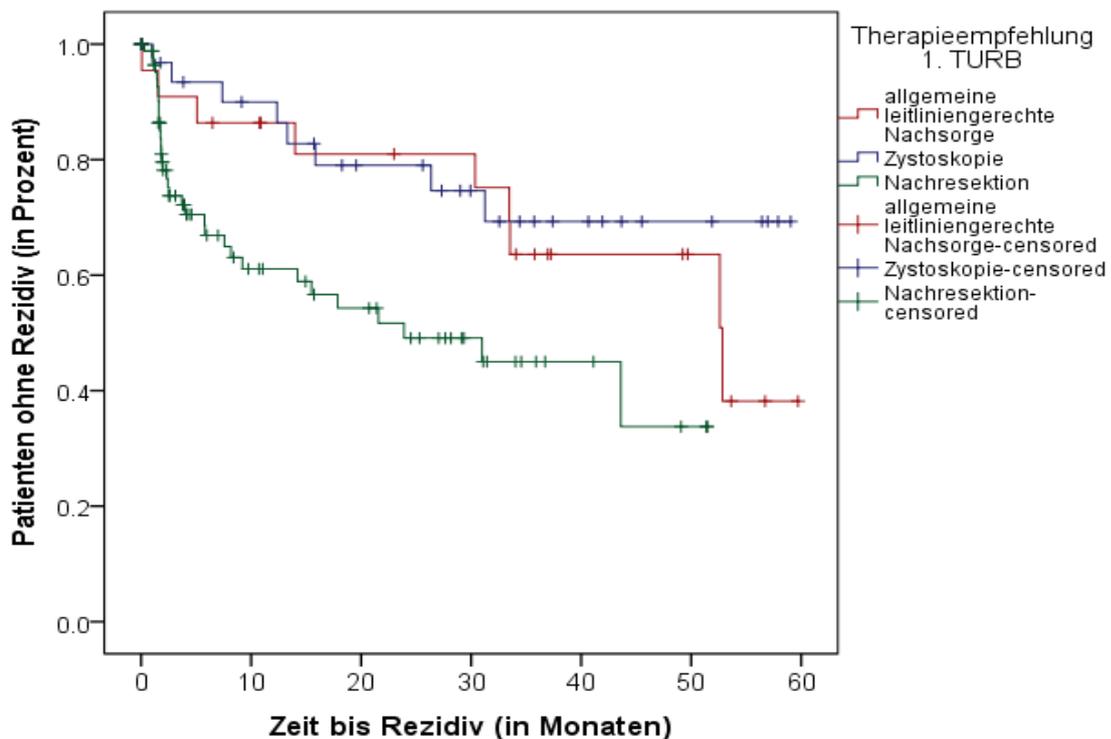


Abb. 16: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit der Therapieempfehlung

Einen muskelinvasiven Tumor entwickelten drei Patienten mit einer Empfehlung im Arztbriefe für eine „allgemein leitliniengerechten Nachsorge“ im Mittel nach 52,5 Monaten (95%-KI 44,8-60,2). Drei Patienten mit einer Empfehlung zur Zystoskopie erkrankten nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 54,2 Monaten (95%-KI 49,0-59,4). Von den Personen, denen eine Nachresektion empfohlen wurde, erkrankten sechs Patienten an einem MIBC nach 46,3 Monaten (95%-KI 42,4-50,3) (Abb.17). Der Vergleich dieser drei Gruppen zeigt keine statistische Signifikanz mit $p=0,876$.

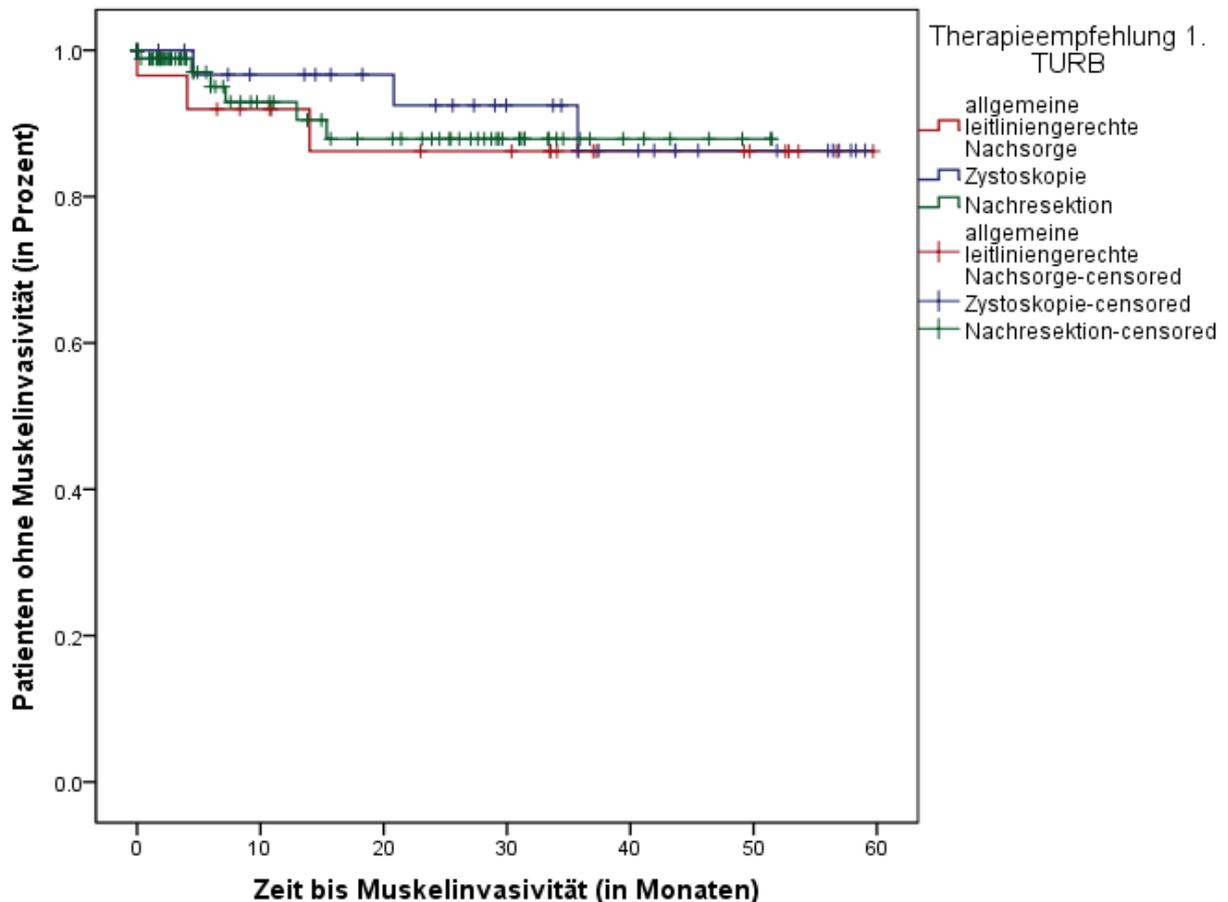


Abb. 17: Zeit bis zum Auftreten einer Muskelinvasivität in Abhängigkeit der Therapieempfehlung

Von den Patienten, die entweder keine Therapieempfehlung oder eine Empfehlung für eine BCG-Installation erhielten, ist in beiden Gruppen jeweils ein Patient verstorben.

Aus der Patientengruppe mit einer „allgemein leitliniengerechten Nachsorge“ sind drei Patienten gestorben. Acht Erkrankte, denen eine Zystoskopie empfohlen wurde, sowie 13 Patienten mit der Empfehlung zur Nachresektion sind im betrachteten Zeitraum ebenfalls verstorben. Patienten mit einer „allgemein leitliniengerechten Nachsorge“ sind im Mittel nach 52,5 Monaten (95%-KI 45,1-59,9) und Patienten mit einer Zystoskopie- Empfehlung nach 47,2 Monaten (95%-KI 40.1-54.3) verstorben. Erkrankte, denen eine Nachresektion im Arztbrief empfohlen wurde, starben nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 39,7 Monaten (95%-KI 34,3- 45,1) (Abb. 18). Der Vergleich der mittleren Überlebenszeit dieser drei Gruppen ist statistisch mit $p=0,447$ nicht signifikant.

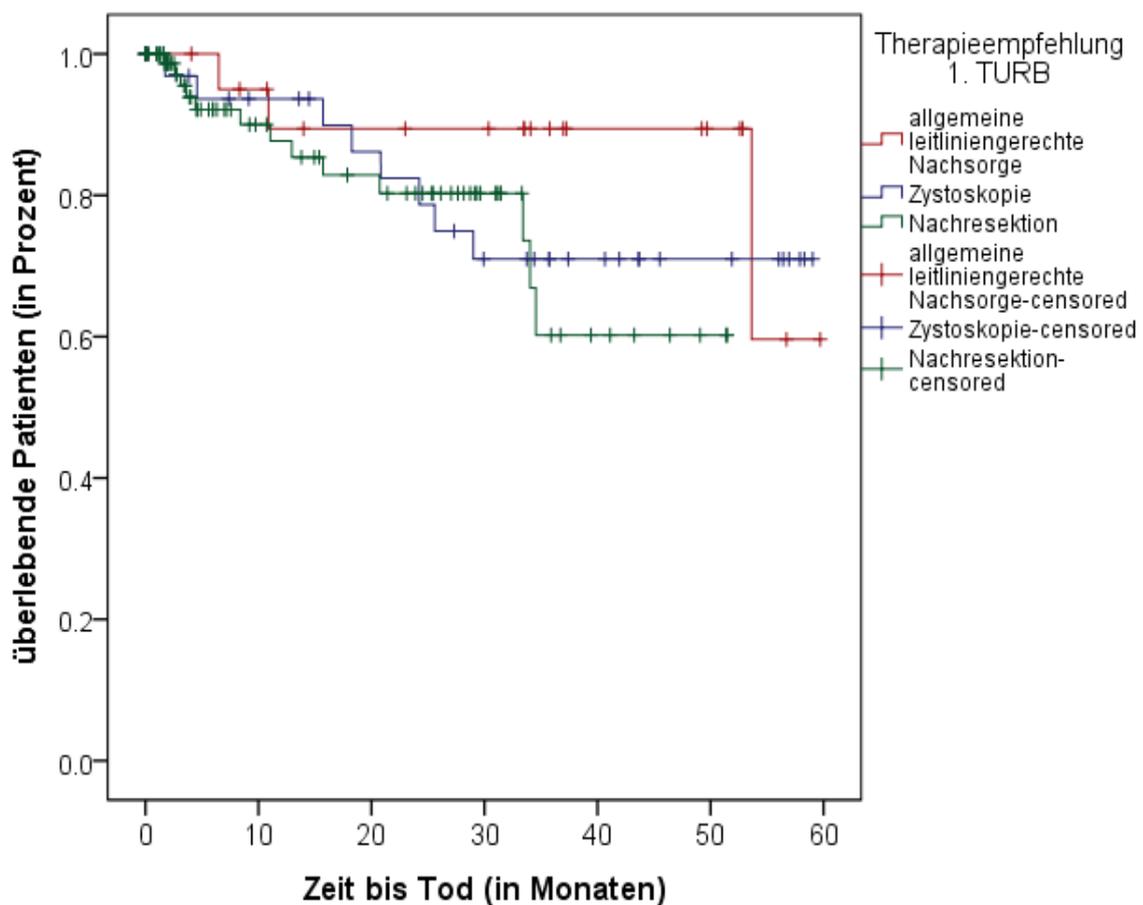


Abb. 18: Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit der Therapieempfehlung

2. TURB

Bei der nachfolgenden TURB mit Tumornachweis erhielten die 44 Patienten folgende Therapieempfehlungen: Zwei (4,5%) Patienten keine Empfehlung, drei (6,8%) Patienten eine allgemein leitliniengerechter Nachsorge, zehn (22,7%) Patienten eine Empfehlung für eine Zystoskopie, vier Patienten (9,1%) für eine Installationstherapie, 24 (54,5%) Patienten für eine Nachresektion und ein Patient (2,3%) für eine Zystektomie (Abb. 19).

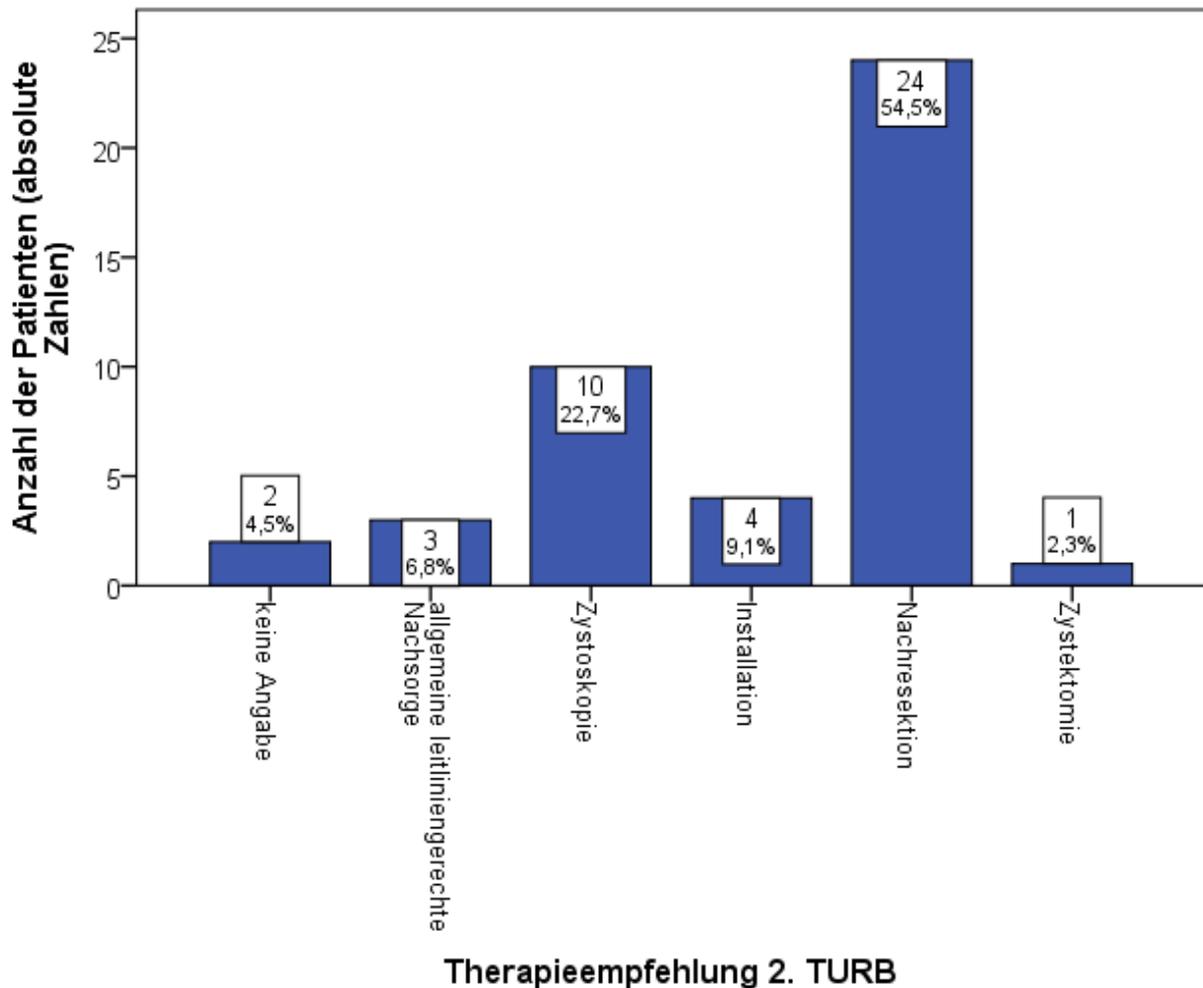


Abb. 19: Therapieempfehlung der 2. TURB

3. TURB

Von den zwölf Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine dritte TURB mit nachgewiesenem Tumor hatten, wurde vier (33,3%) Patienten eine Zystoskopie empfohlen, sieben (58,3%) Erkrankten eine Nachresektion und bei einem Patienten (8,3%) fehlte die Angabe einer Nachbehandlung (Abb. 20).

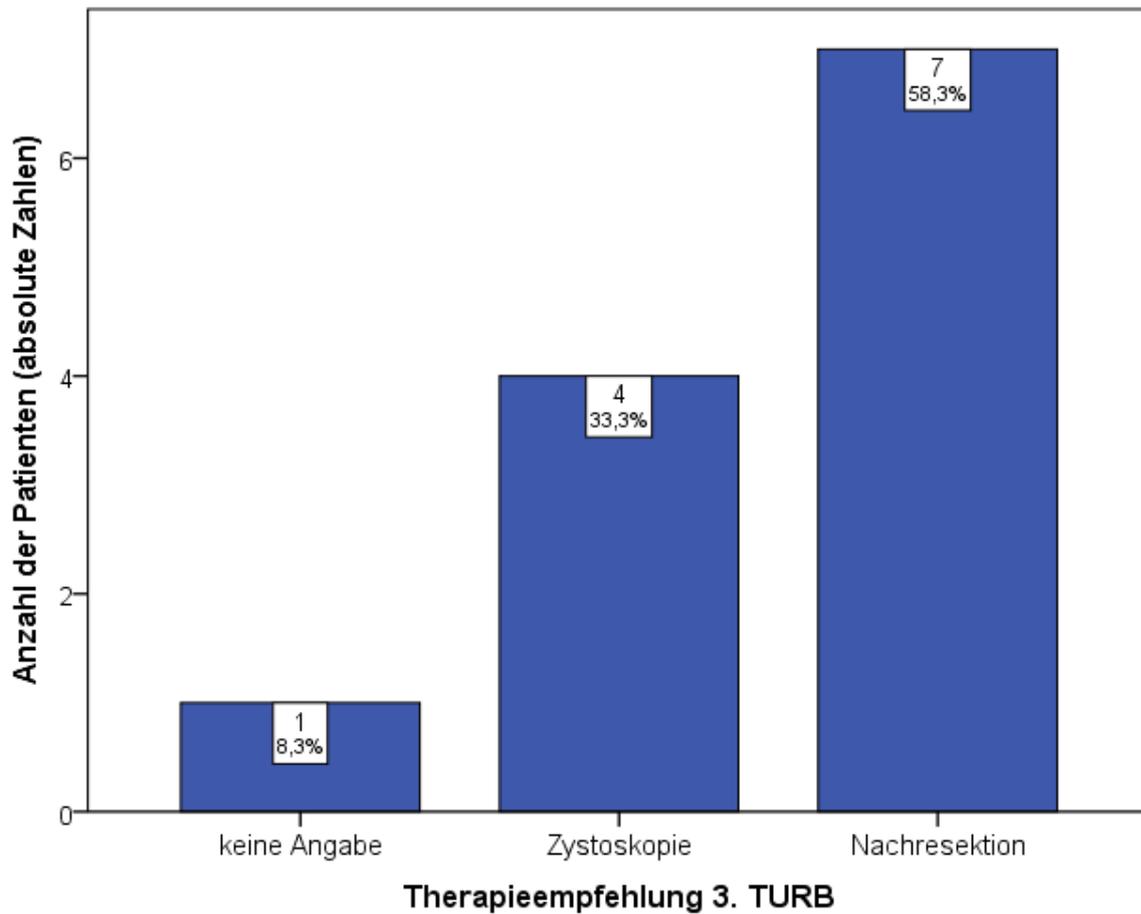


Abb. 20: Therapieempfehlung der 3. TURB

4.TURB

Fünf Patienten erhielten im betrachteten Zeitraum noch eine vierte TURB mit einem erneut diagnostizierten Tumor. Zwei (40%) Patienten wurde die Zystoskopie und drei (60%) Patienten die Nachresektion empfohlen (Abb. 21). Hier war die Angabe zur Nachbehandlung bei allen Arztbriefen vollständig.

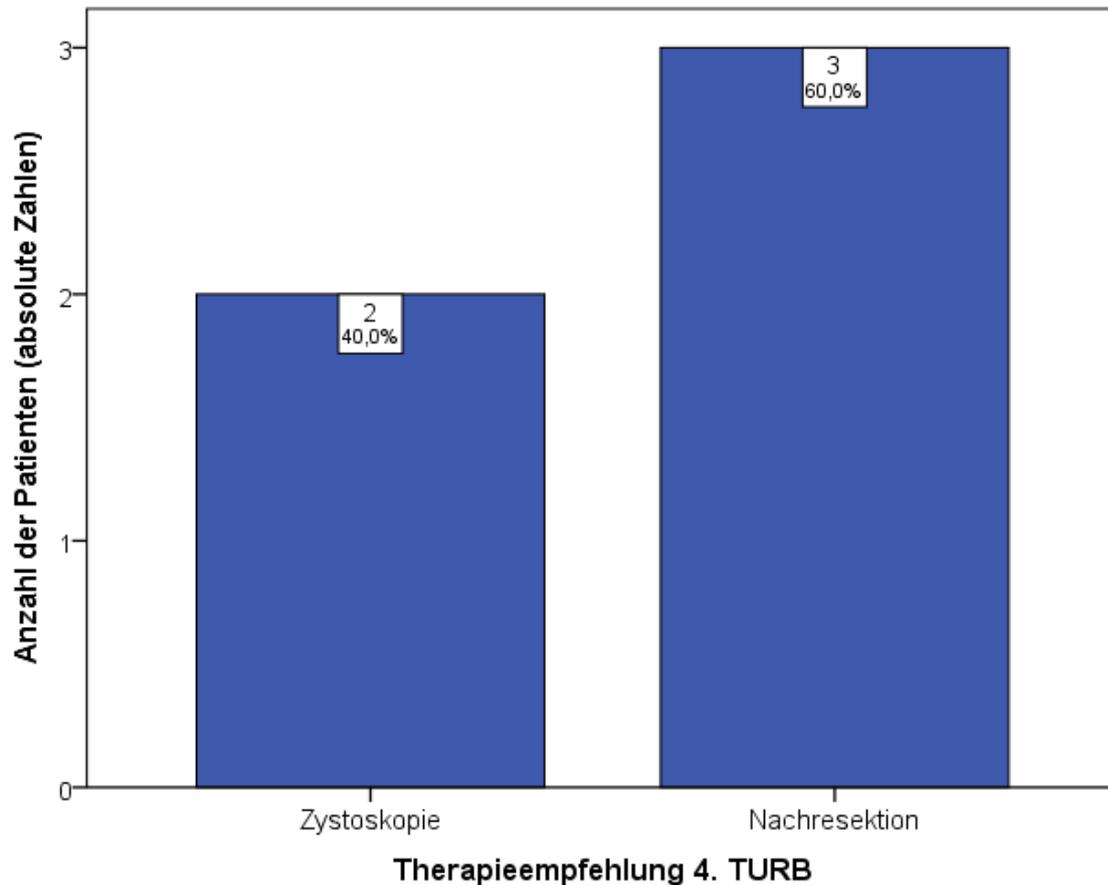


Abb. 21: Therapieempfehlung der 4. TURB

3.7. Rezidivhäufigkeit und Muskelinvasivität

Frage 4: Ist die Rezidivhäufigkeit und Muskelinvasivität abhängig vom Tumorstadium der 1. TURB im Beobachtungszeitraum?

a) T-Stadium

An einem Rezidiv erkrankten insgesamt 52 (32,5%) von 160 Patienten. Acht (15,4%) der Patienten mit späterem Rezidiv waren nach der ersten TURB entweder tumorfrei oder es fehlte die Angabe des T-Stadiums. 24 (46,2%) Patienten hatten einen pTa-, 19 (36,5%) Patienten einen pT1- und ein (1,9%) Patient einen pTcis-Tumor.

In die Berechnung der Überlebenszeitanalyse konnten die Patienten ohne beschriebenes T-Stadium, sowie die zahlenmäßig kleine Gruppe der Patienten mit einem pTcis-Tumor nicht berücksichtigt werden, da hier aufgrund der kleinen Patientenzahl keine validen statistischen Aussagen möglich sind.

Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs der Patienten mit einem pTa-Karzinom betrug 42,1 Monate (95%-KI 36,4-47,7) und die der Personen mit einem pT1-Karzinom 24,6 Monate (95%-KI 16,8-32,5) (Abb. 22). Der Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von $p=0,004$.

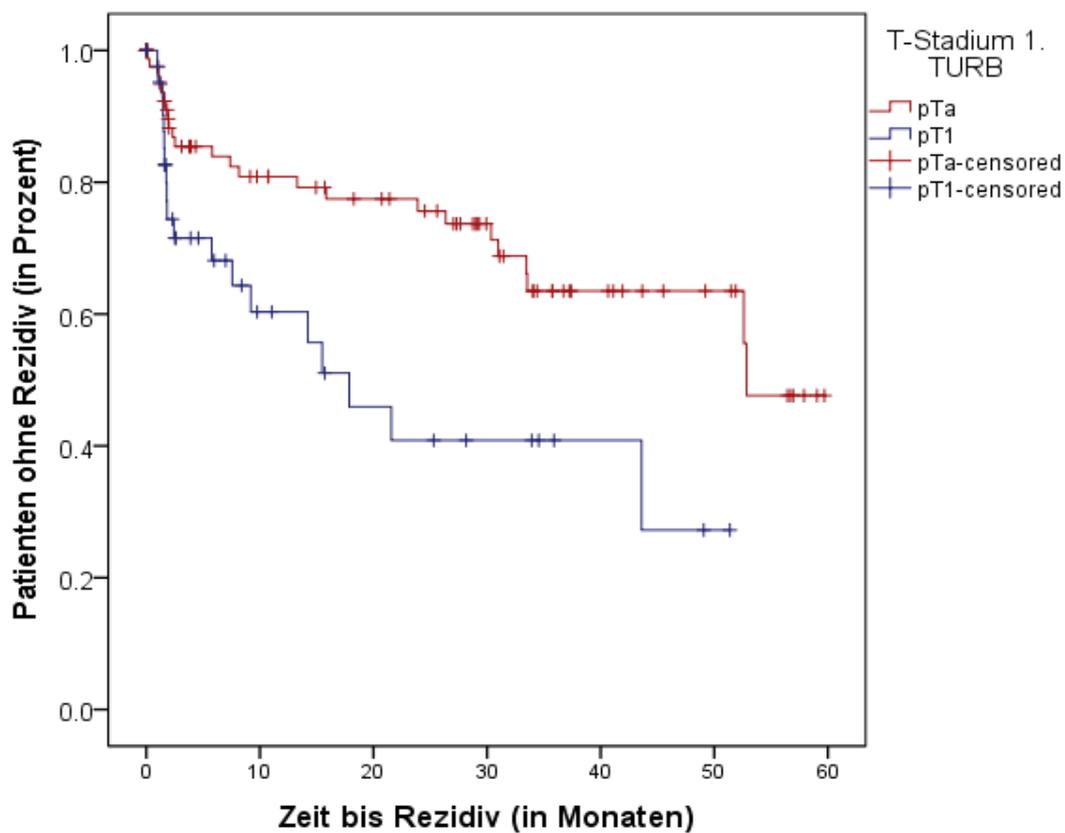


Abb. 22: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des T-Stadiums

Die folgende Tabelle (Tab. 2) zeigt in welchem Patientenkollektiv es zu einem Progress in Richtung muskelinvasivem Harnblasenkarzinom kam:

Tab.2: Anzahl der muskelinvasiven Tumore in Abhängigkeit des T-Stadiums

T-Stadium 1. TURB	Gesamtanzahl	Anzahl Muskelinvasivität
keine Angabe	21	5
pTa	92	3
pT1	44	5
pTcis	3	0
gesamt	160	13

Die Patienten (n= 3) mit pTa- Tumor erkrankten nach einer mittleren geschätzten Überlebenszeit von 57,3 Monaten (95%-KI 54,7-60,0) an einem muskelinvasiven Tumor, die Patienten mit einem pT1-Tumor (n= 5) nach einer mittleren Überlebenszeit von 41,7 Monaten (95%-KI 34,2-49,2) (Abb. 23). Der Vergleich beider Gruppen hat mit $p= 0,13$ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

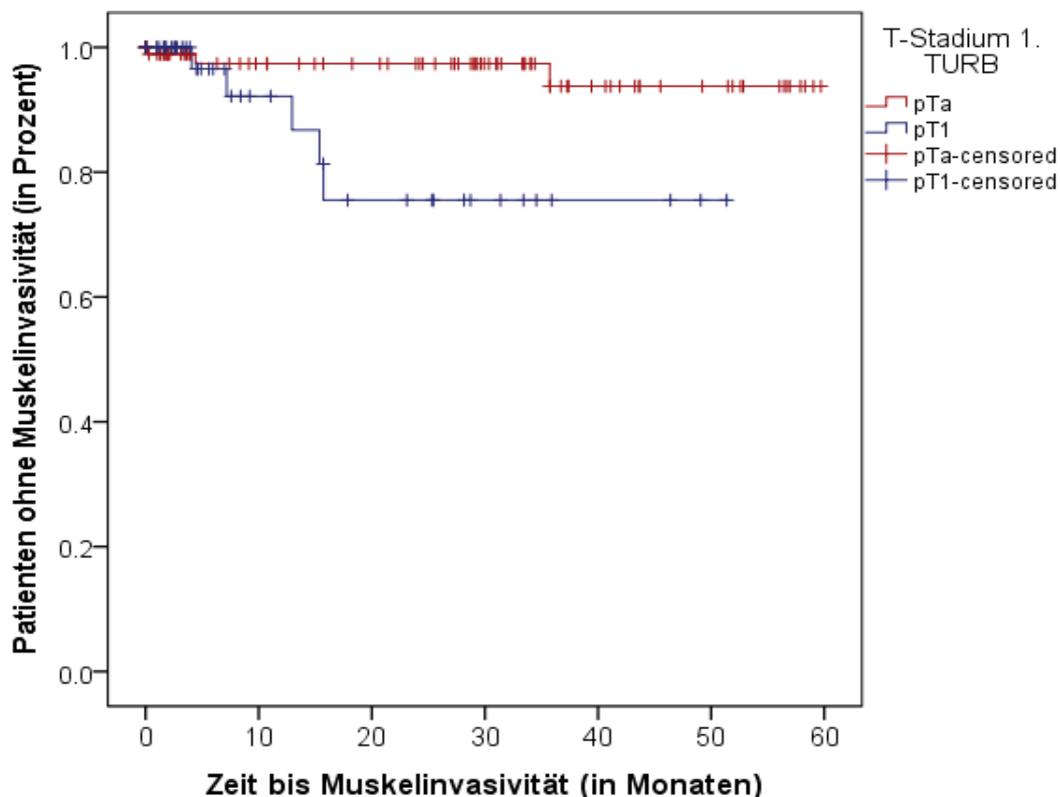


Abb. 23: Zeit bis zum Auftreten einer Muskelinvasivität in Abhängigkeit des T-Stadiums

Von 160 Patienten verstarben 26 (16,3%) im Beobachtungszeitraum:

Sechs Verstorbene hatten im ersten Arztbrief ein tumorfreies Nachresektat und konnten daher in die folgende statistische Auswertung nicht berücksichtigt werden. Zehn Patienten mit einem pTa-Tumor im ersten Arztbrief verstarben nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 52,4 Monaten (95%-KI 48,2-56,6) und neun Patienten mit pT1-Karzinom nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 34,9 Monaten (95%- KI 26,8-43,1) (Abb. 24). Der Vergleich der Überlebenszeit zwischen den beiden zahlenmäßig größten Patientengruppen mit pTa- und pT1-Stadium ergab einen statistisch signifikanten Wert von $p= 0,009$. Von den drei Patienten mit pTcis-Tumor ist einer verstorben. Aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Gruppe konnte diese nicht in die Statistik einfließen.

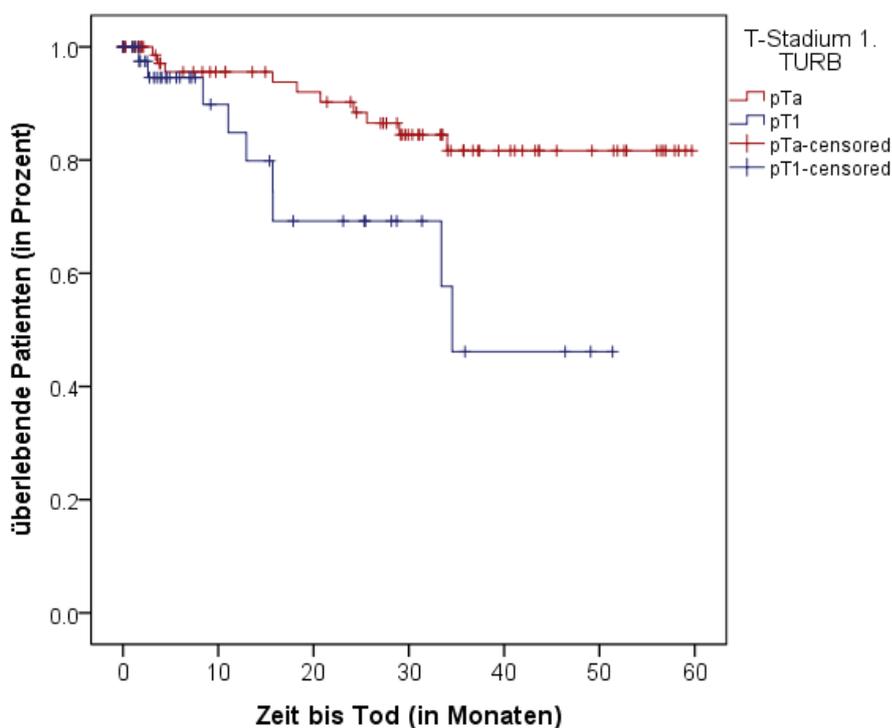


Abb. 24: Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit des T-Stadiums

b) Grading

Die folgende Tabelle (Tab.3) zeigt die Anzahl der Rezidive des jeweiligen G-Stadiums.

Tab. 3: Anzahl der Rezidive in Abhängigkeit des G-Stadiums 1973

G-Stadium 1973 der 1. TURB	Gesamtanzahl	Anzahl der Rezidive
G1	64	17
G2	47	20
G3	28	8
gesamt	139	45

Patienten mit G1-Stadium haben ein Rezidiv im Mittel nach 43,2 Monaten (95%-KI 36,8-49,7), Patienten mit G2-Stadium im Mittel nach 25,9 Monaten (95%-KI 18,7-33,1) und Patienten mit G3-Stadium im Mittel nach 31,5 Monaten (95%-KI 21,1-42,0) erhalten (Abb.25). Nur der Vergleich der Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs der Gruppen G1 und G2 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von $p=0,006$.

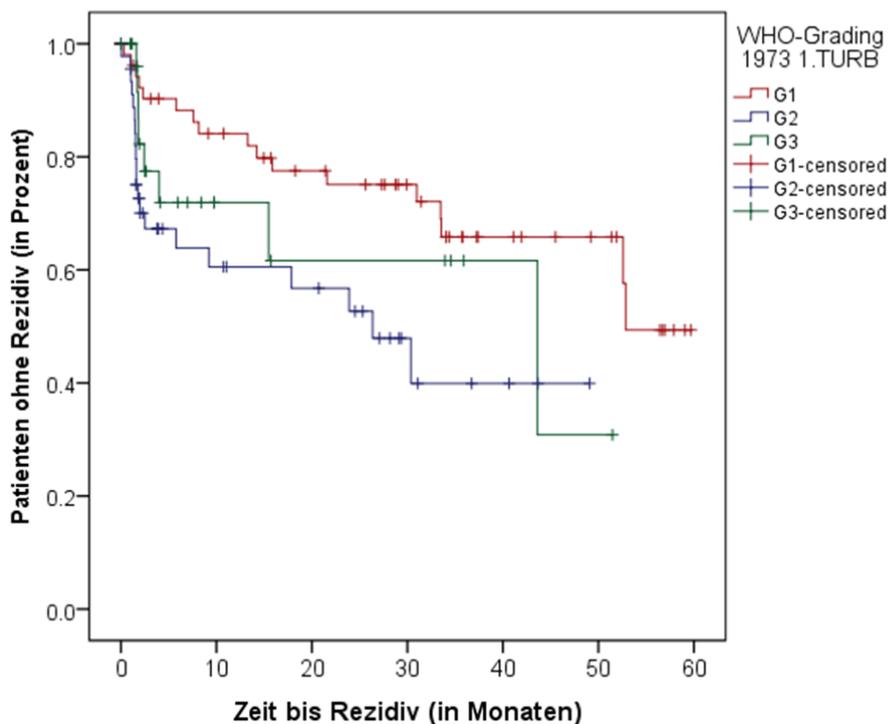


Abb. 25: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des G-Stadiums 1973

Ein Patient mit G1-Stadium entwickelte einen muskelinvasiven Tumor. Dieser trat bereits einen Monat nach Erstresektion des NMIBC auf. Bei den G2- und G3-Tumoren waren jeweils fünf und drei Patienten von einem muskelinvasiven Progress betroffen. Im Mittel entwickelten Patienten mit einem G2-Karzinom nach 49,3 Monaten (95%-KI 42,1-56,5) und Patienten mit einem G3-Tumor nach 41,2 Monaten (95%-KI 30,4-52,1) einen MIBC (Abb. 26). Der Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,59$).

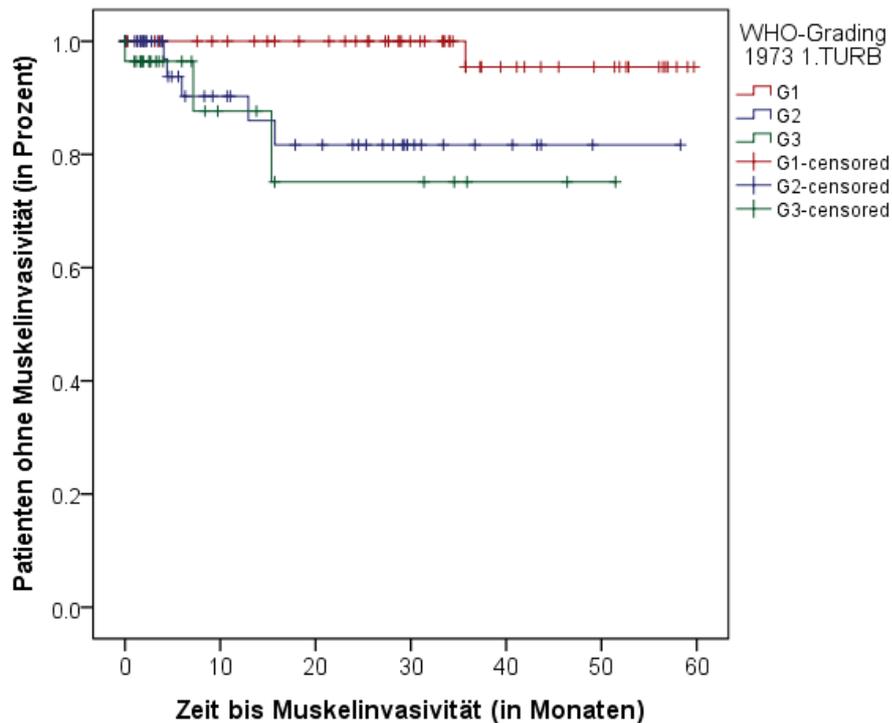


Abb. 26: Zeit bis zum Auftreten einer Muskelinvasivität in Abhängigkeit des G-Stadiums 1973

3.8. Mitomycinfrühinstallation

Frage 5: Hat die postoperative Mitomycininstallation einen Einfluss auf die Rezidivfreiheit und das Überleben?

Nach der 1. TURB erfolgte bei 54 (33,8%) von 160 Patienten eine postoperative Mitomycinfrühinstallation. Im Anschluss an die 2. TURB erhielten sechs (13,6%) von 44 Patienten eine MMC-Frühinstallation und nach der 3. TURB bekamen zwei (16,6%) von zwölf Patienten diese Behandlung. Bei der 4. TURB erhielt sie einer (20%) von fünf Patienten. Andere Chemotherapeutika wie Epirubicin oder Pirarubicin wurden nicht verwendet.

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich nur auf die 160 Patienten, welche nach der 1. TURB eine MMC-Frühinstallation erhielten. Sie stellte bei der Untersuchung somit die größte Patientengruppe mit Installationstherapie dar.

Von den 54 Patienten mit Installationstherapie entwickelten 13 (24,1%) Personen ein Rezidiv, die geschätzte mittlere Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 44,5 Monaten (95%-KI 25,5-37,8), siehe Abb. 27. Bei den übrigen 106 Patienten ohne Installationstherapie erkrankten 39 (36,8%) an einem Rezidiv, nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 31,7 Monaten (95%KI 38,0-51,0) (Abb. 27). Es zeigte sich ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben bei der Patientengruppe mit der MMC-Frühinstallation ($p= 0,005$).

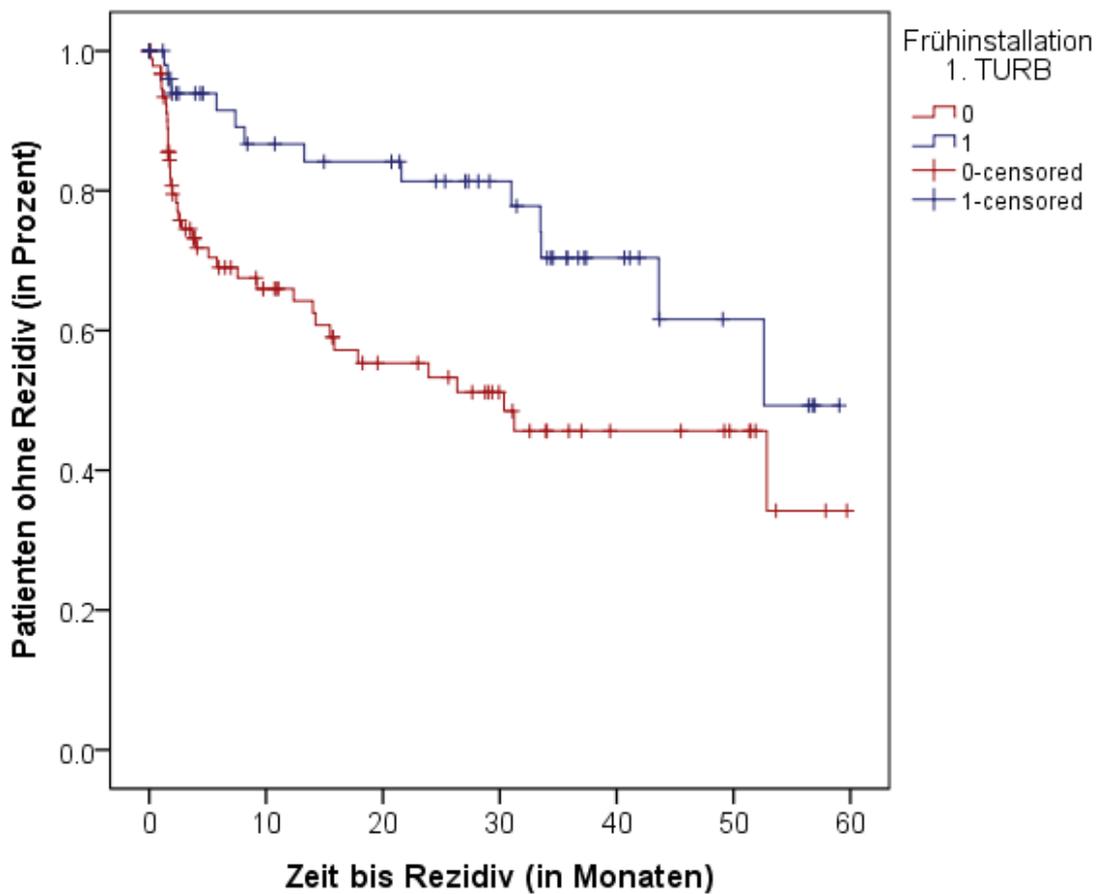


Abb. 27: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit einer MMC-Frühinstallation

Im Beobachtungszeitraum von 60 Monaten erlitt einer (1,9%) von 54 Patienten mit MMC-Frühinstallation einen muskelinvasiven Progress. In der Patientengruppe ohne Installation (n= 106) bekamen zwölf (11,3%) Personen einen muskelinvasiven Harnblasentumor. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bis zum Auftreten der Muskelinvasivität betrug in der Gruppe mit Therapie 57,8 Monate (95%-KI 55,5-60,2), in der nichttherapierten Gruppe 49,6 Monaten (95%-KI 44,4-54,8) (Abb. 28). Mit $p=0,012$ ist der Vergleich statistisch signifikant.

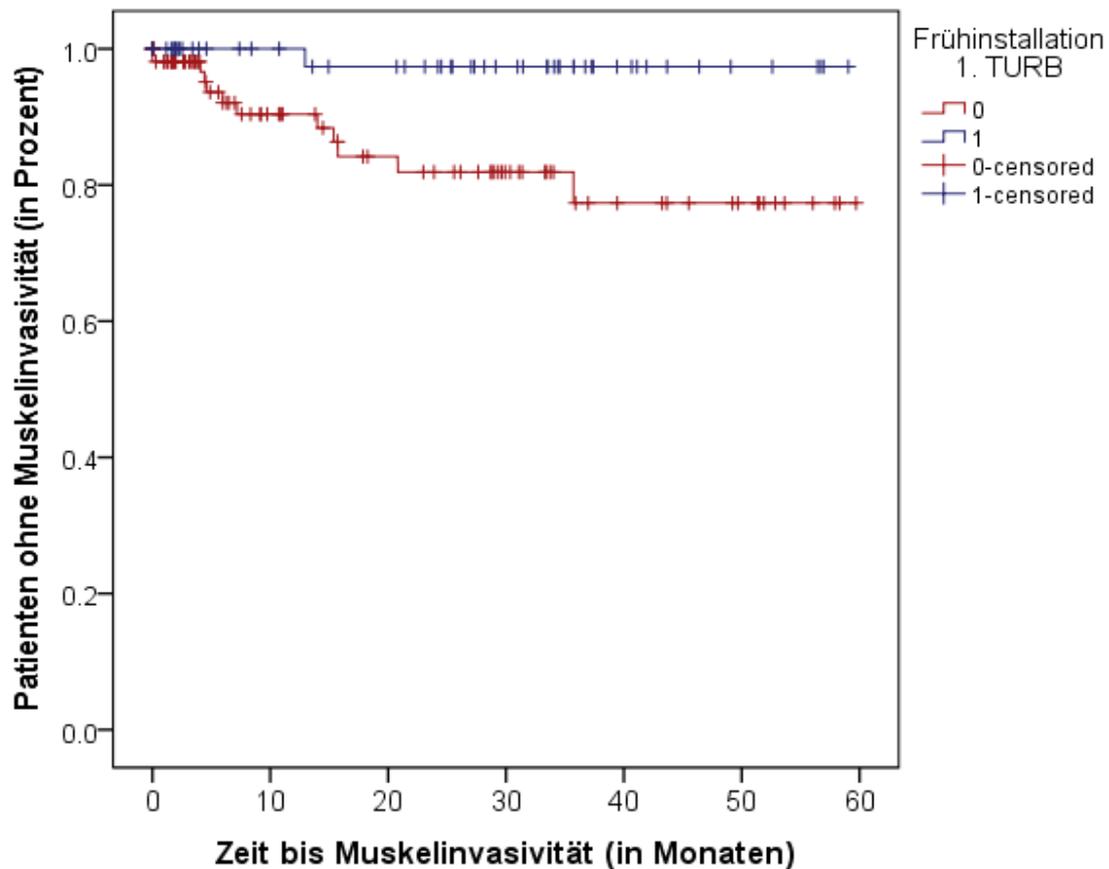


Abb. 28: Zeit bis zum Auftreten einer Muskelinvasivität in Abhängigkeit einer MMC-Frühinstallation

Von den MMC erhaltenden Patienten starben fünf (9,3%) und aus der Gruppe ohne Installationstherapie 21 (19,8%) Patienten. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einer MMC-Früheininstallation betrug 53,3 Monate (95%-KI 48,7-58), die der Patientengruppe ohne Früheininstallation betrug 42,6 Monate (95%-KI 36,7-48,4) (Abb. 29). Hier zeigt sich ebenfalls eine statistische Signifikanz mit $p=0,01$.

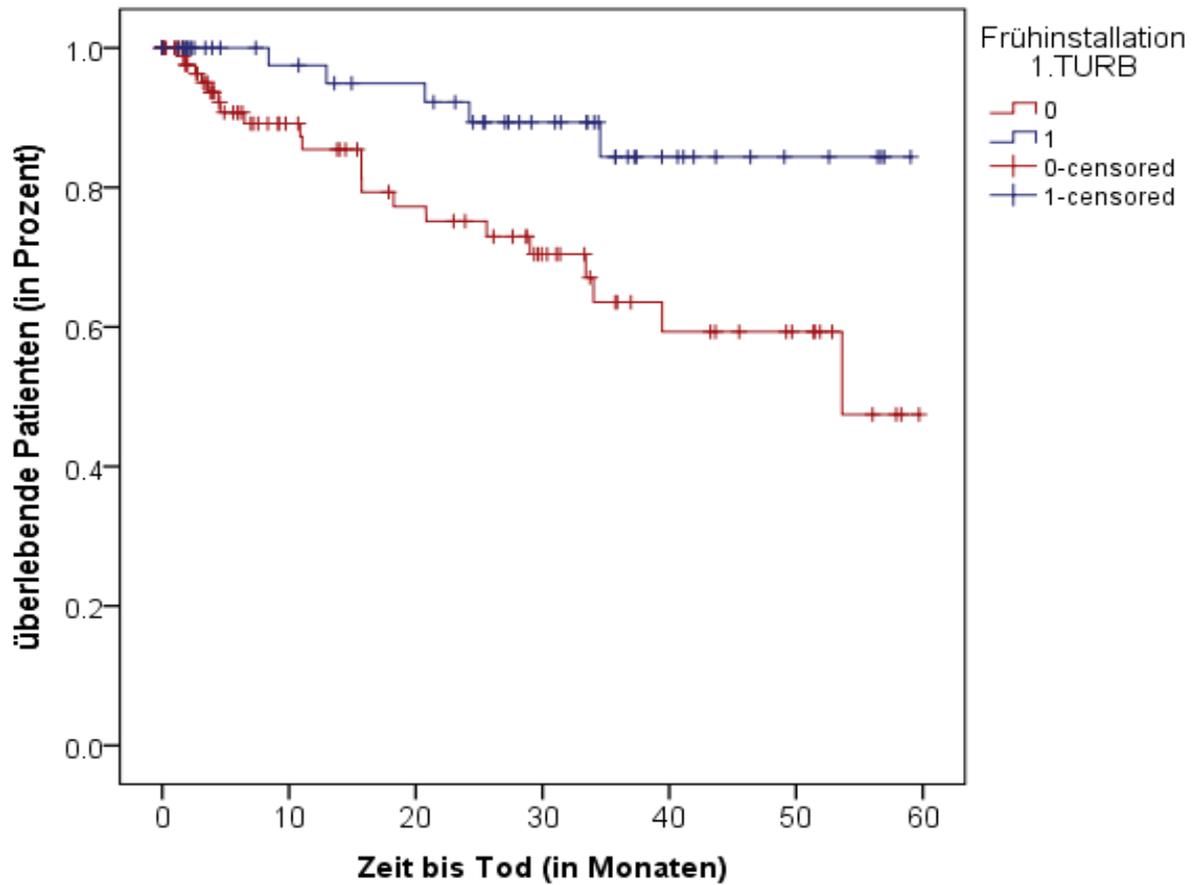


Abb. 29: Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit einer MMC-Früheininstallation

In der Match-Pair Analyse wurde die Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und bis zum Versterben bei 37 Patienten mit Frühinstallation und 37 Patienten ohne Frühinstallation verglichen. Aus der Gruppe ohne Installationstherapie entwickelten 17 (45,9%) Patienten ein Rezidiv, in der anderen Gruppe waren es sieben (18,9%) Patienten.

Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug in der Patientengruppe ohne MMC-Gabe 26,9 Monate (95%-KI 17,4-36,5) und in der anderen Gruppe 45,4 Monate (95%-KI 38,0-52,7) (Abb. 30). Der Vergleich dieser Überlebenszeit zeigt eine statistische Signifikanz von $p=0,002$.

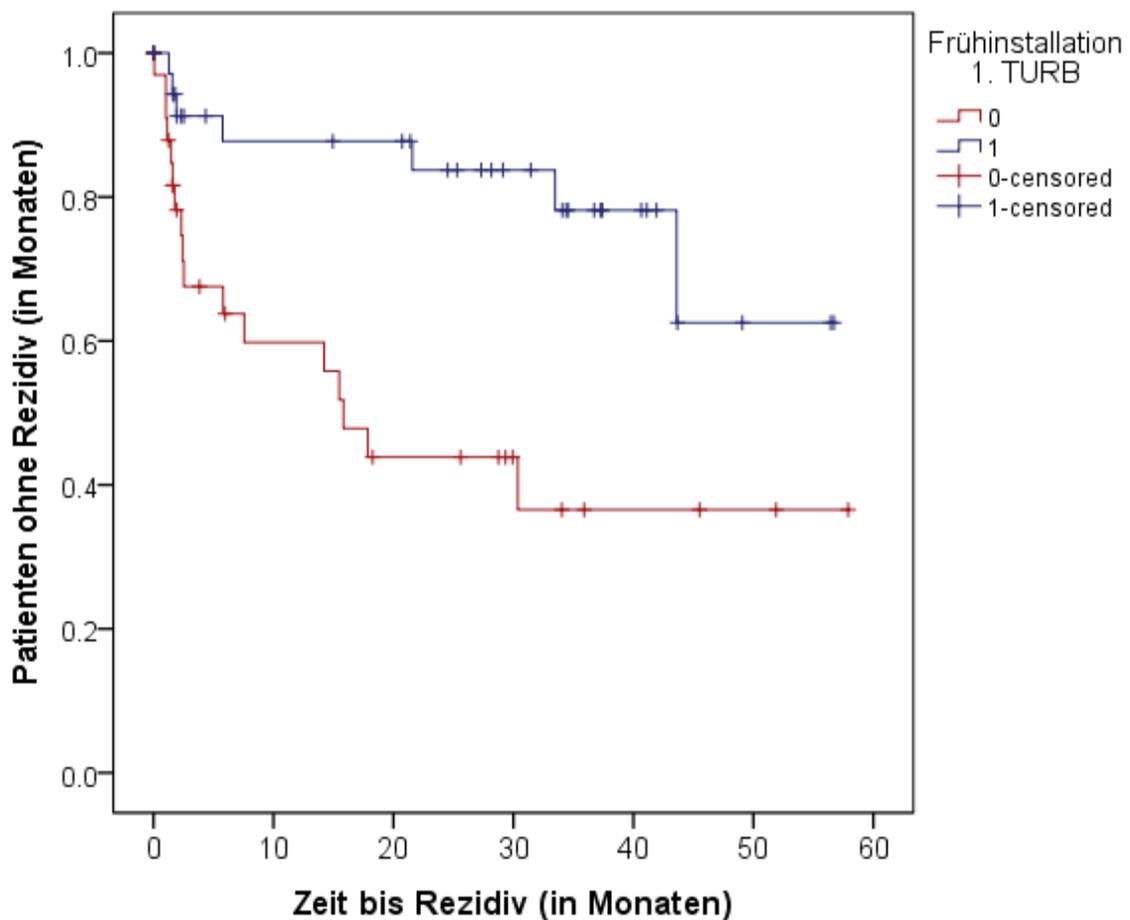


Abb. 30: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit einer MMC-Frühinstallation (Match-Pair-Analyse)

Aus der Kohorte ohne Installationstherapie verstarben im Beobachtungszeitraum fünf (13,5%) Patienten nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 47,5 Monaten (95%-KI 39,7- 55,3). In der Patientengruppe mit Frühinstallation verstarben drei (8,1%) Patienten nach einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 52,1 Monaten (95%-KI 47,1-57,0) (Abb. 31). Dieser Vergleich zeigt keine statistische Signifikanz ($p=0,229$).

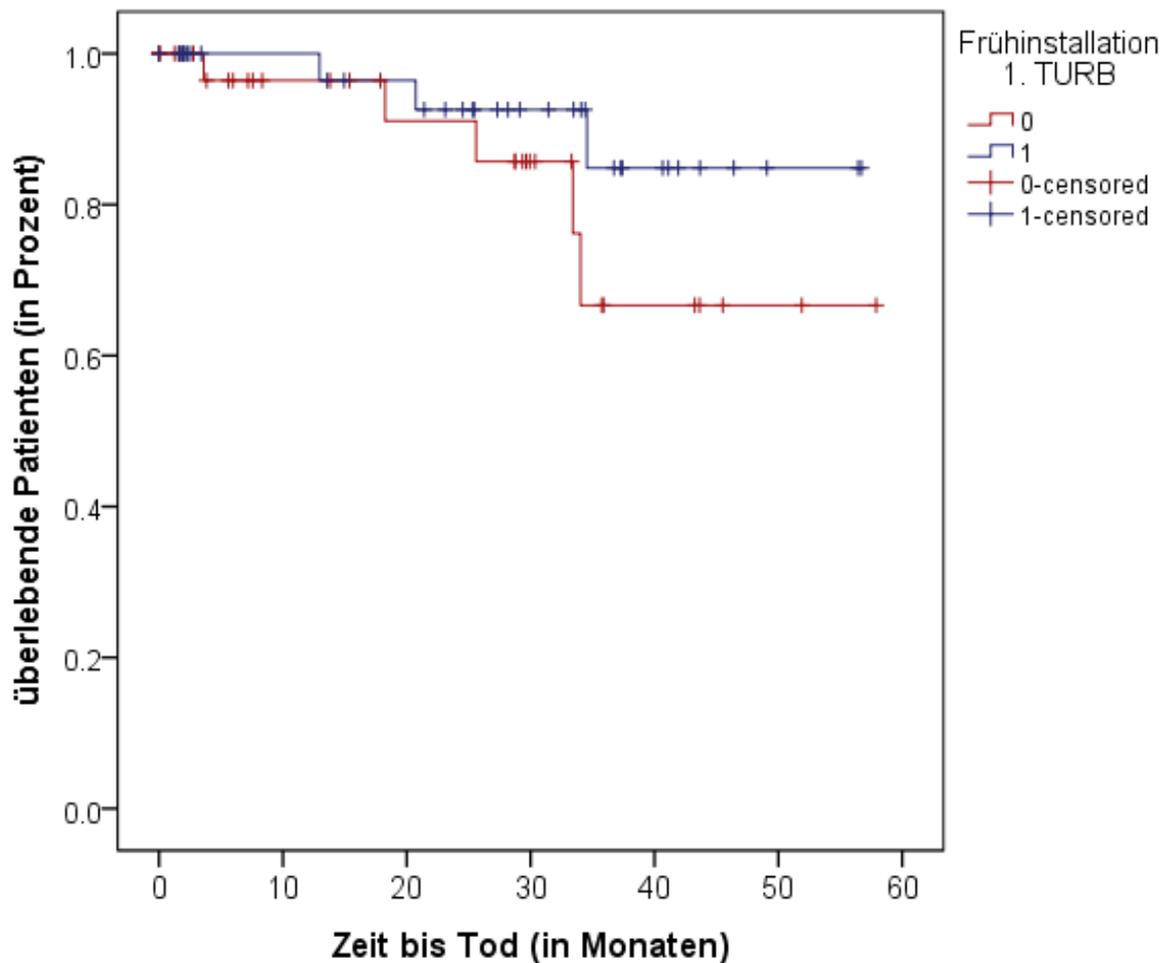


Abb. 31: Überlebenszeitkurve in Abhängigkeit einer MMC-Frühinstallation (Match-Pair-Analyse)

4. Diskussion

In Deutschland war bislang der typische „Arztbrief“ kaum Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen, obwohl er im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle einnimmt. In einem Peer-Review über neurologische Epikrisen wird auf ihre Wichtigkeit für die Qualität der ärztlichen Behandlung hingewiesen (Aragam et al. 2002). Niecke et al. (2004) griffen Aspekte dieser Arbeit auf und ließen in ihrer Studie niedergelassene Neurologen Arztbriefe aus verschiedenen neurologischen Kliniken auswerten. Diverse Aspekte in der Befundmitteilung wurden kritisiert wie beispielsweise „die Qualität klinischer Befunde, fehlende Entlassungsbefunde, eine zu genügsame Differentialdiagnose“ (Niecke et al. 2004).

Laut BGB §630f wird die Dokumentation in der Patientenakte verlangt (nach Schönfelder 2018, 162a). Der Arztbrief ist Teil der Patientenakte. Er ist ein juristisches Dokument und kann juristisch auch gegen den behandelnden Arzt verwendet werden. Daher ist er mit Sorgfalt zu erstellen. Aus den Arztbriefen sollte sich gerade bei Tumorpatienten auch eine leitliniengerechte Empfehlung für die Nachbehandlung ergeben, um sowohl Patient als auch den nachbehandelnden Arzt zu informieren.

Trotz Computertechnik stellt auch heute noch das zeitnahe Abfassen und der korrekte Inhalt von Entlassungsbriefen eine Herausforderung dar. Der Stationsarzt muss neben den Aufgaben der Patientenversorgung heutzutage immer mehr bürokratische Aufgaben erfüllen. In vielen Kliniken existiert für das Schreiben des Arztbriefes kein Schreibpersonal mehr. Es obliegt daher dem behandelnden Arzt die Epikrise selber zu verfassen, was je nach Qualität und Anwenderfreundlichkeit des Computerprogrammes einen erheblichen Zeitaufwand bedeutet, der dementsprechend der Krankenversorgung entzogen wird.

In der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit konnten 317 Epikrisen der urologischen Uniklinik Magdeburg ausgewertet werden. Dabei wurde die Vollständigkeit der Briefe betrachtet und o.g. Fragestellungen untersucht. Naturgemäß ließ sich retrospektiv wegen fehlender Informationen nicht angeben, welche ambulante Tumornachsorge erfolgte und ob eine Installationstherapie beim niedergelassenen Urologen durchgeführt wurde. Diese Angaben fehlten dementsprechend bedauerlicherweise auch in den Arztbriefen der urologischen Uniklinik, da nur in wenigen Ausnahmefällen Informationen zur zwischenzeitlich durchgeführten ambulanten Therapie vorhanden waren.

Von den 160 eingebrachten Patienten sind im Verlauf des Beobachtungszeitraums 26 Patienten verstorben. Eine eindeutige Todesursache war nicht herauszufinden, da weder über die behandelnden niedergelassenen Ärzte noch über das Krebsregister Informationen einzuholen waren. Zudem werden in Deutschland in den letzten Jahrzehnten immer weniger Obduktionen an Verstorbenen

durchgeführt, mitunter aus finanziellen Einsparungen (Wittekind und Gradistanac 2018). Ohne Obduktion kann aber die Todesursache auf dem Totenschein nicht immer korrekt angegeben werden.

4.1. Diskussion der anamnestischen Angaben

Lediglich bei 25 Patienten wurde eine positive Raucheranamnese angegeben. Es ist unklar, ob die übrigen Patienten allesamt Nichtraucher waren oder einfach nicht nach ihrem Nikotinkonsum befragt wurden. Zigarettenrauchen ist ein erheblicher Risikofaktor für die Entstehung eines Urothelkarzinoms, daher sollte die Angabe zum Rauchverhalten (Nikotinkonsum ja oder nein) in keiner Epikrise fehlen.

In keinem einzigen Arztbrief wurde die Berufsanamnese des Patienten notiert. Dies ist besonders bedauerlich, da Personen, die beruflich bedingt jahrelang einer Exposition mit aromatischen Aminen/Kohlenwasserstoffen oder bestimmten anderen Chemikalien ausgesetzt waren, ein bedeutend höheres Risiko für die Entstehung eines NMIBC als die Restbevölkerung haben. Harnblasenkrebs kann eine Berufskrankheit darstellen und Ärzte sind verpflichtet solche Verdachtsmomente zu melden. Da sich ein Karzinom meist über Jahre hinweg langsam entwickelt, erkranken häufig erst ältere Menschen, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oft bereits im Rentenalter befinden. Betroffene Patienten könnten in solchen Fällen Rentenansprüche gegen die Berufsgenossenschaft geltend machen.

Auch die Familienanamnese zu Tumorerkrankungen wurde in keiner Epikrise angegeben. Es ist bekannt, dass Krebserkrankungen familiär gehäuft auftreten können und dies in der Diagnostik und Nachsorge bedeutsam sein kann.

4.2. Diskussion der stationären Aufnahmegründe

Die häufigste Ursache für einen Verdacht eines Harnblasenkarzinoms und die Durchführung einer Zystoskopie war, wie auch in der Literatur beschrieben, die Makrohämaturie.

Bei 17 Patienten wurde im primären Arztbrief keine Indikation für die Durchführung einer TURB angegeben.

4.3. Diskussion der Anzahl und Art der transurethralen Blasenresektionen und der Mappings

Von den 317 TURBs wurden 304 in Weißlicht durchgeführt und 13 Eingriffe in PDD. Die Kosten für die PDD sind höher und die Patienten brauchen eine längere Vorlaufzeit zur Zystoskopie, weil die fluoreszierende Flüssigkeit präoperativ eine Stunde in der Harnblase einwirken muss. Da der Patient meist erst am Operationstag in der Klinik aufgenommen wird, um den eigentlichen stationären Aufenthalt so kurz wie möglich zu halten, ist die vesikale Installation der fluoreszierenden Flüssigkeit, mit der entsprechenden Wartezeit, oft aus organisatorischen und zeitlichen Gründen nicht möglich. Grade Patienten mit einem CIS könnten von dieser Untersuchung aber profitieren, da hier die Detektionsrate des Tumors höher sein kann.

Eine Zystoskopie mit NBI wird in Magdeburg nicht durchgeführt.

Es wurden insgesamt nur 26 Mappings bei 317 TURBs durchgeführt. Die Gründe dafür waren aus den Epikrisen nicht zu entnehmen. Mithilfe eines Mappings kann bekannterweise die Detektionsrate eines Carcinoma-in-situ deutlich erhöht werden und das Ergebnis der TURB ist daher weniger untersucherabhängig. Nach Literaturangaben (nach Cheng et al. 2012, S. 115) liegen bei 1-3% der NMIBCs primäre Carcinoma-in-situ vor. In Koinkidenz mit exophytischen Tumoren können in 7-15% der Fälle CIS vorkommen (nach Jocham und Miller 2007, S. 74). Von 9 diagnostizierten CIS in unserer Patientenkohorte wurden 8 durch die Erfahrung des Untersuchers detektiert und nur eins durch Mapping. Es ergibt sich daher die Frage, ob bei konsequenterem Mapping eine höhere Anzahl an CIS entdeckt worden wäre und dadurch auch die Anzahl der Rezidive hätte weiter reduziert werden können.

4.4. Diskussion der Tumorangaben

Frage 1: Enthalten die urologischen Epikrisen der Uniklinik Magdeburg von Patienten mit NMIBC, die im Zeitraum 2012-2014 in die Studie eingeschlossen wurden, genügend Informationen für eine adäquate, leitliniengerechte Weiterbehandlung durch den niedergelassenen Urologen?

Im betrachteten Zeitraum fehlten bei sechs Patienten die Angabe des T-Stadiums in den Epikrisen. Diese Angabe ist essentiell, da sich die gesamte leitliniengerechte Nachsorge aus den korrekten Angaben des histologischen Berichts ergibt.

Von den 160 Patienten hatten nach der ersten TURB im Beobachtungszeitraum 57,5% der Patienten einen pTa- Tumor, 27,5% der Patienten ein pT1-Karzinom und 1,88% einen pTcis-Tumor. In einem Review von van Rhijn et al. (2009) finden sich ähnliche Angaben: 70% pTa, 20% pT1, 10% CIS (van Rhijn et al. 2009).

In Deutschland werden sämtliche Erkrankungen nach der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“, englisch „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)“, verschlüsselt.

Das Carcinoma-in-situ der Harnblase wird laut ICD-10 Version 2018 wird mit einer D-Nummer kodiert (DIMDI 2018). Das CIS hat ein hohes Progressionsrisiko (Lamm 1992) und muss in der Tumornachsorge intensiver beobachtet werden. Es besteht die Gefahr, dass zum einen die statistischen Zahlenangaben bei nichtmuskelinvasiven Harnblasenkarzinomen durch diese Verschlüsselungsstrategie zu niedrig sind und zum anderen bei Unkenntnis darüber, dass bei einem CIS bereits ein maligner Tumor existiert, diesen Patienten nicht die gebührende Tumornachsorge zu Teil wird (siehe auch Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017, S. 104).

Aufgrund der gemeinsamen Projekte in der Arbeitsgruppe um Dr. Lebentrau (siehe Abschnitt 4.5.) wird im Folgenden das Augenmerk auf die Angaben der Krebsregister der drei Bundesländer Sachsen-Anhalt, Brandenburg und Bayern gelegt.

Im gemeinsamen Krebsregister der neuen Bundesländer werden die Daten von Patienten mit einem Harnblasentumor, u.a. aus Sachsen-Anhalt und Brandenburg erhoben. Hier werden die Harnblasentumore mit den ICD-10 Nummern C67, D09.0 und D41.4 zusammen angegeben, d.h. diese Zahl kann auch eine unbekannte Anzahl an nichtbösartigen Tumoren enthalten. Im Jahr 2015 gab es in Sachsen-Anhalt 747 Neuerkrankungen (Gemeinsames Krebsregister 2017b) bei einer Gesamtbevölkerung von 2.245.470 (Statistisches Bundesamt 2018). In Brandenburg erkrankten 2015 750 Personen an einem Harnblasenkarzinom (Gemeinsames Krebsregister 2017a) bei einer Gesamtbevölkerung von 2.484.826 Einwohnern (Statistisches Bundesamt 2018).

Im Tumorregister München werden für das bayerische Bundesland die an einem Harnblasentumor erkrankten Patienten nach den unterschiedlichen ICD-10 Nummern in 2 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe enthält die Erkrankten mit den ICD-10 Nummern D09.0 und D41.4. Die zweite Gruppe beinhaltet Patienten mit den ICD-10 Nummern C67.- sowie C67.1 bis .9 (Tumorregister München des Tumorzentrums München 2018a). 2015 gab es in Bayern in der ersten Gruppe 387 Neuerkrankungen (Tumorregister München des Tumorzentrums München 2018c) und in der zweiten Gruppe 525 Neuerkrankungen (invasive Karzinome (Tumorregister München des Tumorzentrums München 2018b)) bei einer Gesamtbevölkerung von 12.843.514 (Statistisches Bundesamt 2018).

Inwieweit die Anzahl der niedergelassenen Urologen in den einzelnen Bundesländern auch eine Bedeutung für die Detektion eines NMIBC hat, lässt sich diskutieren. Nach Angaben der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen gibt es in Sachsen-Anhalt ca. 91 niedergelassene Urologen (KV Sachsen-Anhalt 2018), in Brandenburg 95 (KV Brandenburg 2018) und in Bayern 446 (KV Bayern 2018) ambulant tätige Urologen. Dabei muss die Anzahl der Urologen in Relation zur Bevölkerungszahl gesetzt werden.

In den meisten Arztbriefen wurde das G-Stadium nach der WHO-Klassifikation von 1973 angegeben. 104 der 317 betrachteten Epikrisen enthielten kein Grading nach WHO-Einteilung von 2004. Bei 2 Fällen fehlte jegliche Angabe des Gradings in der Epikrise. Für eine adäquate Tumornachsorge werden sowohl Informationen über das T-Stadium als auch über das G-Stadium benötigt.

Theoretisch könnte zur Qualitätsverbesserung der Arztbriefe deren Inhalt an die Vergütung des Patientenfalles gekoppelt werden, d.h. nur bei Vorhandensein aller Tumorangaben, des entsprechenden Risikoprofils in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit des Tumors und der zutreffenden leitliniengerechten Nachsorgeempfehlung erhält das Krankenhaus den vollen DRG-Satz.

Dadurch soll der Behandlungserfolg des Patienten gewährleistet werden. Dieses Controlling würde aber einen erheblichen zusätzlichen bürokratischen und personellen Mehraufwand bedeuten, der letztlich wieder über die DRGs finanziert werden müsste. Eine kostenneutrale Alternative könnte in Form einer bundeseinheitlichen Richtlinie (z.B. über den GBA) sein, die für die einzelnen medizinischen Fächer in den Arztbriefen Formulare vorsieht, die IT-gestützt die geforderten Angaben erzwingen (z.B. vollständige Tumorformel).

Frage 3: Ist eine konkrete Therapieempfehlung in den Arztbriefen enthalten?

Von den 317 Epikrisen fehlte in sieben Fällen die Therapieempfehlung für den ambulant tätigen Urologen. In 32 Arztbriefen wurde eine „allgemein leitliniengerechte Nachsorge“ empfohlen. Dies bedeutet konkret, dass der weiterbehandelnde niedergelassene Urologe selbst in den Leitlinien nachschlagen muss, um abhängig vom angegebenen Tumorstadium die richtige Therapie für den jeweiligen Patienten durchführen zu können. 54 Briefe enthielten die Therapieempfehlung zur Durchführung einer Zystoskopie. Lediglich bei sieben Fällen wurde eine BCG-Installationstherapie empfohlen. In 120 Epikrisen wurde eine erneute Nachresektion als Tumornachsorge befürwortet.

Aus den Adressen der Arztbriefe war zu entnehmen, dass nicht alle Patienten im Anschluss des stationären Aufenthalts ihre onkologische Nachsorge sofort in einer urologischen Facharztpraxis wahrnehmen konnten, sondern teilweise zuerst ihren Hausarzt aufsuchen sollten. Aufgrund dieser Tatsache ist es umso wichtiger, dass dem nachfolgenden ambulanten Arzt, egal welcher Fachrichtung, die genaue leitliniengerechte Nachsorgeempfehlung mitgeteilt wird, sei es eine weitere Installationstherapie, erneute Zystoskopie oder Nachresektion. Sowohl die europäischen als auch die nationalen Leitlinien zur Nachsorge eines NMIBC sind sehr kompliziert und spezifiziert, sodass es einem Niedergelassenen, der nicht urologisch-onkologisch tätig ist, nicht zuzumuten ist, selbst die nötige Behandlungsstrategie herauszusuchen. Dies wäre ein immenser Zeitaufwand, der weder von der KV noch von privaten Krankenversicherungen honoriert wird. Inzwischen gibt es auch kostenpflichtige Apps, die bei entsprechender Angabe des Tumorstadiums das daraus folgende Nachbehandlungsschema anzeigen sollen, inwieweit hieraus die Übermittlung der Therapieempfehlung vereinfacht wird, bleibt abzuwarten (Sorge 2018) (Google Play Store 2019).

Nach Karl et al. (2014) werden bereits zur Diagnosestellung des NMIBC die Leitlinien nur unzulänglich beachtet. In ihrer retrospektiven Studie beschreiben sie, dass weniger als die Hälfte ihres Patientenkollektivs eine leitliniengerechte (nach EAU,AUA,NCCN) Diagnostik zur Detektierung eines NMIBC erhalten hatte (Karl et al. 2014).

Frage 3: Gibt es zwischen den verschiedenen Therapieempfehlungen in den Arztbriefen einen Unterschied in der Rezidivhäufigkeit und im Überleben der Patienten?

Lediglich Patienten, denen eine Zystoskopie empfohlen worden war, zeigten im Vergleich mit der Patientengruppe mit Nachresektionsempfehlung eine signifikant längere Rezidivfreiheit. Die restlichen Gruppenvergleiche waren ohne Signifikanz.

Patienten, denen eine Nachresektion empfohlen wird, haben ein höheres Tumorstadium als solche mit Zystoskopie Empfehlung. Daher haben erstere von vorherein ein höheres Rezidivrisiko.

Bei Patienten, die im ersten Arztbrief des betrachteten Zeitraums eine Empfehlung für eine „allgemein leitliniengerechte Nachsorge“ erhalten hatten, wies der histopathologische Befund zum Großteil einen pTa-Tumor oder ein rezidivfreies Nachresektat auf. Es stellt sich daher die Frage, ob die behandelnden Urologen diese unpräzise Formulierung wählten, da diese Patienten ein für sie vermeintlich geringeres Rezidivrisiko hatten. Dennoch haben 9 von 29 Patienten mit dieser Nachsorgeempfehlung ein Rezidiv entwickelt. Möglicherweise hätte diese Zahl durch eine genaue und stadiengerechte Therapieempfehlung im Arztbrief reduziert werden können.

Der Vergleich der Patientengruppen mit den unterschiedlichen Therapieempfehlungen ergab in Hinblick auf das Überleben keine statistische Signifikanz. In der Gruppe mit der Empfehlung zur „allgemein leitliniengerechten Nachsorge“ sind weniger Patienten verstorben als in den Gruppen mit Nachresektions- oder Zystoskopieempfehlung. Es kann an dem geringeren Tumorstadium dieser Patienten gelegen haben.

Frage 4: Ist die Rezidivhäufigkeit und Muskelinvasivität abhängig vom Tumorstadium der 1. TURB im Beobachtungszeitraum?

Insgesamt erkrankten 52 der 160 Patienten an einem Rezidiv. Erwartungsgemäß ergab sich auch bei unserem Patientenkollektiv, dass Patienten mit einem pTa-Tumor später ein Rezidiv entwickelten als Patienten mit einem pT1-Tumor. Auch die Zeitspanne bei den Patienten, die nach einem pT1-Karzinom einen Progress Richtung Muskelinvasivität entwickelten, war deutlich kürzer als bei den Patienten mit pTa-Tumor.

Frage 5: Hat die postoperative Mitomycininstallation einen Einfluss auf die Rezidivfreiheit und das Überleben?

Patienten mit MMC-Frühinstallation entwickelten langsamer und in einem geringeren Prozentsatz ein Rezidiv als Patienten ohne diese Therapie. Von den 54 Patienten mit MMC-Installation nach der ersten im betrachteten Zeitraum durchgeführten TURB erlitten 24% der Patienten ein Rezidiv. In einer von Sylvester et al. publizierten Studie entwickelten 35% der Patienten ein Rezidiv nach Frühinstallation

(Sylvester et al. 2016). So liegt die Rezidivquote bei unseren Patienten unter den beschriebenen Daten dieser Studie, allerdings hatten wir eine zahlenmäßig kleinere Gesamtpatientenanzahl und damit auch weniger Patienten mit einer Installationstherapie.

In den EAU-Leitlinien wird eine MMC-Frühintallation bei Intermediate-Risk Tumoren empfohlen (s.o.). Bei einer TURB gibt es in den meisten Fällen keine Schnellschnittdiagnostik. Daher liegt zum Zeitpunkt einer möglichen Frühintallation in der Regel noch kein histopathologischer Befund vor. Die Medikamentengabe hängt demnach einzig und allein von der Erfahrung des Operateurs ab.

Die Initiative Qualitätsmedizin ist ein Zusammenschluss deutscher und schweizer Kliniken zur Verbesserung der Patientenversorgung. Sie erhebt dazu diverse Routinedaten aus dem Klinikalltag, die im Anschluss veröffentlicht werden und durch Peer-Reviews die Behandlungsqualität verbessern sollen (Initiative Qualitätsmedizin 2018). Nach ihren Angaben wurde in den teilnehmenden Kliniken im Jahr 2017 nur in 17,8% (5 159 Eingriffe von 29 056) der durchgeführten TURBs eine intravesikale Installation von Chemotherapeutika durchgeführt (Initiative Qualitätsmedizin 2018).

Unsere Patienten mit MMC-Frühintallation hatten zudem einen deutlichen Benefit in Bezug auf das Überleben bzw. die Zeitdauer bis zum Progress zur Muskelinvasivität. Aber auch hier muss auf die geringere Patientenanzahl mit Frühintallation hingewiesen werden, die diese Ergebnisse statistisch beeinflusst.

4.5. Auswirkung auf die klinische Umsetzung

Bereits bei Beginn dieser Untersuchung waren Unzulänglichkeiten der hiesigen Arztbriefe aufgefallen, sodass die Klinikleitung hier bereits Konsequenzen für das Abfassen von Entlassungsbriefen zog.

Somit wurde im zeitlichen Verlauf die Qualität der Epikrisen verbessert. Es waren nahezu alle Angaben des histopathologischen Befundes sowie eine exakt formulierte Tumornachsorge im Arztbrief vorhanden. Lediglich die Tumorgöße, das Risikoprofil nach EAU-Leitlinie in Hinblick auf die Rezidivgefahr und die o.g. anamnestischen Risikoangaben fehlten bei fast allen Patienten mit NMIBC.

4.6. Multizentrisches Projekt zur Überprüfung des Informationsgehalts urologischer Epikrisen

Unsere Arbeitsgruppe um Herrn Dr. Steffen Lebentrau hat sich mit Epikrisen urologischer Kliniken sowie deren Leitlinienadhärenz beschäftigt. Die Hauptzielsetzung war eine Überprüfung der eigenen Arbeitsweise und die sich aus der Untersuchung ergebenden Verbesserungsmöglichkeiten letztlich umsetzen zu können.

Ein Teil der für diese Arbeit erhobenen Daten aus dem Zeitraum 2012-2014 (Tumorformel (T-Stadium, G-Stadium, low-/high grade, Tumorgöße), Mitomycinfrühintallation, Risikoprofil und Nachsorgeempfehlung) wurden in eine multizentrische Studie unter der Leitung von Dr. Lebentrau

eingbracht. Diese Daten wurden mit den äquivalenten Angaben aus Epikrisen von Patienten mit NMIBC aus den Ruppiner Kliniken Neuruppin sowie des Klinikums St. Elisabeth Straubing verglichen und ausgewertet. Insgesamt konnten 1033 Arztbriefe aus den Jahren 2012 bis 2014 zu 505 Tumorepisoden (Tumoresektion und alle nachfolgenden Nachresektionen) zusammengeführt werden. Die Epikrisen wurden auf das Vorhandensein einer Angabe über das Tumorprogressionsrisiko (niedrig/intermediär/hoch) gemäß der EAU-Leitlinie sowie eine leitlinienkonforme Therapieempfehlung untersucht. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass das Risikoprofil der Tumore nur in 3,6% der 505 Tumorepisoden konkret angegeben worden war und nur 68,9% der Epikrisen alle notwendigen Informationen zur Ermittlung dieses Risikoprofils enthielten. 93,7% der Tumorepisoden beinhalteten eine Therapieempfehlung, aber nur in 17,8% entsprach diese den Leitlinien. „42,6% der Empfehlungen waren nicht sicher effektiv, 33,1% bzw. 0,2% liefen auf eine Untertherapie bzw. Übertherapie hinaus.“ Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Informationsgehalts zwischen den 3 Kliniken (Lebentrau et al. 2017b).

Die Arbeitsgruppe um Dr. Lebentrau konnte über die Versendung von Fragebögen an niedergelassene und in der Klinik tätige Urologen in Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt und Bayern ermitteln, wie wichtig ein korrekt angegebenes Risikoprofil im Arztbrief für sie ist. 134 Fragebögen konnten ausgewertet werden. Für über 90% der Urologen beider Gruppen war die Angabe des Risikoprofils in der Epikrise wichtig. Diese Angabe sei laut 29,1% der Klinikurologen und 24,1% der Niedergelassenen immer vorhanden. 98,2% der Klinikurologen und 86,1% der niedergelassenen Urologen empfanden eine risikoadaptierte adjuvante Therapieempfehlung als wichtig. Diese sei nach 61,8% der Klinikärzte und 20,3% der Niedergelassenen immer in der Epikrise notiert worden (Lebentrau et al. 2017a).

In einer weiteren Umfrage der Arbeitsgruppe wurden E-Mails an 602 Urologen aus Hamburg, Berlin, Brandenburg, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen versendet. Neben der Art des ärztlichen Tätigkeitsbereichs und den genutzten Materialien, um Patienten mit einem NMIBC der jeweiligen Risikogruppe zu zuordnen, wurden drei Befundsszenarien (zwei Patienten mit einem High-Risk und ein Patient mit einem Low-Risk Tumor) beschrieben und jeweils um die passende Empfehlung der Tumornachsorge gebeten. Dabei war aus mehreren Behandlungsvorschlägen zu wählen. Es gab eine Rücklaufquote von 12,3%. Mit 72% am häufigsten wurde die EAU-Leitlinie zur Risikostratifizierung angegeben, danach die Empfehlung aus der Klinik (39%). Beim ersten Patientenfall mit einem High-Risk Tumor empfahlen 29,7% der Urologen eine leitliniengerechte Therapie und 70,3% der Ärzte eine Untertherapie. 24,3% der Urologen schlugen beim nächsten Szenario, erneut ein hohes Risiko, eine korrekte Therapie und 73,0% eine Unter- sowie 2,4% eine Übertherapie vor. Als dritter fiktiver Fall wurde ein Intermediate-Risk Tumor vorgestellt. 54% der Befragten hätten mit ihrer Antwort leitlinienkonform nachbehandelt und 46% der Urologen mit einer Untertherapie

(Lebentrau et al. 2016). Diese Umfrage macht deutlich, wie entscheidend eine richtige und konkrete Angabe der Therapieempfehlung in der Epikrise ist, um eine Untertherapie in der ambulanten Tumornachsorge zu vermeiden.

Wie oben beschrieben ist das richtige Risikoprofil kaum in den stationären Arztbriefen vorhanden und auch eine adäquate leitliniengerechte Therapieempfehlung fehlte in vielen Epikrisen. Daher wurde ein anwendungsfreundlicher Risikorechner für die korrekte Risikoeinteilung entwickelt. Hier müssen vom behandelnden Klinikurologen folgende Tumorparameter eingegeben werden: Infiltrationstiefe (T-Stadium), das Grading (1973 und 2004), der Rezidivstatus sowie die Tumorgröße. Anschließend ermittelt das Programm das passende Risikoprofil nach EAU-Leitlinie, welches nur noch in die Epikrise übernommen werden muss (Lebentrau et al. 2017a). Damit kann leichter die dem Risiko entsprechende leitliniengerechte Therapieempfehlung ermittelt und im Arztbrief notiert werden. Der niedergelassene, weiterbehandelnde Arzt kann nun zum einen übersichtlich aus dem Risikoprofil der stationären Epikrise entnehmen, in wie weit sein Patient zu einem Tumorrezidiv neigt und zum anderen, welche weitere onkologische Tumornachsorge erfolgen sollte, um ein Rezidiv zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen.

5. Zusammenfassung

Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom ist der häufigste Tumor der ableitenden Harnwege, hat ein hohes Rezidivrisiko und bedeutet für den Betroffenen eine langandauernde Tumornachsorge. 317 urologische Epikrisen von 160 Patienten mit einem diagnostizierten nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aus der urologischen Universitätsklinik Magdeburg im Zeitraum von 2012-2014 (Follow-up bis 2016) wurden in Bezug auf ihren Informationsgehalt für den nachbehandelnden Arzt untersucht. Die Daten wurden retrospektiv auch hinsichtlich des Rezidiv- und Progressionsverhaltens statistisch ausgewertet.

In allen Arztbriefen fehlten Angaben zu Familienanamnese sowie Berufsanamnese. Letztere kann u.U. im Rahmen einer anerkannten Berufserkrankung für den Patienten eine Zusatzrente bedeuten. Als einziger Risikofaktor für ein NMIBC wurde bei lediglich 25 (15,6%) Patienten die Raucheranamnese angegeben. Insgesamt erkrankten 52 (15,6%) Patienten mindestens an einem ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Bei 13 (8,1%) Patienten entwickelte sich ein Tumorprogress in Form eines muskelinvasiven Tumors. Die für die leitliniengerechte Tumornachsorge benötigte Tumorformel war in fast allen Arztbriefen vorhanden. In den meisten Arztbriefen wurde das G-Stadium nach der WHO-Klassifikation von 1973 angegeben. Bei 2 Arztbriefen fehlte jegliche Angabe des Gradings. Ein konkrete Nachbehandlungsempfehlung fehlte in 2,2% der Epikrisen und in weiteren 10,1% wurde jedoch nur eine „allgemein leitliniengerechte Tumornachsorge“ empfohlen. Dies bedeutet für den Weiterbehandler, dass er selbst in den komplexen Leitlinien der EAU das entsprechende Nachbehandlungsschema heraussuchen muss. Die Patientengruppe mit einer Nachsorgeempfehlung für eine Zystoskopie zeigte signifikant eine längere Rezidivfreiheit als Patienten, denen eine Nachresektion empfohlen wurde.

Patienten, die eine Mitomycinfrühinstallation erhielten, hatten ein signifikant späteres Auftreten von Rezidiven. Patienten mit einem höheren Tumorstadium bei der 1. TURB im Beobachtungszeitraum erlitten früher ein Rezidiv als Patienten mit einem niedrigeren Tumorstadium.

Ein Arztbrief sollte daher eine vollständige Angabe der Anamnese und der Tumorformel sowie eine präzise und leitliniengerechte Nachsorgeempfehlung enthalten, um die Weiterbehandlung des Patienten zu vereinfachen und damit zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Abern, Michael R.; Dude, Annie M.; Tsivian, Matvey; Coogan, Christopher L. (2013): The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31 (8), S. 1628–1634. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.006.
2. Abragam, A.; Lincke, H-O; Lux, A.; Wallesch, C. W. (2002): Peer-Review neurologischer Arztbriefe - ein Instrument zur Erfassung der Prozess- und Ergebnisqualität? Ergebnisse einer Pilotuntersuchung. In: *Der Nervenarzt* 73 (10), S. 956–966. DOI: 10.1007/s00115-002-1373-5.
3. Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard (2009): Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. überarbeitete Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
4. Arends, Tom J. H.; Nativ, Ofer; Maffezzini, Massimo; Cobelli, Ottavio de; Canepa, Giorgio; Verweij, Fabrizio et al. (2016): Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. In: *European urology* 69 (6), S. 1046–1052. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.006.
5. Babjuk, M.; Burger, M.; Compérat, E.; Gontero, P.; Mostafid, A. H.; Palou, J. et al. (2017a): EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Online verfügbar unter <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>, zuletzt geprüft am 13.01.2018.
6. Babjuk, Marko; Böhle, Andreas; Burger, Maximilian; Capoun, Otakar; Cohen, Daniel; Compérat, Eva M. et al. (2017b): EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Update 2016. In: *European urology* 71 (3), S. 447–461. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
7. Balar, Arjun V.; Castellano, Daniel; O'Donnell, Peter H.; Grivas, Petros; Vuky, Jacqueline; Powles, Thomas et al. (2017): First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052). A multicentre, single-arm, phase 2 study. In: *The Lancet Oncology* 18 (11), S. 1483–1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
8. Bellmunt, Joaquim; Wit, Ronald de; Vaughn, David J.; Fradet, Yves; Lee, Jae-Lyun; Fong, Lawrence et al. (2017): Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 376 (11), S. 1015–1026. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
9. Blaschke, Simon; Koenig, Frank; Schostak, Martin (2016): Hematogenous Tumor Cell Spread Following Standard Transurethral Resection of Bladder Carcinoma. In: *European urology* 70 (3), S. 544–545. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.051.
10. Bray, Freddie; Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Siegel, Rebecca L.; Torre, Lindsey A.; Jemal, Ahmedin (2018): Global cancer statistics 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 68 (6), S. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
11. Burger, Maximilian; Catto, James W. F.; Dalbagni, Guido; Grossman, H. Barton; Herr, Harry; Karakiewicz, Pierre et al. (2013): Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. In: *European urology* 63 (2), S. 234–241. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
12. Cheng, Liang; Lopez-Beltran, Antonio; Bostwick, David G. (2012): Bladder pathology. Hoboken: Wiley-Blackwell.
13. Colombo, Renzo; Da Pozzo, Luigi Filippo; Salonia, Andrea; Rigatti, Patrizio; Leib, Zvi; Baniel, Jack et al. (2003): Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. In: *Journal of*

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 21 (23), S. 4270–4276. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.089.

14. Cosentino, Marco; Palou, Joan; Gaya, Josep M.; Breda, Alberto; Rodriguez-Faba, Oscar; Villavicencio-Mavrich, Humberto (2013): Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. In: *World journal of urology* 31 (1), S. 141–145. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2.

15. Crivelli, Joseph J.; Xylinas, Evangelos; Kluth, Luis A.; Rieken, Malte; Rink, Michael; Shariat, Shahrokh F. (2014): Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma. A systematic review of the literature. In: *European urology* 65 (4), S. 742–754. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.010.

16. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hg.) (2016): Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 (AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL,). Online verfügbar unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, zuletzt geprüft am 22.12.2017.

17. DGUV-Statistiken für die Praxis 2016. Aktuelle Zahlen und Zeitreihen aus der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Paderborn.

18. Di Stasi, Savino M.; Giannantoni, Antonella; Giurioli, Arcangelo; Valenti, Marco; Zampa, Germano; Storti, Luigi et al. (2006): Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer. A randomised controlled trial. In: *The Lancet Oncology* 7 (1), S. 43–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70472-1.

19. DIMDI (2018): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2018. DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Köln. Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-d00-d09.htm>, zuletzt geprüft am 10.04.2018.

20. Dobbs, Ryan W.; Hugar, Lee A.; Revenig, Louis M.; Al-Qassab, SiUsama; Petros, John A.; Ritenour, Chad W. et al. (2014): Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. In: *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 40 (2), S. 198–203. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.09.

21. Freedman, Neal D.; Silverman, Debra T.; Hollenbeck, Albert R.; Schatzkin, Arthur; Abnet, Christian C. (2011): Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. In: *JAMA* 306 (7), S. 737–745. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.

22. Fukumoto, Keishiro; Kikuchi, Eiji; Mikami, Shuji; Hayakawa, Nozomi; Matsumoto, Kazuhiro; Niwa, Naoya; Oya, Mototsugu (2018): Clinical Role of Programmed Cell Death-1 Expression in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer Recurring After Initial Bacillus Calmette-Guérin Therapy. In: *Annals of surgical oncology* 25 (8), S. 2484–2491. DOI: 10.1245/s10434-018-6498-2.

23. Gazzaniga, Paola; Berardinis, Ettore de; Raimondi, Cristina; Gradilone, Angela; Busetto, Gian Maria; Falco, Elena De et al. (2014): Circulating tumor cells detection has independent prognostic impact in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. In: *International Journal of Cancer* 135. DOI: 10.1002/ijc.28830.

24. Gemeinsames Krebsregister (Hg.) (2017a): Aktuelles Krebsgeschehen in Brandenburg 2015. Berlin. Online verfügbar unter https://www.berlin.de/gkr/_assets/landesdatenblatt_bb.pdf, zuletzt geprüft am 20.01.2019.

25. Gemeinsames Krebsregister (2017b): Aktuelles Krebsgeschehen in Sachsen-Anhalt 2015. Berlin. Online verfügbar unter https://www.berlin.de/gkr/_assets/landesdatenblatt_st.pdf, zuletzt geprüft am 20.01.2019.
26. Google Play Store (2019). Mountain View, Kalifornien, USA. Online verfügbar unter <https://play.google.com/store/search?q=NMIBC>, zuletzt geprüft am 19.01.2019.
27. Hafeez, Shaista; Huddart, Robert (2013): Advances in bladder cancer imaging. In: *BMC medicine* 11, S. 104. DOI: 10.1186/1741-7015-11-104.
28. Hautmann, Richard; Gschwend, Jürgen E. (2014): Urologie. 5., aktualisierte Auflage 2014 (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34319-3>.
29. Hrudey, Steve E.; Backer, Lorraine C.; Humpage, Andrew R.; Krasner, Stuart W.; Michaud, Dominique S.; Moore, Lee E. et al. (2015): Evaluating Evidence for Association of Human Bladder Cancer with Drinking-Water Chlorination Disinfection By-Products. In: *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews* 18 (5), S. 213–241. DOI: 10.1080/10937404.2015.1067661.
30. Humphrey, Peter A.; Moch, Holger; Cubilla, Antonio L.; Ulbright, Thomas M.; Reuter, Victor E. (2016): The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B. Prostate and Bladder Tumours. In: *European urology* 70 (1), S. 106–119. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
31. IARC (2012): Biological agents. A review of human carcinogens. This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 3 March 2009 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, 100 B).
32. Initiative Qualitätsmedizin (2018): Qualitätsergebnisse der Mitgliedskliniken der Initiative Qualitätsmedizin 2017. Berlin. Online verfügbar unter <https://www.initiative-qualitaetsmedizin.de/qualitaetsmethodik/qualitaetsergebnisse/>, zuletzt geprüft am 30.10.2018.
33. Järvinen, Riikka; Marttila, Timo; Kaasinen, Eero; Rintala, Erkki; Aaltomaa, Sirpa; Kallio, Jukka et al. (2015): Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guérin (BCG) or alternating BCG and interferon- α 2b instillations. Prospective randomised FinnBladder-4 study. In: *European urology* 68 (4), S. 611–617. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.022.
34. Jocham, Dieter; Miller, Kurt (Hg.) (2007): Praxis der Urologie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: THIEME.
35. Kamat, Ashish M.; Vlahou, Antonia; Taylor, John A.; Hudson, M^l Liss A.; Pesch, Beate; Ingersoll, Molly A. et al. (2014): Considerations on the use of urine markers in the management of patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. In: *Urologic oncology* 32 (7), S. 1069–1077. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.017.
36. Karl, Alexander; Adejoro, Oluwakayode; Saigal, Christopher; Konety, Badrinath (2014): General adherence to guideline recommendations on initial diagnosis of bladder cancer in the United States and influencing factors. In: *Clinical genitourinary cancer* 12 (4), S. 270–277. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.11.003.
37. Kawai, Koji; Miyazaki, Jun; Joraku, Akira; Nishiyama, Hiroyuki; Akaza, Hideyuki (2013): Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy for bladder cancer. Current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. In: *Cancer Science* 104 (1), S. 22–27. DOI: 10.1111/cas.12075.

38. Kirchner, Thomas; Müller-Hermelink, Hans Konrad; Roessner, Albert; Grundmann, Ekkehard (Hg.) (2014): *Kurzlehrbuch Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. Mit 90 Tabellen. 12. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
39. Knox, M. K.; Cowan, N. C.; Rivers-Bowerman, M. D.; Turney, B. W. (2008): Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. In: *Clinical radiology* 63 (12), S. 1317–1325. DOI: 10.1016/j.crad.2008.07.003.
40. Kos, Bor; Vásquez, Juan Luis; Miklavčič, Damijan; Hermann, Gregers G. G.; Gehl, Julie (2016): Investigation of the mechanisms of action behind Electromotive Drug Administration (EMDA). In: *PeerJ* 4, e2309. DOI: 10.7717/peerj.2309.
41. KV Bayern (2018): Arzt- und Therapeutensuche. Online verfügbar unter <https://arztsuche.kvb.de/cargo/app/suchergebnisse.htm?hashwert=ddde446868f83298546a743b46Obf3c>, zuletzt geprüft am 30.05.2018.
42. KV Brandenburg (2018): Arzt und Therapeutensuche. Online verfügbar unter <https://arztsuche.kvbb.de/ases-kvbb/ases.jsf>, zuletzt geprüft am 22.05.2018.
43. KV Sachsen-Anhalt (2018): Arzt- und Therapeutensuche. Online verfügbar unter https://www.kvsa.de/service/arzt_und_therapeutensuche_in_sachsen_anhalt.html?tx_medsearchkva_frontend%5BsearchType%5D=filter&tx_medsearchkva_frontend%5Bgeschlecht%5D=1&tx_medsearchkva_frontend%5Baction%5D=search&tx_medsearchkva_frontend%5Bcontroller%5D=Medsearch&cHash=8e12cc530b0b815abdf237c37a569d6b, zuletzt geprüft am 22.05.2018.
44. Lamm, D. L. (1992): Carcinoma in situ. In: *The Urologic clinics of North America* 19 (3), S. 499–508.
45. Lebentrau, S.; Lebentrau, J.; May, M.; Wick, A-K; Mathew, M.; Schostak, M. (2016): Ergebnisse einer Fragebogenstudie zur Leitlinienadhärenz der adjuvanten Therapieempfehlungen für Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom - nur ein beunruhigendes Streiflicht? In: *Aktuelle Urologie* 47 (5), S. 408–413. DOI: 10.1055/s-0042-104785.
46. Lebentrau, S.; May, M.; Weckermann, D.; Speck, T.; Wick, A-K; Mathew, M.; Schostak, M. (2017a): Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom. Risikostratifizierung und Befundweitergabe : Ergebnisse einer Fragebogenstudie und Vorstellung einer Softwarelösung. In: *Der Urologe. Ausg. A* 56 (2), S. 194–201. DOI: 10.1007/s00120-016-0234-y.
47. Lebentrau, Steffen; May, Matthias; Wick, Anne-Kathrin; Roiner, Michael; Mathew, Marcella; Gilfrich, Christian; Schostak, Martin (2017b): Non-muscle invasive bladder cancer. Are epicrises the 'Bermuda Triangle' of information transfer? In: *Central European journal of urology* 70 (3), S. 245–251. DOI: 10.5173/cej.2017.1447.
48. Leyh, Herbert (2014): *Standardoperationen in der Urologie*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Hg. v. Peter Albers und Axel Heidenreich. Stuttgart, New York: THIEME.
49. Lippert, Herbert; Deller, Thomas; Delventhal, Sabine (2011): *Lehrbuch Anatomie ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]*. 8., neu bearb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
50. Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus; Hein, Lutz (2010): *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
51. Lüllmann-Rauch, Renate (2009): *Taschenlehrbuch Histologie*. 10 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: THIEME.
52. Malmström, Per-Uno; Sylvester, Richard J.; Crawford, David E.; Friedrich, Martin; Krege, Susanne; Rintala, Erkki et al. (2009): An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-

- muscle-invasive bladder cancer. In: *European urology* 56 (2), S. 247–256. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
53. May, Matthias; Brookman-Amis, Sabine; Roigas, Jan; Hartmann, Arndt; Störkel, Stephan; Kristiansen, Glen et al. (2010): Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma. A multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. In: *European urology* 57 (5), S. 850–858. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.052.
54. Medac GmbH (2015): Fachinformation BCG-medac. Online verfügbar unter <http://www.medac.de/infos-fachkreise/sicherheitsdatenblaetter-und-fachinformationen/>, zuletzt geprüft am 28.12.2017.
55. Mowatt, Graham; N'Dow, James; Vale, Luke; Nabi, Ghulam; Boachie, Charles; Cook, Jonathan A. et al. (2011): Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy. Systematic review and meta-analysis. In: *International journal of technology assessment in health care* 27 (1), S. 3–10. DOI: 10.1017/S0266462310001364.
56. Nabi, G. (2004): Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria. How to follow up? In: *Journal of Clinical Pathology* 57 (4), S. 365–368. DOI: 10.1136/jcp.2003.009696.
57. Naito, Seiji; Algaba, Ferran; Babjuk, Marko; Bryan, Richard T.; Sun, Ying-Hao; Valiquette, Luc; La Rosette, Jean de (2016): The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients. Trial Protocol and 1-year Results. In: *European urology* 70 (3), S. 506–515. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.053.
58. Niecke, G.; Abragam, A.; Beil, C.; Meier, U.; Reuther, P.; Sigel, K-O et al. (2004): Arztbriefe neurologischer Kliniken in der Sicht niedergelassener Neurologen und Nervenärzte. In: *Der Nervenarzt* 75 (6), S. 558–563. DOI: 10.1007/s00115-003-1561-y.
59. Oddens, Jorg; Brausi, Maurizio; Sylvester, Richard; Bono, Aldo; van de Beek, Cees; van Andel, George et al. (2013): Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder. One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. In: *European urology* 63 (3), S. 462–472. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
60. Pan, J. S.; Slocum, H. K.; Rustum, Y. M.; Greco, W. R.; Gaeta, J. F.; Huben, R. P. (1989): Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. In: *The Journal of urology* 142 (6), S. 1589–1593.
61. Panebianco, Valeria; Berardinis, Ettore de; Barchetti, Giovanni; Simone, Giuseppe; Leonardo, Constantino; Grompone, Marcello Domenico et al. (2017): An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer. In: *European radiology* 27 (9), S. 3759–3766. DOI: 10.1007/s00330-017-4758-3.
62. Perlis, Nathan; Zlotta, Alexandre R.; Beyene, Joseph; Finelli, Antonio; Fleshner, Neil E.; Kulkarni, Girish S. (2013): Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences. An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. In: *European urology* 64 (3), S. 421–430. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.009.

63. Radis, Charles D.; Kahl, Leslie E.; Baker, Gary L.; Wasko, Mary Chester Morgan; Cash, Joseph M.; Gallatin, Aileen et al. (1995): Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis a 20-year followup study. In: *Arthritis & Rheumatism* 38 (8), S. 1120–1127. DOI: 10.1002/art.1780380815.
64. Raitanen, Mika-P.; Aine, Risto; Rintala, Erkki; Kallio, Jukka; Rajala, Pertti; Juusela, Harri; Tammela, Teuvo L.J. (2002): Differences Between Local and Review Urinary Cytology in Diagnosis of Bladder Cancer. An Interobserver Multicenter Analysis. In: *European urology* 41 (3), S. 284–289. DOI: 10.1016/S0302-2838(02)00006-4.
65. Ramirez, Daniel; Gupta, Amit; Canter, Daniel; Harrow, Brian; Dobbs, Ryan W.; Kucherov, Victor et al. (2016): Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. In: *BJU international* 117 (5), S. 783–786. DOI: 10.1111/bju.13345.
66. Rentsch, Cyrill A.; Birkhäuser, Frédéric D.; Biot, Claire; Gsponer, Joël R.; Bisiaux, Aurélie; Wetterauer, Christian et al. (2014): Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. In: *European urology* 66 (4), S. 677–688. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.061.
67. Ribas, Antoni (2012): Tumor immunotherapy directed at PD-1. In: *The New England journal of medicine* 366 (26), S. 2517–2519. DOI: 10.1056/NEJMe1205943.
68. Rieken, Malte; Shariat, Shahrokh F.; Kluth, Luis; Crivelli, Joseph J.; Abufaraj, Mohammad; Foerster, Beat et al. (2018): Comparison of the EORTC tables and the EAU categories for risk stratification of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. In: *Urologic oncology* 36 (1), 8.e17-8.e24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.08.027.
69. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hg.) (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Aufl. Robert Koch-Institut. Berlin.
70. Saint-Jacques, Nathalie; Brown, Patrick; Nauta, Laura; Boxall, James; Parker, Louise; Dummer, Trevor J. B. (2017): Estimating the risk of bladder and kidney cancer from exposure to low-levels of arsenic in drinking water, Nova Scotia, Canada. In: *Environment international*. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.014.
71. Salmanoglu, Ebru; Halpern, Ethan; Trabulsi, Edouard J.; Kim, Sung; Thakur, Mathew L. (2018): A glance at imaging bladder cancer. In: *Clinical and translational imaging* 6 (4), S. 257–269. DOI: 10.1007/s40336-018-0284-9.
72. Schiebeler, Theodor Heinrich; Korf, Horst-Werner (Hg.) (2007): Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
73. Schmitz-Dräger, Bernd J.; Todenhöfer, Tilman; van Rhijn, Bas; Pesch, Beate; Hudson, Míiss A.; Chandra, Ashish et al. (2014): Considerations on the use of urine markers in the management of patients with low-/intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer. In: *Urologic oncology* 32 (7), S. 1061–1068. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.10.010.
74. Schönfelder, Heinrich (2018): Deutsche Gesetze. Sammlung des Zivil-, Straf- und Verfahrensrechts. München: C.H. Beck.
75. Solsona, Eduardo; Madero, Rosario; Chantada, Venancio; Fernandez, Jesus M.; Zabala, Juan A.; Portillo, José A. et al. (2015): Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder

- cancer in intermediate- and high-risk patients. Final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. In: *European urology* 67 (3), S. 508–516. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.026.
76. Sorge, Robert (2018): Behandlung nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom. Uhlandstraße 158, 10719 Berlin, 16.02.2018. persönliches Gespräch.
77. Statistisches Bundesamt (2018): Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag. Online verfügbar unter <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12411-0009>, zuletzt geprüft am 19.05.2018.
78. Sylvester, Richard J.; Brausi, Maurizio A.; Kirkels, Wim J.; Hoeltl, Wolfgang; Calais Da Silva, Fernando; Powell, Philip H. et al. (2010): Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. In: *European urology* 57 (5), S. 766–773. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
79. Sylvester, Richard J.; Oosterlinck, Willem; Holmang, Sten; Sydes, Matthew R.; Birtle, Alison; Gudjonsson, Sigurdur et al. (2016): Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. Which Patients Benefit from the Instillation? In: *European urology* 69 (2), S. 231–244. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.050.
80. Sylvester, Richard J.; van der Meijden, Adrian P. M.; Oosterlinck, Willem; Witjes, J. Alfred; Bouffouix, Christian; Denis, Louis et al. (2006): 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 (49).
81. Tumorregister München des Tumorzentrum München (2018a). München. Online verfügbar unter https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php, zuletzt geprüft am 10.04.2018.
82. Tumorregister München des Tumorzentrum München (2018b): ICD-10 C67: Boesartige Neubildung der Harnblase (Blase, Harnblasentumor, Harnblasenkrebs, Harnblasenkarzinom, Blasentumor, Blasenkrebs, Blasenkarzinom) - Inzidenz und Mortalitt. München, zuletzt aktualisiert am 10.04.2018.
83. Tumorregister München des Tumorzentrum München (2018c): ICD-10 D09.0, D41.4: Carcinoma in situ und Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase (Blase, Harnblasentumor) - Inzidenz und Mortalitt. München, zuletzt geprüft am 10.04.2018.
84. Turati, Federica; Pelucchi, Claudio; Galeone, Carlotta; Decarli, Adriano; La Vecchia, Carlo (2014): Personal hair dye use and bladder cancer. A meta-analysis. In: *Annals of epidemiology* 24 (2), S. 151–159. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.11.003.
85. van der Meijden, Adrian P.M.; Sylvester, Richard J.; Oosterlinck, Wim; Hoeltl, Wolfgang; Bono, Aldo V. (2003): Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 Bladder Tumors Is Not Associated with Increased Toxicity. Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. In: *European urology* 44 (4), S. 429–434. DOI: 10.1016/S0302-2838(03)00357-9.
86. van Rhijn, Bas W. G.; Burger, Maximilian; Lotan, Yair; Solsona, Eduardo; Stief, Christian G.; Sylvester, Richard J. et al. (2009): Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive

- bladder cancer. From epidemiology to treatment strategy. In: *European urology* 56 (3), S. 430–442. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.
87. Wit, R. de; Kulkarni, G.; Uchio, E.; Singer, A.; Krieger, L.; Grivas, P. et al. (2018): Pembrolizumab for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin: Results from an Interim Analysis of KEYNOTE-057. ESMO. München, Oktober 2018.
88. Witjes J.A; E. Compérat; N.C. Cowan; G. Gakis; V. Hernández; T. Lebre et al. (2017): Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Online verfügbar unter <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#4>, zuletzt geprüft am 12.12.2017.
89. Wittekind, Christian (2017): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim, Genf: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; UICC.
90. Wittekind, Christian; Gradistanac, Tanja (2018): Post-Mortem Examination as a Quality Improvement Instrument. In: *Deutsches Arzteblatt international* 115 (39), S. 653–658. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0653.
91. Yafi, Faysal A.; Brimo, Fadi; Steinberg, Jordan; Aprikian, Armen G.; Tanguay, Simon; Kassouf, Wassim (2015): Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. In: *Urologic oncology* 33 (2), 66.e25-31. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008.
92. Zheng, Changjian; Lv, Yalan; Zhong, Qiang; Wang, Runhua; Jiang, Qing (2012): Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer. Systematic review and meta-analysis. In: *BJU international* 110. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x.
93. Zhu, Zongheng; Zhang, Jinshan; Jiang, Wei; Zhang, Xianjue; Li, Youkong; Xu, Xiaoming (2015): Risks on N-acetyltransferase 2 and bladder cancer. A meta-analysis. In: *Oncotargets and therapy* 8, S. 3715–3720. DOI: 10.2147/OTT.S82927.

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur

Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung zum Informationsgehalt urologischer Arztbriefe des Universitätsklinikums Magdeburg von Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) mit Auswertung der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit im beobachteten Zeitraum

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie

mit Unterstützung durch Univ.-Prof. Dr. med. Martin Schostak und Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 23.01.2019

Marcella Mathew

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Veröffentlichungen:

1. Lebentrau, S.; Lebentrau, J.; May, M.; Wick, A-K; Mathew, M.; Schostak, M. (2016): Ergebnisse einer Fragebogenstudie zur Leitlinienadhärenz der adjuvanten Therapieempfehlungen für Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom - nur ein beunruhigendes Streiflicht? In: *Aktuelle Urologie* 47 (5), S. 408–413
2. Lebentrau, S.; May, M.; Weckermann, D.; Speck, T.; Wick, A-K; Mathew, M.; Schostak, M. (2017): Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom. Risikostratifizierung und Befundweitergabe: Ergebnisse einer Fragebogenstudie und Vorstellung einer Softwarelösung. In: *Der Urologe. Ausg. A* 56 (2), S. 194–201.
3. Lebentrau, Steffen; May, Matthias; Wick, Anne-Kathrin; Roiner, Michael; Mathew, Marcella; Gilfrich, Christian; Schostak, Martin (2017): Non-muscle invasive bladder cancer. Are epicrises the 'Bermuda Triangle' of information transfer? In: *Central European journal of urology* 70 (3), S. 245–251

Magdeburg, 23.01.2019

Marcella Mathew