

**Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Hubert Kübler

**Ein Propensity-Score basierter Vergleich bezüglich langfristiger
metabolischer, funktioneller und renaler Ergebnisse von refluxiver versus
nicht-refluxiver Ureterimplantation bei kontinenter kutaner Harnableitung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marcel Schwinger

aus Marktbreit

Würzburg, Februar 2022

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Charis Kalogirou

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rafael Jakubietz

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2023

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Harnableitung

1.1.1. Im Wandel der Zeit

1.1.2. Heutige Ureterimplantationstechniken

1.1.3. Urothelkarzinom

1.2. Arten der Harnableitung

1.2.1. Inkontinente Harnableitung

1.2.1.1. Ureterokutaneostomie

1.2.1.2. Conduit

1.2.2. Kontinente Harnableitung

1.2.2.1. Orthotope kontinente Harnableitung - Neoblase

1.2.2.2. Kontinente kutane Harnableitung

1.2.2.2.1. MAINZ-Pouch I

1.2.2.2.2. Kontinente Ileostomie als Harnableitung

1.3. Ureterimplantation

1.3.1. Nicht-refluxive Ureterimplantation

1.3.1.1. Submuköse Ureterimplantation

1.3.1.2. Extramurale sero-seröse Ureterimplantation

1.3.2. Refluxive Ureterimplantation

1.3.2.1. Ureterimplantation nach Wallace

1.3.2.2. Ureterimplantation nach Bricker

2. Ziel der Arbeit

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.2 Operative Technik des zuführenden Ileumrohres am MAINZ-Pouch I und operationsspezifische Daten

3.3 Statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1 Überlebensraten

4.2 Operative Daten sowie peri- und postoperative Komplikationen

4.3 Funktionelle Daten prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf

4.4 Nierenfunktion und Metabolik

4.5 Laborchemische Daten prä- und operativ sowie im Langzeitverlauf

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

1. Einleitung

1.1 Harnableitung

Die Entscheidung zur Harnableitung stellt für Patientinnen und Patienten immer einen erheblichen Einschnitt dar. Häufigste Ursache sind mit 92 – 94 Prozent radikale Zystektomien aufgrund einer malignen Erkrankung (1, 2). Aber auch benigne Grunderkrankungen wie Blasenektrophie (3, 4), chronische Entzündungen wie die interstitielle Zystitis (5) oder neurogene Blasenentleerungsstörungen (6) können Gründe für die operative Entfernung der Harnblase bzw. Anlage einer Harnableitung sein. Je nach Art der Harnableitung kann der Anteil der benignen Indikationen auf bis zu 30 Prozent steigen (7). Mit ca. 7.300 – 7.500 Zystektomien pro Jahr in Deutschland (8, 9) stellt die Harnableitung eine nicht zu unterschätzende Herausforderung der operativen Urologie dar. Die Frage nach einer adäquaten Harnableitung bei Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität der Betroffenen erlangt damit eine erhebliche Bedeutung.

1.1.1 Im Wandel der Zeit

Seit John Simon im Jahr 1851 die erste Operation zur Harnableitung im Sinne einer Ureterosigmoideostomie durchführte (10) und die Technik sowie die Ergebnisse im darauffolgenden Jahr veröffentlichte (11), wurde die operative Herangehensweise an die Harnableitung stetig weiterentwickelt. Durch fehlende Antibiotika waren Eingriffe zu jener Zeit regelmäßig mit postoperativen Infekten und entsprechender Mortalität verbunden (10, 11). Trotz der Verwendung von Einmalprodukten, strenger Richtlinien bezüglich der Asepsis und der Entwicklung hochpotenter Antibiotika werden allerdings auch heute noch Raten von bis zu 48 Prozent an Infektionen inklusive Wundinfekte, Infektionen der Harn- und der Atemwege, des Verdauungstraktes sowie von Sepsis (12 – 15) nach offener radikaler Zystektomie mit Harnableitung beobachtet. Natürlich sind diese deutlich wirksamer zu behandeln als damals. Zurückzuführen ist die Infektgefahr vor allem auf die notwendige Eröffnung mehrerer Körperhöhlen

(Abdomen, ableitende Harnwege, Gastrointestinaltrakt), welche als physiologische innere Barrieren des menschlichen Körpers anzusehen sind, sowie auf die lange Operationszeit von durchschnittlich 4 bis 8 Stunden (16). Letztere ist u.a. auch mit einer erhöhten Rate von pulmonalen Komplikationen assoziiert (17, 18).

Mit der von Robert C. Coffey 1911 entwickelten Technik des submukösen Tunnels zum Refluxschutz (19, 20) wurde die Ureterosigmoideostomie die gängigste Methode der Harnableitung zu dieser Zeit (10, 11). In den 1950-er Jahren konnten Oedel und Ferris Raten von bis zu 80 Prozent von metabolischer Azidose bei Patienten mit Ureterosigmoideostomie nachweisen (21). Als Eugene M. Bricker 1950 die Technik des Ileumconduits als einfach, schnell und komplikationsarm entwickelte und propagierte (22), konnte sich diese in den Folgejahren gegen die Ureterosigmoideostomie als Standard durchsetzen (10, 11).

Einen weiteren Meilenstein auf dem Weg zur Rekonstruktion der Blase bis zum heutigen Stand stellt die kontinente orthotope Harnableitung dar. Diese wurde durch die Arbeiten von Camey 1958 in die klinische Praxis eingeführt (11, 23). Heute wird sie oft in Form der Ileumneoblase nach Hautmann vorgenommen, der seine an 11 Patientinnen/Patienten erzielten operativen Ergebnisse erstmals 1988 publizierte (24). Eine der populärsten Techniken für die kontinente kutane Harnableitung ist der MAINZ-Pouch I, erstmals angewandt im Jahr 1983 von Operateurinnen und Operateuren der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Mainz (25, 26).

1.1.2. Die heutigen Implantationstechniken

Trotz der in fast 170 Jahren erzielten Fortschritte in der Operationstechnik und Behandlung sind auch heute noch Frühkomplikationen (innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ) und Spätkomplikationen (nach dem 90. postoperativen Tag) bei bis zu 85 Prozent (12 – 14, 27, 28) bzw. bis zu 60 Prozent (29 – 31) der Patientinnen und Patienten mit Zystektomie und anschließender Harnableitung

zu beobachten. Aufgrund der resorptiven Eigenschaften des Darms besteht nach einer Harnableitung, welche unter Verwendung von Darm gebildet wurde, das Risiko einer metabolischen Azidose mit möglicher chronischer Nierenschädigung und Osteomalazie, von Wachstumsstörungen, eines Vitamin-B12-Mangels und von hämatopoetischen Problemen (32 – 35).

Für ein adäquates funktionelles, renales und metabolisches Outcome ist eine sichere Implantation der Ureteren unabdingbar. Die Implantationstechniken werden anhand ihres Refluxverhaltens unterschieden. Aufgrund geringer Raten an Implantationsstenosen und geringen chirurgischen Aufwands haben sich heute die refluxiven Techniken für das Ileumconduit und die orthotope Harnableitung als Standard etabliert (36 – 41). Analyseergebnisse von refluxiver versus nicht-refluxiver Ureterimplantation bei orthotoper Harnableitung können aufgrund höherer Drücke (33, 42) und potentiell bakterieller Kontamination durch unsterilen Selbstkatheterismus nicht auf die kontinente kutane Harnableitung übertragen werden. Um bei kontinenter kutaner Harnableitung den oberen Harntrakt zu schützen, wird hier die nicht-refluxive Ureterimplantation als obligat angesehen (32).

1.1.3. Urothelkarzinom

Maligne Erkrankungen der Blase stellen mit weltweit ca. 430.000 Neuerkrankungen jährlich die neunthäufigste Tumorerkrankung dar (43 – 46), wobei Männer ca. drei- bis viermal häufiger betroffen sind als Frauen (44, 45, 47). Die Diagnose Urothelkarzinom wird meist in einem Alter zwischen 65 und 70 Jahren gestellt (47). Von allen Malignomen der Blase ist das Urothelkarzinom mit Abstand das häufigste (48, 49). Trotz Fortschritten in der medikamentösen Tumorthherapie bleibt die radikale Zystektomie mit anschließender Harnableitung eine der wichtigsten Säulen in der kurativen Therapie des nicht muskelinvasiven Hochrisiko-Urothelkarzinoms und des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (32, 50).

Aktuell erkranken in Deutschland ca. 12.000 Männer und 4.500 Frauen pro Jahr neu an invasiven Karzinomen und rund 13.000 Menschen (ca. 10.000 Männer und 3.000 Frauen) an nicht-invasiven bzw. in-situ Karzinomen der Harnblase (32, 51). In verschiedenen Teilen Europas werden je nach Region sinkende oder steigende Neuerkrankungsraten beobachtet, wobei die Inzidenz bei Frauen stärker zunimmt als bei Männern (43). Es ist wahrscheinlich, dass dieser Umstand durch das – zeitlich gesehen – unterschiedliche Rauchverhalten von Männern und Frauen bedingt wird. In der Vergangenheit war der Anteil der männlichen Raucher an der Gesamtpopulation höher und sank sodann bei diesen stärker als bei den Frauen, obschon die absoluten Gesamtzahlen der Raucher/Raucherinnen wegen des Bevölkerungswachstums weltweit immer noch steigen (52). Trotz einer sehr langen Latenzzeit von mehreren Jahrzehnten (53) bleibt Tabakkonsum der größte Risikofaktor für das Entstehen eines Urothelkarzinoms (54 – 56).

1.2 Arten der Harnableitung

Bezüglich der Harnableitung existieren grundsätzlich zwei Gruppen: die inkontinente sowie die kontinente. Während der Urin bei der inkontinenten Harnableitung über ein inkontinentes Stoma aus dem Körper geleitet wird, sind die Betroffenen nach kontinenter Harnableitung fähig, die Entleerung des Reservoirs willkürlich zu steuern.

1.2.1 Inkontinente Harnableitung

1.2.1.1 Ureterokutaneostomie

Technisch gesehen ist die Ureterokutaneostomie die einfachste Form der Harnableitung, da sie ohne die Verwendung von Darmanteilen auskommt (32). Sie kann bei Kindern mit obstruktiven Megauretern als temporäre Lösung dienen (57 – 59), ist aber auch als dauerhafte Alternative für Menschen jedes Alters anzusehen (60). In der Erwachsenen Chirurgie kommt die Ureterokutaneostomie vor allem für Personen in Frage, welche aufgrund ihres

hohen Alters, von Multimorbidität, eines sehr hohen perioperativen Risikos oder einer palliativen Situation für eine andere Harnableitungsform ungeeignet sind (32, 46, 61 – 63).

Die operativen Techniken sind verschieden. Sie reichen von einer rein extraperitonealen Operation bis zu einem abdominellen Eingriff (64). Bei beiden Methoden können sowohl zwei bilaterale als auch ein unilaterales Stoma angelegt werden (64). Im Langzeitverlauf weist die Ureterokutaneostomie im Vergleich zu anderen Harnableitungsformen ein anderes Komplikationsprofil auf. Da die Integrität der Magen-Darm-Passage nicht verletzt wird, treten gastrointestinale Komplikationen wie Ileus nur in ca. 6 – 8 Prozent der Fälle auf (64, 65). Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Obstruktionen des oberen Harntraktes, welche in 13 – 50 Prozent der Fälle auftreten können (60, 66, 67). Durch den Verzicht auf Verwendung von Darmsegmenten finden sich bei der Ureterokutaneostomie kaum metabolische Veränderungen (68).

1.2.1.2 Conduit

Bei dieser Form der Harnableitung wird unter der Verwendung eines kurzen Dünn- oder Dickdarmstückes mit einer Länge von ca. 15 Zentimetern (69, 70) der Urin über ein inkontinentes Stoma aus dem Körper geleitet. Das Ileumconduit ist sowohl der Goldstandard der inkontinenten Harnableitung (32, 71) als auch die am meisten verwendete Methode zur Harnableitung (38, 71). Sie kommt bei den meisten Patientinnen/Patienten zur Anwendung, welche für eine kontinente Harnableitung ungeeignet sind (70). Mögliche Indikationen, die gegen eine kontinente Harnableitung sprechen, können ein tumortragender urethraler Absetzungsrand (72), präoperative Inkontinenz (72) oder eine chronische Niereninsuffizienz (70) sein.

Zumeist wird das Conduit unter der Verwendung von Ileum gebildet; der Gebrauch von Jejunum oder Kolon ist ebenfalls möglich (38). Für die Bildung der ureterointestinalen Anastomose kommen verschiedene (refluxive) Techniken zur Anwendung, wobei die Techniken von Wallace (73) und Bricker (22) am geläufigsten sind (74). In Kolonconduits ist eine anti-refluxive

Ureterimplantation möglich (75). Im Langzeitverlauf treten beim Ileumconduit Komplikationen bei 20 – 80 Prozent der Fälle auf (29, 30, 38, 76). Diese hohen Komplikationsraten fußen unter anderem darauf, dass Menschen, welche ein Ileumconduit als Harnableitung erhalten, oft mehrere Komorbiditäten aufweisen, ein hohes operatives Risiko und ein ungünstiges Tumorstadium haben (70, 76). Gastrointestinale und ureterointestinale Anastomoseninsuffizienz sind zwei der gefürchtetsten Akutkomplikationen, da diese mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen. Dies trifft im Übrigen auch auf alle anderen Harnableitungen zu, welche unter der Verwendung von Darmanteilen gebildet werden (38). Auch Stomastenosen (in 2 – 19 Prozent der Fälle) und Ureterimplantationsstenosen (6 – 14 Prozent) oder eine parastomale Hernie (5 – 15 Prozent) (29, 37, 38, 77, 78) sind Problemstellungen, die in der Langzeitbetreuung von Conduit-Patientinnen und -Patienten auftreten.

1.2.2 Kontinente Harnableitung

1.2.2.1 Orthotope kontinente Harnableitung – Neoblase

Für die Bildung eines orthotopen Substituts wird aus Darm eine Ersatzblase konfiguriert, welche möglichst nah an die physiologische Funktion der originären Blase heranreicht. Dem Operateur/der Operateurin stehen für diesen Zweck verschiedene Techniken zur Verfügung. Gebildet werden können Neblasen rein aus Ileum, z.B. in der Technik nach Hautmann (24), welche heute eine der geläufigsten Techniken darstellt, aus der Ileozökalregion in Form des MAINZ-Pouch I (26) oder rein aus Kolon als Sigmaneoblase (79). Durch die Detubularisierung und anschließende sphärische Vernähung der Darmanteile entsteht ein großvolumiges Niederdruckreservoir (33, 80). Die physikalische Grundlage für das Funktionieren bildet das Gesetz von La Place, welches beschreibt, dass Behältnisse mit größeren Radien und größerer Wandspannung höhere Volumina bei geringeren Drücken aufnehmen können (33). Dadurch werden im Vergleich zu tubularisiert belassenen Darmersatzblasen höhere Kapazitäten, niedrigere intravesikale Drücke,

bessere Kontinenz, längere Blasenentleerungsintervalle und geringere Raten an Harntransportstörungen erzielt (33, 81).

In Neoblasen, die Kolonanteile enthalten, können die Harnleiter submukös und somit anti-refluxiv implantiert werden (25). In Ileumneoblasen kann ein Refluxschutz mittels Invagination des zuführenden Ileumanteils oder durch die Verwendung eines extramuralen sero-serösen Tunnels erreicht werden (33, 82, 83).

Die vollständige Entleerung der Neoblase erfolgt durch Entspannung des Beckenbodens und mit Hilfe der Bauchpresse (81, 84). Dies sollte postoperativ alle 2 bis 3 Stunden erfolgen (84), da das Fassungsvermögen anfangs nur 150 – 200 Milliliter beträgt und hohe Füllungsvolumina mit entsprechend hohem Druck und hoher Gewebsspannung das Substitut beschädigen könnten (85). Im Verlauf können, mit steigender Festigkeit des Gewebes, die Miktionsintervalle verlängert, die Neoblase somit gedehnt und diese auf ein Volumen von 400 – 500 Milliliter vergrößert werden (85). Die Kontinenzraten betragen ca. 85 – 90 Prozent tagsüber und 70 – 80 Prozent nachts (32, 33).

Implantationsstenosen treten bei orthotopen Neoblasen, abhängig von der Technik der Ureterimplantation, in ca. 1 – 18 Prozent der Fälle auf (32, 86 – 88). Urinome finden sich bei ca. 2 – 5 Prozent (89, 90). Eine Blasenhalssklerose tritt bei 3 – 9 Prozent der operierten Personen auf (91, 92).

1.2.2.2 Kontinente kutane Harnableitung

Ist eine orthotope kontinente Harnableitung nicht möglich und besteht dennoch der Wunsch nach einer kontinenten Form der Harnableitung, kann die Anlage einer kontinenten kutanen Harnableitung erwogen werden. Mögliche Ursachen einer solchen Überlegung können ein Tumorbefall bzw. Tumorerkrankung der Urethra, schlechte präoperative Kontinenz und kongenitale Fehlbildungen sein (26, 93 – 95).

Im Hinblick auf eine bessere Lebensqualität durch kontinente kutane Harnableitung ist die Literatur nicht eindeutig. Einige Studien sehen, wenigstens in bestimmten wichtigen Kriterien wie der Teilhabe am Leben in der

Gesellschaft, einen Vorteil der kontinenten kutanen Harnableitung (96, 97). Andere kommen zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität von Menschen mit Ileumconduit mit der von Pouch-Patienten vergleichbar ist (98, 99). Allerdings zeigen Betroffene mit Ileumconduit mehr Probleme bezüglich des Stomas als Patientinnen/Patienten mit kontinenter kutaner Harnableitung (96, 97, 100).

1.2.2.2.1 MAINZ-Pouch I (Mixed Augmentation Ileum 'n Zecum)

Der MAINZ-Pouch I wird, wie es der Name bereits sagt, aus der Ileozökalregion gebildet, wobei ca. 15 Zentimeter Zökum/Colon ascendens und ca. 30 bis 45 Zentimeter terminales Ileum verwendet werden (25). Analog zur Neoblase entsteht auch hier durch Detubularisierung und sphärische Vernähung ein großvolumiges Niederdruckreservoir (33). Da der natürliche Blasensphinkter in solchen Fällen nicht verwendet werden kann, muss im Weiteren ein Kontinenzmechanismus gebildet werden. Zwei der gängigsten Methoden sind der Ileuminvaginatio­nsnippel, für dessen Bildung ca. 15 Zentimeter terminales Ileum notwendig sind (25, 26), und das Appendixnabelstoma (101). Mit beiden Techniken werden Kontinenzraten von ca. 90 Prozent erzielt (7, 29, 102). Aufgrund der Verwendung von Klammernahtgeräten neigen Betroffene mit Ileuminvaginatio­nsnippel im Vergleich zu solchen mit Appendixstoma häufiger zur Pouch-Steinbildung (ca. 20 – 26 Prozent versus 10 – 18 Prozent) (26, 102, 103). Hingegen zeigen im Langzeitverlauf operierte Personen mit Appendixstoma gegenüber solchen mit Ileuminvaginatio­nsnippel häufiger Stomastenosen (ca. 16 – 42 Prozent versus 2 – 18 Prozent) (29, 102 – 105). Stomanekrosen und Inkontinenz, z.B. durch Nippelgleiten, sind denkbare Komplikationen, welche eine Revision des Kontinenzmechanismus‘ notwendig machen können. In solchen Fällen kann je nach Befund eine Refixation des Ileuminvaginatio­nsnippels in der Bauhinschen Klappe, die Anlage eines sekundären Ileuminvaginatio­nsnippels oder eine Pouch-Vollwandduplikatur notwendig werden (102, 104, 106, 107).

Gemäß S3-Leitlinie für das Harnblasenkarzinom vom November 2016 wird die nicht-refluxive Harnleiterimplantation bei kontinenter kutaner Harnableitung als

obligat angesehen (32). Hierfür sind diverse Techniken beschrieben worden, wobei der submuköse Tunnel (26), der extramurale sero-seröse Tunnel (83) und die Technik nach Le Duc (108) zu den geläufigsten zählen. Sicherer Refluxschutz wird für den sero-serösen und den submukösen Tunnel in ca. 98 Prozent der Fälle (26, 109) erreicht. Bei der Ureterimplantation nach Le Duc liegt die Refluxrate bei ca. 16 Prozent (108). In Bezug auf Implantationsstenosen sind die genannten Techniken mit ca. 5 – 7 Prozent miteinander vergleichbar (7, 109, 110). Rupturen des Pouches treten eher selten auf und werden in der Regel offen operativ versorgt (111) .

1.2.2.2 Kontinente Ileostomie als Harnableitung

Für die kontinente Ileostomie als Harnableitung werden ca. 60 bis 70 Zentimeter Ileum benötigt. Eine Volumenvergrößerung und Druckreduktion wird auch hier durch eine antimesenteriale Eröffnung des Darms mit anschließender sphärischer Vernähung erreicht, wobei das distale und proximale Ende tubularisiert belassen werden. Beide Enden werden invaginiert und mittels Klammernreihen fixiert. Das distale Ende dient später als Kontinenzmechanismus und Stoma, das proximale Invaginat wird mit den Ureteren anastomosiert und stellt einen Antirefluxmechanismus dar (80, 112, 113). Trotz der sehr guten Ergebnisse bezüglich Ureterimplantationsstenosen und vesikoureteralem Reflux (0 – 2 Prozent) (33, 80, 114, 115) kommt diese Technik aufgrund des komplexen und komplikativen Kontinenzmechanismus‘ heute kaum noch zum Einsatz (33).

1.3 Ureterimplantation

In der natürlichen und gesunden Blase wird durch den intramuralen Verlauf des distalen Harnleiters ein Ventil gebildet, welches einen sicheren Refluxschutz gewährleistet (116 – 119). Ist dieser Mechanismus defekt, so stellt dies einen Risikofaktor insbesondere für einen vesico-uretero-renalen Reflux, für chronisch-rezidivierende Harnwegsinfekte sowie für chronische Nierenschäden dar (120 – 122). Eine hohe Rate an aufsteigenden Harnwegsinfektionen fand

sich auch in den Anfängen der Ureterosigmoideostomie (20). Somit begann die Suche nach Möglichkeiten, den natürlichen Refluxschutz nachzubilden. Verschiedenste Techniken stehen dafür heute zur Verfügung. Zwei der gängigsten sind die submuköse Ureterimplantation sowie die extramurale seröse Ureterimplantation. Außerdem können die Ureteren auch refluxiv implantiert werden. Hierfür stellen die Techniken nach Wallace und Bricker zwei der geläufigsten dar.

1.3.1 Nicht-refluxive Ureterimplantation

1.3.1.1 Submuköse Ureterimplantation

Die Erstbeschreibung einer submukösen Ureterimplantation erfolgte 1911 durch Coffey (siehe S. 2). Nach stetiger Verbesserung der ursprünglichen chirurgischen Technik kann die submuköse Harnleiterimplantation heute sowohl in Kolon als auch in Ileum erfolgen (123, 124). Soll ein Harnleiter in Dickdarm eingebettet werden, kann dies sowohl transkolonisch als auch vom offenen Ende der Kolonplatte her erfolgen. Der submuköse Tunnel wird in diesem Fall durch stumpfes Abpräparieren der Mukosa von der Muskularis gebildet; die Mukosa selbst wird hierbei nicht verletzt (125). Aufgrund der höheren Vulnerabilität der Ileummukosa muss hier eine andere Technik gewählt werden: Physiologische Kochsalzlösung wird in den submukösen Raum injiziert, die Mukosa wird medial gespalten und nach lateral freipräpariert. Danach wird der Harnleiter auf die Muskularis gebettet und die Mukosa wird über ihm verschlossen.

Die Länge des gebildeten Tunnels sollte bei Implantation in Kolon ca. 3 – 5 Zentimeter betragen (109); bei der Implantation in Ileum sind ca. 2 Zentimeter ausreichend (123). In beiden Fällen wird das distale Ende des Harnleiters spatuliert, um eine ausreichende Weite der Anastomose zu erreichen (123, 125).

Werden die Harnleiter in einen ileal-submukösen Tunnel implantiert, dann treten in ca. 2 Prozent der Fälle Implantationsstenosen auf. In ca. 96 Prozent der Fälle wird ein sicherer Refluxschutz erzielt (123). Unter Verwendung eines

submukösen Tunnels in Kolon entwickeln ca. 7 – 8 Prozent der Ureteren Implantationsstenosen (33, 88, 125) und bis zu 2 Prozent einen vesico-/poucho-ureteralen Reflux (25, 26, 109).

1.3.1.2 Extramuraler sero-seröser Tunnel

Die Technik des sero-serösen extramuralen Tunnels wurde erstmals von Abol-Enein und Ghoneim 1994 publiziert (83). Sie wurde ursprünglich für Ileumneoblasen entwickelt (83), kann aber auch bei heterotropen kontinenten Harnableitungen wie dem MAINZ-Pouch I zur Anwendung kommen (109). Nach antimesenterialer Eröffnung werden zwei nebeneinander liegende Darmschlingen am Ansatz des Mesenteriums verbunden, so dass eine Serosa-Platte entsteht. Auf diese wird der Harnleiter gebettet und die offenen Enden der Darmschlingen werden zur Tunnelbildung über ihm geschlossen (83).

Im Hinblick auf den Refluxschutz ist der sero-seröse extramurale Tunnel mit dem submukösen Tunnel vergleichbar (109, 126, 127). Bezüglich Implantationsstenosen zeigt sich vor allem bei dilatierten Ureteren ein signifikanter Vorteil des sero-serösen extramuralen Tunnels gegenüber dem submukösen Tunnel (109). Insgesamt liegt die Stenoserate hier bei ca. 2 – 4 Prozent (126, 127).

1.3.2 Refluxive Ureterimplantation

1.3.2.1 Ureterimplantation nach Wallace

Als Wallace 1966 eine Arbeit zur Bildung eines Conduits veröffentlichte, begründete er eine neue Methode für eine uretero-ileale Anastomose (73). Auch heute ist diese Technik – wenn auch modifiziert – noch weit verbreitet und standardisiert im Einsatz. Je nachdem, ob die ureterointestinale Anastomose im linken oder im rechten (unteren) Abdomen angelegt werden soll, muss ein Harnleiter unter der Radix mesenterial des Sigmas durch ein kleines Fenster auf die Gegenseite mobilisiert werden (128). Nach vorsichtiger Spatulierung beider Harnleiter an der ventralen Seite können die medialen Schnittränder zu

einer Ureterplatte vernäht werden. Anschließend wird die Ureterplatte mit der Harnableitung anastomosiert und überschüssiges Gewebe wird reseziert (73). Im Langzeitverlauf liegt die Stenoserate für die gängigsten Harnableitungsformen der Wallace-Anastomose bei bis zu 8 Prozent (74, 129 – 131).

1.3.2.2 Ureterimplantation nach Bricker

Bricker publizierte bereits im Jahr 1950 eine Arbeit zur Harnableitung mit Ileumconduit, in welcher er eine ureterointestinale Anastomose beschrieb (22). Analog zur ureterointestinalen Anastomose nach Wallace muss auch hier ein Harnleiter zur Gegenseite mobilisiert werden. Der Unterschied besteht zum einen im blinden Verschluss des oralen Endes des Conduits und zum anderen in der anschließenden einzelnen seitlichen Anastomosierung beider Harnleiter mit dem Conduit (22). In der Literatur finden sich für diese Technik Stenoseraten von bis zu 25 Prozent (74, 128, 129).

Bei der Frage, ob eine OP-Technik – Wallace vs. Bricker – Vorteile für die Patientinnen/Patienten bringt, ist die Literatur nicht eindeutig. Manche Studien zeigen einen Vorteil der Wallace-Anastomose bezüglich der Stenoseraten (128, 129). Andere Analysen kommen zu dem Schluss, dass beide Techniken in Bezug auf das funktionelle Outcome ebenbürtig sind (74, 130, 132).

2. Ziel der Arbeit

Es existiert nur eine Studie mit einem heterogenen Patientenkollektiv, welche die refluxive mit der nicht-refluxiven Harnleiterimplantation an der heterotropen kontinenten Harnableitung vergleicht (133). Entsprechend unsicher ist die Datenlage über Vor- und Nachteile des einen oder anderen Verfahrens (134).

Gegenstand dieser Arbeit ist ein retrospektiver Propensity-Score basierter Vergleich bezüglich des langfristigen renalen, funktionellen und metabolischen Outcomes von refluxiver versus nicht-refluxiver Ureterimplantation an kontinenter kutaner Harnableitung. Voraussetzung war, dass an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universität Würzburg ausreichend

lange Erfahrungen seit den 1990-er Jahren und damit die entsprechend notwendigen Fallzahlen zur Verfügung standen. Die im Zuge dieser Arbeit vom Verfasser vorgenommene Datenerhebung ergab, dass von 1997 bis Mitte 2018 insgesamt 172 Personen (100 Männer und 72 Frauen) eine kontinente kutane Harnableitung an der Würzburger Universitätsklinik erhalten haben.

Bisher gilt die Auffassung, dass die Ureteren bei kontinenter kutaner Harnableitung nicht-refluxiv implantiert werden müssen (32). In manchen Fällen ist die Bildung eines Refluxschutzes jedoch nicht möglich. Dieses Problem kann sowohl primär als auch sekundär im Rahmen eines Revisionseingriffs auftreten. Als Ursache hierfür kommen beispielsweise Ureterstrikturen oder Implantationsstenosen in Betracht (135). In solchen Fällen muss die Ureterimplantation refluxiv erfolgen.

Diese Arbeit verfolgt nun zwei Ziele. Zum einen will sie der Frage nachgehen, ob in diesen Fällen die refluxive Implantation der Ureteren tatsächlich mit Nachteilen für die Betroffenen verbunden ist. Im Umkehrschluss soll dies, zweitens, Aufschluss darüber geben, ob eine der Implantationstechniken – refluxiv versus nicht-refluxiv – Vorteile für das Outcome in den genannten Kriterien bringt, und wenn ja, welche. Abhängig von den Ergebnissen kann die Arbeit damit einen Beitrag für die künftige klinische Praxis der Ureterimplantation bei kontinenter kutaner Harnableitung leisten.

3. Material und Methoden

Für diese Untersuchung wurden retrospektiv 172 Patientinnen und Patienten identifiziert, welche zwischen 1997 und Mitte 2018 eine heterotrope kontinente Harnableitung im Sinne eines MAINZ-Pouch I in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Würzburger Universitätsklinikums erhalten haben. Anschließend wurde mit Hilfe aller für die Analyse relevanten Werte, wie z.B. persönlicher, operationstechnischer, laborchemischer, demographischer und klinischer Parameter, vom Verfasser eine Datenbank erstellt. Schlussendlich erfolgte eine fragenspezifische und statistische Auswertung.

Das Votum der zuständigen Ethikkommission wurde erteilt (Aktenzeichen 20220512 01).

3.1 Patientenkollektiv

Von den 172 Patientinnen/Patienten war bei 120 eine ausreichende Datenerhebung möglich. Bei 52 konnten aufgrund erfolgloser Kontaktversuche des Verfassers bei den Betroffenen selbst bzw. bei den behandelnden Ärztinnen/Ärzten keine Langzeitdaten erhoben werden, so dass diese aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden.

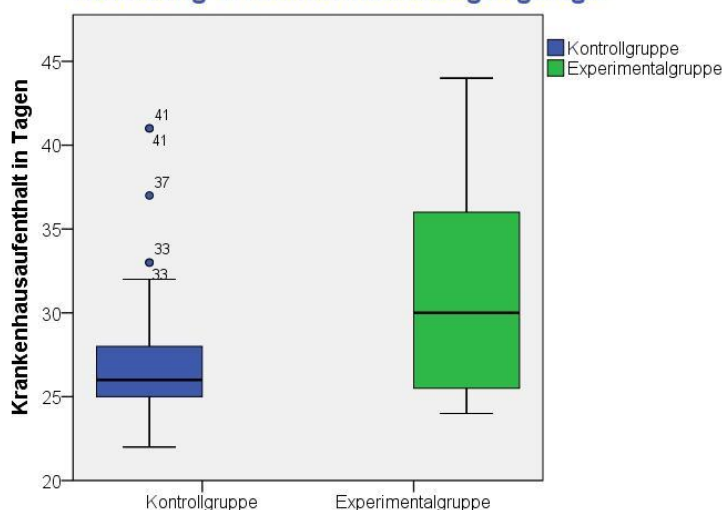
Es wurden n=19 Fälle identifiziert (17 Männer und 2 Frauen), welche eine refluxive Harnleiterimplantation erhalten haben. Der Refluxnachweis wurde durch ein retrogrades Pouchogramm erbracht. Diese 19 Patientinnen/Patienten wurden der Experimentalgruppe zugeordnet, darunter auch solche Fälle, in denen nur bei einem der beiden implantierten Harnleiter ein Reflux nachweisbar war.

Von den verbliebenen 101 Fällen wurde mit Hilfe eines 1:2-Propensity-Score-Matchings (134) ein Kontrollkollektiv mit n=38 Patientinnen/Patienten aufgestellt (34 Männer und 4 Frauen). Dies ist ein gängiges Verfahren, um den Einfluss möglicher Störvariablen zu minimieren und somit verschiedene Kollektive vergleichbar zu machen (136).

Die Matching-Parameter waren das Geschlecht, der Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) sowie die präoperative Nierenfunktion, erhoben als eGFR in ml/min/1,73m².

Die Ausführung des Propensity-Score-

Abbildung 1: Krankenhausbelegungstage



Matchings erfolgte mit der Open-Source-Software „R“ (Version 3.2.5) und SPSS (Version 24, IBM Corp., Armonk, USA) sowie mit den SPSS-Erweiterungsbundles „R Essentials für SPSS“ und „psmatching“.

Nach dem Matching waren Kontroll- und Experimentalgruppe in den wichtigsten demographischen Parametern vergleichbar. Dies gilt auch für die Dauer des Krankenhausaufenthalts (siehe Abbildung 1). Die Gruppendaten werden in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Demographische Parameter

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Geschlecht, n (%)	männlich 34 (89,5%) weiblich 4 (10,5%)	0 (0%)	männlich 17 (89,5%) weiblich 2 (10,5%)	0 (0%)	-
Alter in Jahren, Median (Spanne)	66 (21 – 71)	0 (0%)	62 (30 – 79)	0 (0%)	0,75
BMI in kg/m², Median (Spanne)	26,8 (20,7 – 30)	5 (13,2%)	28,4 (20,7 – 37,1)	2 (10,5%)	0,92
Follow-Up in Monaten, Median (Spanne)	69 (0 – 174)	0 (0%)	64 (1 – 273)	0 (0%)	0,22
Krankenhausaufenthalt in Tagen, Median (Spanne)	26 (22 – 63)	0 (0%)	22 (24 – 44)	0 (0%)	0,15
ASA-Score, Median (Spanne)	2 (1 – 3)	2 (5,3%)	2 (1 – 3)	1 (5,3%)	0,73
Karnovsky-Index, Median (Spanne)	100 (80 – 100)	1 (2,6%)	100 (80 – 100)	0 (0%)	0,93
ACCI, Median (Spanne)	5 (0 – 9)	0 (0%)	4 (0 - 9)	0 (0%)	0,76
eGFR in ml/min/1,73m², Median (Spanne)	89 (46 – 136)	1 (2,6%)	80 (43 – 108)	1 (5,3%)	0,39

Folgende laborchemische Daten wurden klinisch erhoben und für diese Arbeit ausgewertet:

- Hämoglobin in g/dl,
- Thrombozyten in $\times 1000/\mu\text{l}$,
- Leukozyten in $\times 1000/\mu\text{l}$,
- CRP mg/dl,
- Kreatinin mg/dl,
- eGFR in $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$,
- alkalische Phosphatase in U/L
- GGT in U/L.
- Laktatdehydrogenase in U/L

Die eGFR und das Kreatinin wurden als Parameter der Nierenfunktion prä- und postoperativ sowie im Rahmen des letzten Kontakts in der Würzburger Universitätsklinik erfasst oder für diese Arbeit durch den Verfasser beim Hausarzt/der Hausärztin und/oder beim behandelnden Urologen/bei der behandelnden Urologin erfragt. Die Blutgase wurden postoperativ und während des letzten Kontakts bestimmt oder durch den Verfasser bei den oben genannten Personen erfragt. Thrombozyten und Leukozyten wurden im Rahmen der präoperativen Vorbereitungen und vor Entlassung bestimmt. Die restlichen Laborparameter wurden im Rahmen der Nachsorge zu verschiedenen Zeitpunkten, z.B. 24 Monate postoperativ, durch die Klinik bestimmt; diese flossen als Langzeitwerte in diese Arbeit ein. Falls postoperativ oder im Langzeitverlauf eine behandlungsbedürftige metabolische Azidose auftrat, wurde dies ebenso erfasst und floss in die Auswertung ein. Auch erfasst wurde das neue Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung (NCNE). Diese wurde definiert als stabiler Rückgang der eGFR unter $60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten, wenn die Betroffenen vor dem Eingriff eine normale Nierenfunktion aufgewiesen hatten.

Das funktionelle Verhalten des oberen Harntraktes wurde präoperativ, postoperativ (bei Entlassung) und im Rahmen der Nachsorge in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Würzburg

nach 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten durch ein intravenöses Pyelogramm und/oder durch eine Uro-Sonographie dokumentiert. Ebenso wurden im Rahmen der Nachsorge durch die Klinik regelmäßig Pouchoskopien und retrograde Pouch-Programme zum Ausschluss von Perforationen des Pouches und zum Nachweis eines eventuellen pouchorenalen Reflux' in den oberen Harntrakt durchgeführt und die Ergebnisse dokumentiert. Sie wurden vom Verfasser für diese Arbeit ausgewertet.

Für die Beurteilung des funktionellen Langzeitergebnisses wurden für diese Arbeit vom Verfasser zusätzlich Befunde von Nierensonographien der Hausärztinnen/Hausärzte und/oder Urologinnen/Urologen erfragt und, wenn vorliegend, einbezogen. Weiterhin wurden im Rahmen des Follow-Up Episoden von Pyelonephritiden erfasst. Als Kriterien für eine vorliegende Pyelonephritis wurden definiert:

- positive Urinkultur,
- Fieber über 38,0°C,
- Flankenschmerz,
- eine auffällige Nierensonographie.

Alle Harnwegsinfekte, die die genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden als Pouchitis definiert.

Weiterhin wurden alle operationsbezogenen Komplikationen, wie z.B. Nachblutungen und Wundinfektionen, mittels Clavien-Dindo-Klassifikation (137), notwendige Revisionseingriffe an der ureterointestinalen Anastomose, der Bedarf von Bluttransfusionen und die Operationszeit erfasst. Um intraoperative Komplikationen zu erfassen, wurden alle Operationsberichte ausgewertet.

3.2 Operative Technik des zuführenden Ileumrohrs am MAINZ-Pouch I und operationsspezifische Daten

Operative Technik

Im Folgenden wird eine Operationstechnik zur refluxiven Ureterimplantation mittels zuführenden Ileumrohrs am MAINZ-Pouch I beschrieben, die seit Mitte der 1990-er Jahre an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universität Würzburg maßgeblich von Prof. Dr. Riedmiller entwickelt wurde. In der Experimentalgruppe wurden 10 Ureteren auf diese Weise implantiert. Im Unterschied zu bisher angewandten Techniken werden hier im ersten Schritt beide Ureteren analog zur Technik nach Wallace (siehe S. 11/12) vereinigt und anschließend gemeinsam implantiert, so dass für die Implantation beider Harnleiter nur eine einzelne uretero-intestinale Anastomose notwendig ist.

Für eine bessere Veranschaulichung der operativen Technik zur refluxiven Ureterimplantation mittels zuführenden Ileumrohrs am MAINZ-Pouch I werden nun die wichtigsten Schritte beschrieben und mit Abbildungen verdeutlicht. Die Angaben konzentrieren sich auf die jeweiligen Einzelschritte. Die Gesamtheit dieses komplexen Eingriffs konnte und sollte im Rahmen dieser Arbeit nicht abgebildet werden.

Schritt 0

Diagnostische Maßnahmen, präoperative Vorbereitungen und Risiko/Nutzen-Abwägungen – z.B. durch Biopsie-Entnahmen aus der Blase mit histologischer Untersuchung, kontrastmittelgestützte Computertomographie, Uro-Sonographie, Labor, EKG etc. – sind in der Therapie des Urothelkarzinoms, der Durchführung einer Zystektomie sowie der Anlage einer Harnableitung als Standard etabliert und in den Leitlinien verankert. Da diese Schritte unabhängig von der Ureterimplantation sind, wird auf eine ausführliche Beschreibung verzichtet.

Auch weitere Maßnahmen, wie die intraoperative Lagerung, die Antibiotikaphylaxe oder das sterile Abdecken, sind allgemeiner Standard und werden daher nicht weiter ausgeführt.

Laparotomie und Zystektomie sind ebenfalls Standard Schritte in der operativen Therapie des Urothelkarzinoms und unabhängig von der Ureterimplantation. Daher werden auch diese hier nicht weiter erläutert.

Schritt 1

Zur Bildung des MAINZ-Pouch I wird auch bei refluxiver Ureterimplantation das Ileozökalsegment verwendet (Abbildung 2). Bevor dieser Darmabschnitt ausgeschaltet wird, ist das entsprechende Mesenterium auf ausreichende Mobilität und Länge zu prüfen. Bei der Präparation ist darauf zu achten, dass die Blutversorgung des gewählten Darmsegments nicht kompromittiert wird. Im Unterschied zur originalen Technik des MAINZ-Pouch I müssen für diese Methode der refluxiven Ureterimplantation 5 Zentimeter terminales Ileum mehr ausgeschaltet werden.

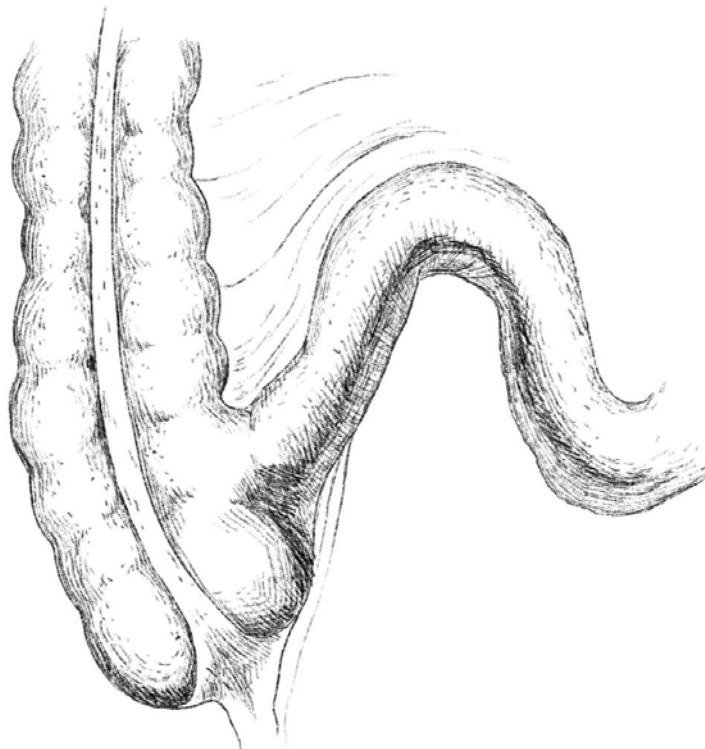


Abbildung 2: Auswahl des Ileozökalsegments

Schritt 2

Bei der Detubularisierung ist darauf zu achten, dass gemessen von der Ileozökalklappe der Abschnitt von Zentimeter 10 bis Zentimeter 15 tubularisiert belassen wird. Der Darm wird antimesenteriell entlang der gestrichelten Linie eröffnet (Abbildung 3). An dem tubularisiert belassenen Ileumsegment (siehe Abbildung 4) erfolgt später die isoperistaltische Ureterimplantation. Liegt ein Appendix mit ausreichender Länge und Dicke vor, so kann dieser für die Bildung eines Kontinenzmechanismus verwendet werden (vgl. Seite 8). Ist dies nicht der Fall, wird der Appendix entfernt und der Stumpf mittels Ligatur und Tabaksbeutelnaht sicher verschlossen.

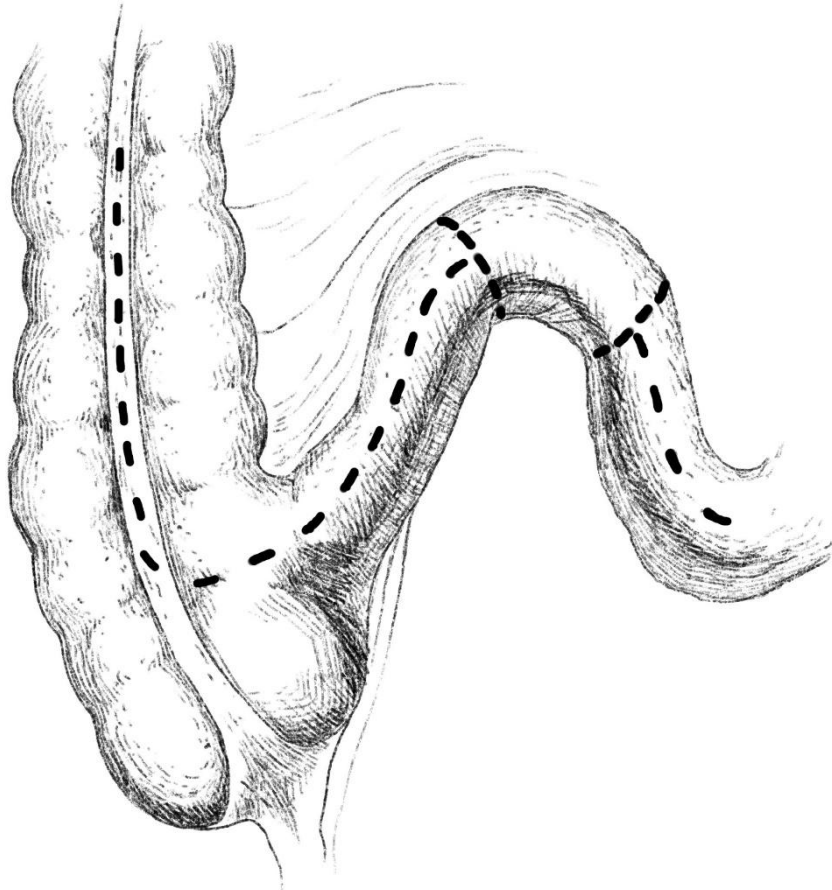


Abbildung 3: Schnittführung

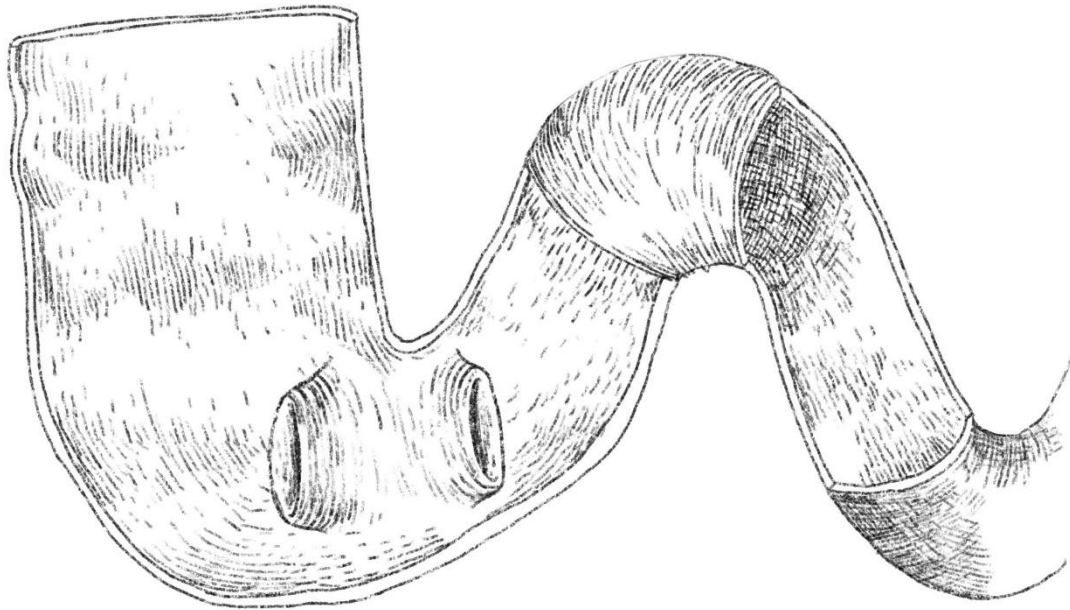


Abbildung 4: Ileozökalsegment nach Eröffnung

Schritt 3

Nach der Eröffnung des Intestinums wird der Darm analog zur Originaltechnik des MAINZ-Pouch I zu einer Pouchplatte vernäht (Abbildung 5). Hierbei darf die Ileozökalklappe nicht verletzt werden, damit diese sowohl primär als auch sekundär im Rahmen von Revisionseingriffen für die Bildung eines Kontinenzmechanismus' wie z.B. den hier angedeuteten Ileuminvagnationsnippel verwendet werden kann (107).

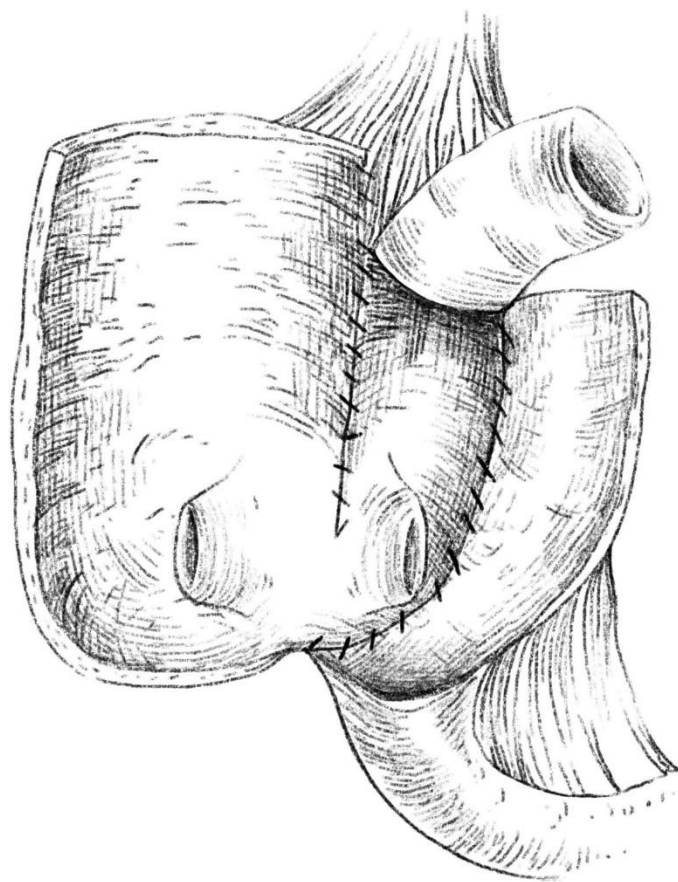


Abbildung 5: Bildung der Pouchplatte

Schritt 4

Im nächsten Schritt werden die lateralen Schnitttränder so vernäht, dass ein sphärischer Pouch entsteht (Abbildungen 6 und 7). In Abbildung 7 wurde zur Vereinfachung auf die Darstellung des Mesenteriums verzichtet. Zu achten ist hier auf eine suffiziente Naht, auch im Bereich des zuführenden Ileumrohrs, da es sonst leicht zu Leckagen und einem postoperativen Urinom kommen kann. Die refluxive Ureterimplantation hat keinen Einfluss auf die Auswahl des Kontinenzmechanismus'. Somit können bereits etablierte Techniken wie der in Abbildung 6 angedeutete Ileuminvagnationsnippel weiterhin genutzt werden.

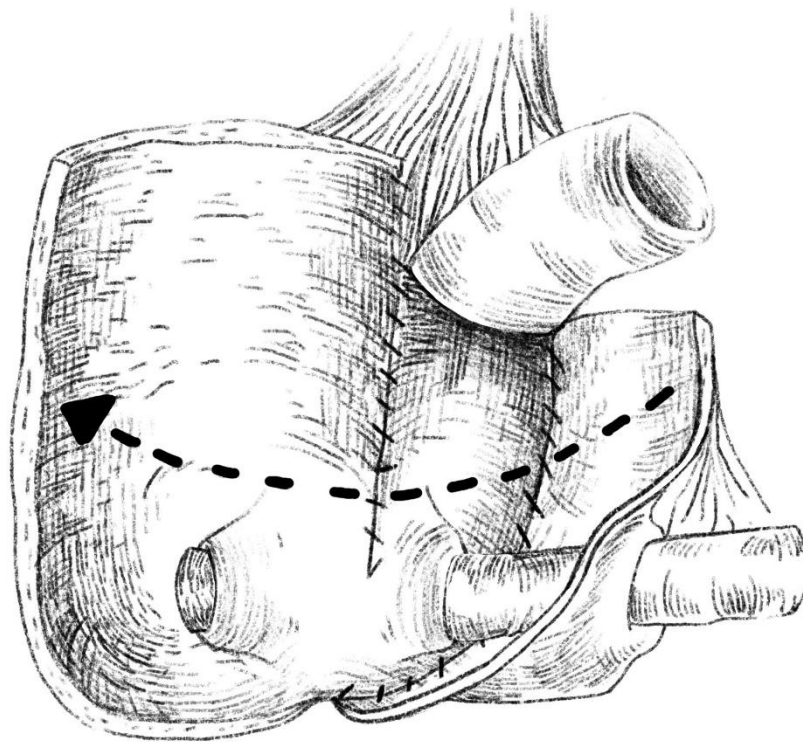


Abbildung 6: Bildung des sphärischen Reservoirs

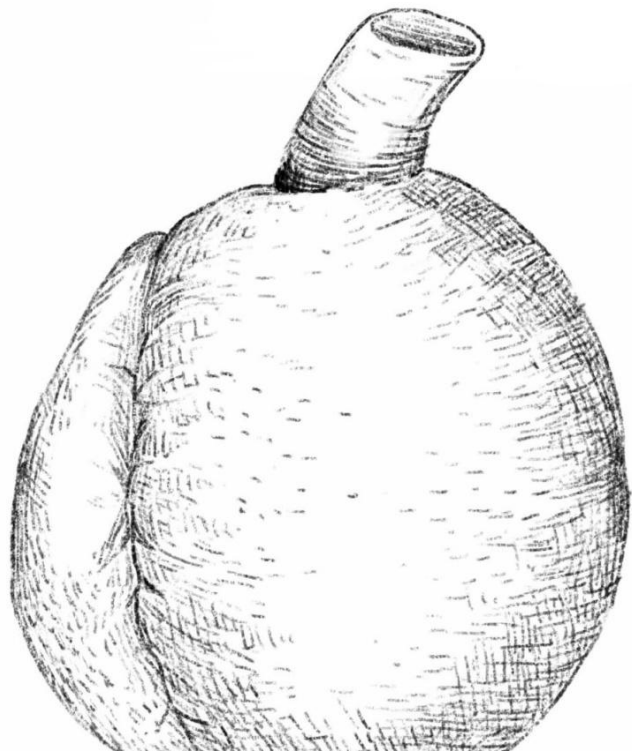


Abbildung 7: Geschlossener Pouch ohne Kontinenzmechanismus

Schritt 5

Die Ureteren werden spatuliert und analog zur Technik nach Wallace vernäht (vgl. Seite 12). Anschließend wird die so entstandene Wallace-Platte mit dem zuführenden Ileumrohr anastomosiert (Abbildung 8). Dieser Schritt ist vergleichbar mit der Ureterimplantation nach Wallace am Ileumconduit. Zum Schutz der ureterointestinalen Anastomose wird in jeden Harnleiter eine Ureterschiene im Sinne eines Mono-J eingelegt und mit schnell resorbierbarem Nahtmaterial an der Darmmukosa fixiert. Auf diese Darstellung wird aus Gründen der besseren Veranschaulichung verzichtet. Die Ureterimplantation ist damit abgeschlossen (Abbildung 9).

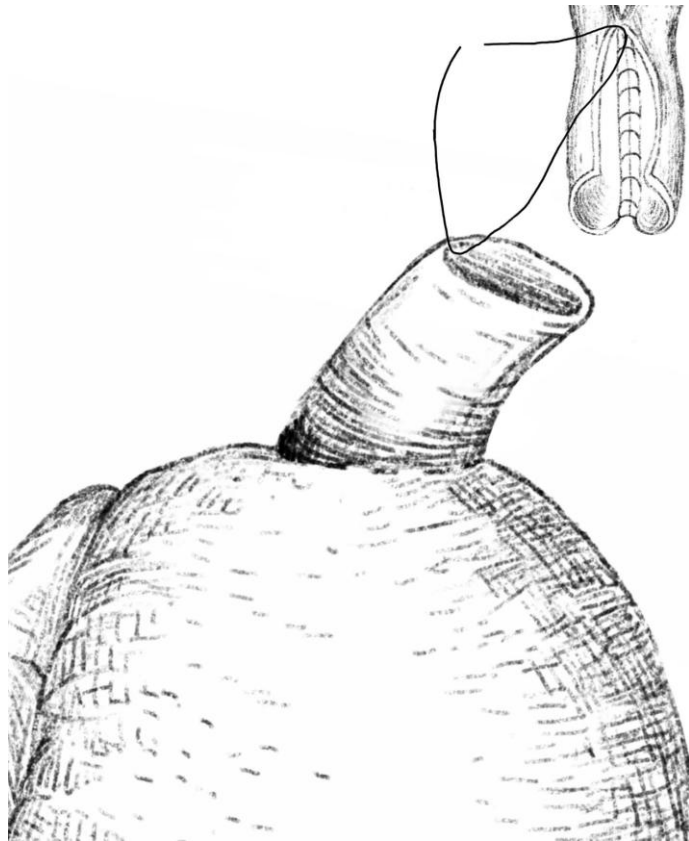


Abbildung 8: Anastomosierung der Wallace-Platte mit zuführendem Ileumrohr

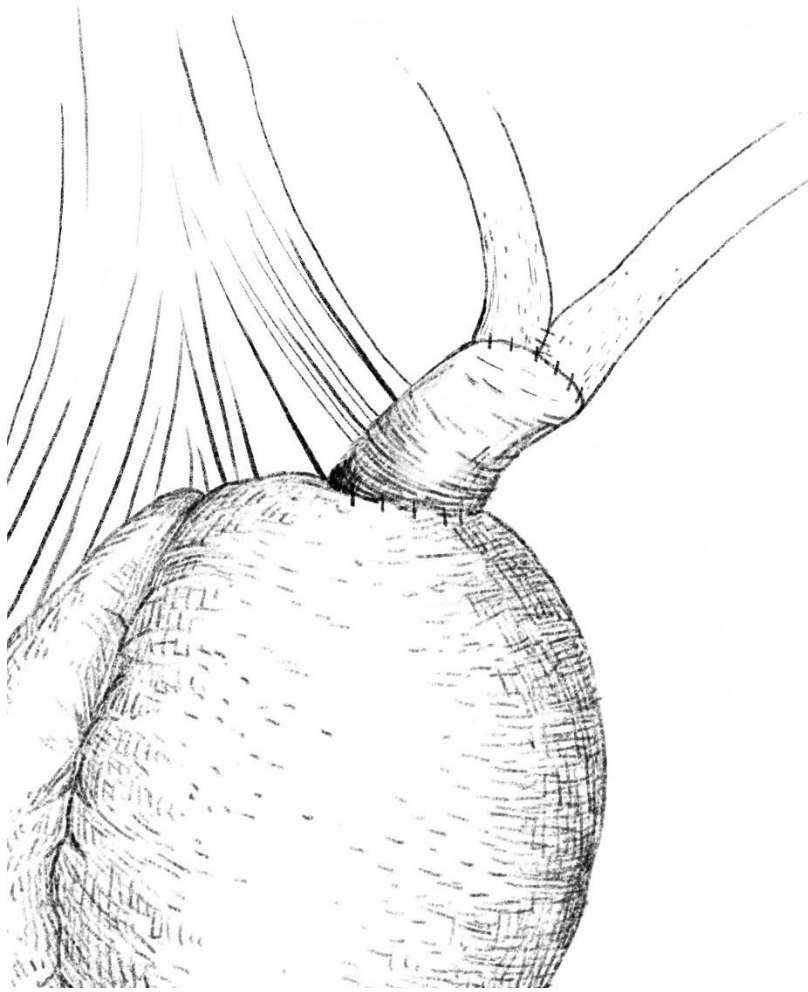


Abbildung 9: Abgeschlossene Ureterimplantation

Schritt 6

Das restliche Vorgehen gleicht der nicht-refluxiven Ureterimplantation und wird daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt. Insbesondere ist darauf zu achten, dass das Mesenterium des Pouches nicht verletzt wird und die Ureteren spannungsfrei zum Liegen kommen. Ebenso müssen vor dem Bauchdeckenverschluss eventuelle Ileus-Fallen behoben werden, um schwerwiegende postoperative Komplikationen zu vermeiden.

Operationsspezifische Daten

Der Experimentalgruppe wurden auch Personen zugewiesen, welche mit anderen Ureterimplantationstechniken versorgt wurden, bei denen aber in der

Nachsorge dennoch ein Reflux nachweisbar war. Alle Personen der Experimentalgruppe hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwei Nieren. Daraus ergibt sich, dass in der Experimentalgruppe 38 Ureteren in einen MAINZ-Pouch I implantiert wurden. Bei 27 (71,1 Prozent) konnte ein Reflux nachgewiesen werden. Bei einigen Personen wurde ein Ureter refluxiv implantiert und der andere nicht-refluxiv, und zwar in insgesamt 11 Fällen. In drei Fällen von refluxpositiven Ureteren konnte die Harnleiter-Implantationstechnik nicht ermittelt werden. Die refluxive Implantation der Harnleiter geschah sowohl primär (14 Harnleiter=51,9 Prozent) als auch sekundär (13 Harnleiter=48,1 Prozent) im Rahmen von Revisionseingriffen. Bei Personen, die eine sekundäre refluxive Ureterimplantation erhielten, beginnt der Beobachtungszeitraum ab dem Revisionseingriff. Bei allen Teilnehmenden der Kontrollgruppe wurden die Harnleiter primär nicht-refluxiv implantiert. Bei fünf Personen der Experimentalgruppe wurden die Ureteren mittels zuführenden Ileumrohrs implantiert. Einen Überblick über die verwendeten Operationstechniken gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Ureterimplantationen mit Refluxnachweis

Art der Harnleiterimplantation	Anzahl der refluxiven Ureteren
submukös	2 (7,4 %)
sero-serös	0 (0 %)
Ileumharnleiterersatz	9 (33,3 %)
zuführendes Ileumrohr	10 (37,1 %)
direkte Pouch-Harnleiter Anastomosierung	3 (11,1 %)
unbekannt	3 (11,1 %)

3.3 Statistische Auswertung

Um Mittelwerte zu erheben, wurde auf das statistische Maß des Medians (inklusive Streuung) zurückgegriffen. Um die Mittelwerte zweier Gruppen zu vergleichen, wurde der t-Test herangezogen. Kategorial verteilte Variablen wurden mit dem Chi²-Test ausgewertet. Zuvor wurden die Daten auf

Normalverteilung getestet; diese liegt für alle ausgewerteten Parameter vor. Für die Auswertung der operationsbezogenen Komplikationen sowie der Daten bezüglich der Harnstauungsniere kamen Mehrfachantwortsets in Kombination mit dem Chi²-Test zum Einsatz. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Langzeitnierenfunktion sowie auf das Entstehen einer neuen chronischen Nierenerkrankung und die Langzeitmetabolik zu erfassen, kam eine univariate Cox-Regressionsanalyse zur Anwendung. Schlussendlich wurden die wichtigsten Ergebnisse mit Säulendiagrammen und Boxplots veranschaulicht. Alle genannten Arbeiten wurden mit der Software SPSS (siehe S.15) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Überlebensdaten

Bei allen Teilnehmenden beider Gruppen war ein Urothelkarzinom die Indikation zur Harnableitung. Während des Follow-Up-Zeitraums sind 8 Personen der Kontrollgruppe verstorben. In der Experimentalgruppe verstarb niemand. Eine Person der Kontrollgruppe ist an einem Rezidiv eines Prostatakarzinoms verstorben (das Prostatakarzinom war eine Zufallsdiagnose in der Histologie des Zystoprostatektomiepräparats). Bei 10 Personen (9 aus der Kontrollgruppe und 1 aus der Experimentalgruppe) blieb die Frage nach dem Überleben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums unbeantwortet. Bei diesen Patientinnen/Patienten konnte weder durch einen behandelnden Arzt/eine behandelnde Ärztin noch über den Versuch des direkten Patientenkontakts ein Überleben bestätigt oder dementiert werden. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 3 veranschaulicht.

Tabelle 3: Überlebensdaten

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)
Tod innerhalb des Beobachtungszeitraums, n= %	8 (21,5 %)	9 (23,7 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)

4.2 Operative Daten sowie postoperative Komplikationen

Bezüglich post-operativer Komplikationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe festgestellt werden ($p=0,093$).

Intraoperativ traten bei keiner Person Komplikationen auf. Die ureterointestinale Anastomose musste in 4 Fällen der Kontrollgruppe

revidiert werden, während das bei keiner Person der Experimentalgruppe notwendig war (siehe Abbildung 10). Dieser Unterschied hat sich in der Analyse als nicht signifikant dargestellt ($p=0,142$). Diese Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Abbildung 10: Revision der ureterointestinalen Anastomose

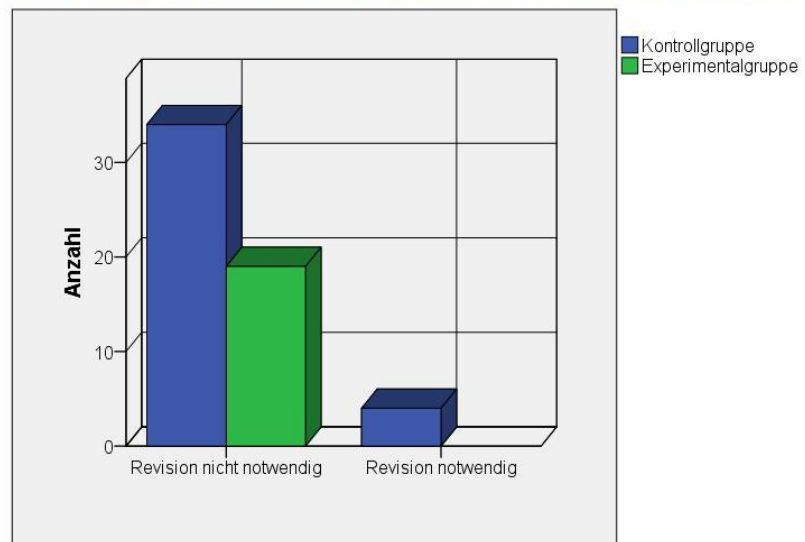


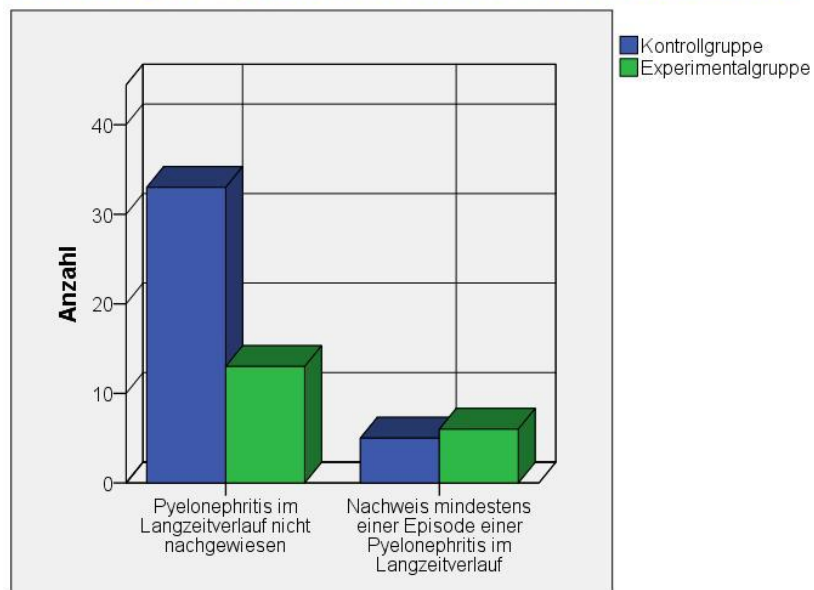
Tabelle 4: Operationsbezogene Daten

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Operationszeit in min, Median (Spanne)	421,5 (255 – 745)	2 (5,3 %)	480 (335 – 634)	0 (0 %)	0,55
Anzahl der transfusionsbedürftigen Patienten, n= (%)	8 (21,1 %)	2 (5,3%)	5 (26,3 %)	1 (5,3 %)	0,65
Clavien Dindo, n= (%)					
0	19 (50 %)		4 (21,1 %)		
1	3 (7,9 %)		0 (0 %)		
2	8 (21,1 %)		7 (36,8 %)		
3a	1 (2,6 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)	1 (2,6 %)	0,09
3b	4 (10,5 %)		3 (15,8 %)		
4a	1 (2,6 %)		3 (15,8 %)		
4b	1 (2,6 %)		0 (0 %)		
5	0 (0 %)		0 (0 %)		
Revision der uretero-intestinalen Anastomose, n= (%)	4 (10,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,14

4.3 Funktionelle Daten prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf

Die Analyse bestätigt einen signifikanten Unterschied bezüglich des Refluxverhaltens des oberen Harntraktes in der Kontroll- und der Experimentalgruppe ($p < 0,01$).

Abbildung 11: Pyelonephritis nach radikaler Zystektomie



Die langfristigen

funktionellen Ergebnisse beider Kollektive hinsichtlich eines Harnstaus in den oberen Harntrakt sind vergleichbar ($p = 0,63$). Während des Beobachtungszeitraums traten Episoden von Pyelonephritiden vergleichbar häufig in beiden Gruppen auf ($p = 0,142$, siehe Abbildung 11). Verglichen wurde, ob mindestens eine Episode einer Pyelonephritis im Langzeitverlauf nachweisbar war. Keine dieser Infektionen entstand im Rahmen einer Urolithiasis. Eine Person der Kontrollgruppe erlitt eine Pouchitis. Bei keiner operierten Person trat während des Beobachtungszeitraums eine Pouchruptur auf. Diese Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Funktionelle Daten prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf

Variable	Kontroll- gruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimental- gruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p- Wert
präoperativer Harnstau, n= (%)					
Kein	29 (76,3 %)	0 (0%)	13 (68,4 %)	0 (0 %)	0,11
Rechts	3 (7,9 %)		1 (5,3 %)		
links	0 (0 %)		1 (5,3 %)		
Beidseits	0 (0 %)		2 (10,5 %)		
postoperativer Harnstau, n= (%)					
Kein	17 (44,7 %)	0 (0 %)	10 (52,3 %)	0 (0 %)	0,69
Rechts	2 (5,3 %)		0 (0 %)		
Links	6 (15,8 %)		2 (10,5 %)		
beidseits	9 (23,7 %)		5 (26,3 %)		
Harnstau bei letztem Kontakt, n= (%)					
Kein	23 (60,5 %)	0 (0 %)	14 (73,7 %)	0 (0 %)	0,63
Rechts	3 (7,9 %)		3 (15,8 %)		
Links	5 (13,2 %)		1 (5,3 %)		
Beidseits	3 (7,9 %)		1 (5,3 %)		
Poucho-renaler Reflux, n= (%)					
Kein	38 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	<0,01
links	0 (0 %)		7 (36,8 %)		
Rechts	0 (0 %)		4 (21,1 %)		
Beidseits	0 (0 %)		8 (42,1 %)		
Patienten mit Pyelonephritis, n = (%)	5 (13,2 %)	0 (0 %)	6 (31,6 %)	0 (0 %)	0,097
Patienten mit Pouchitis, n= (%)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0 (0 %)	0,61
Patienten mit Pouchruptur, n= (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-

4.4. Nierenfunktion und Metabolik prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf
 Nierenfunktion und Metabolik waren präoperativ in beiden Kohorten vergleichbar (siehe Abbildung 12). Auch postoperativ waren diese Werte in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.
 Im Langzeitverlauf konnten ebenso keine relevanten statistischen Unterschiede bezüglich der glomerulären Filtrationsrate beider Gruppen festgestellt werden ($p=0,83$). Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 12: Nierenfunktion präoperativ

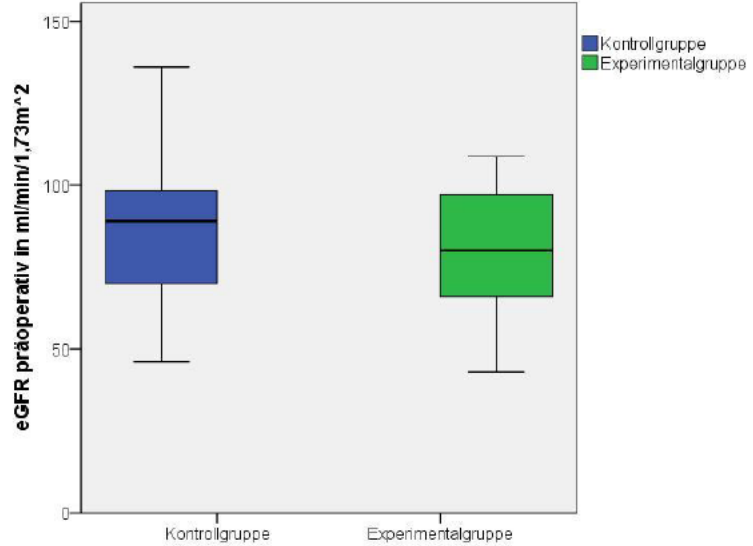
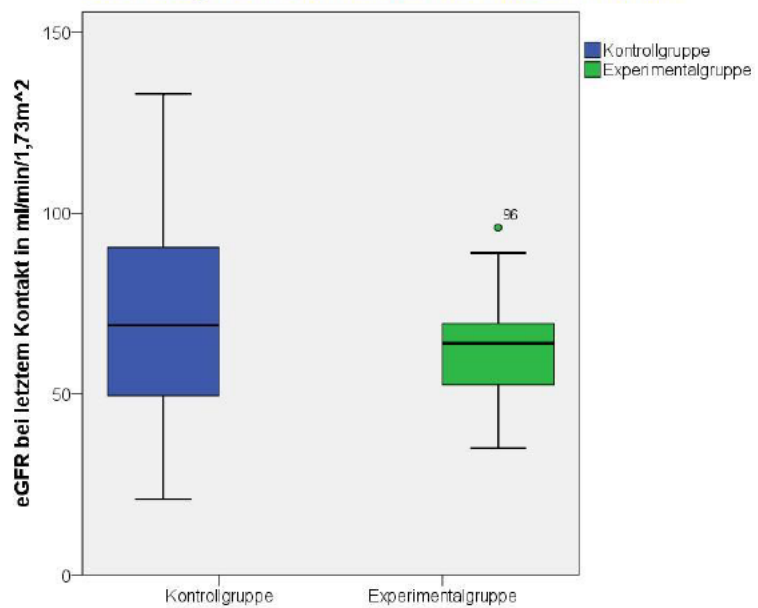


Abbildung 13: Nierenfunktion bei letztem Kontakt



Das Auftreten einer neuen chronischen Nierenerkrankung konnte in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet werden (p=1, siehe Abbildung 14). Auch hinsichtlich der Metabolik im Langzeitverlauf sind beide Kollektive vergleichbar (BE: p=0,47; Behandlung einer metabolischen Azidose: p=0,06). Einen Überblick über diese Ergebnisse liefern die Tabellen 6, 7 und 8.

Abbildung 14: Auftreten einer NCNE im Langzeitverlauf

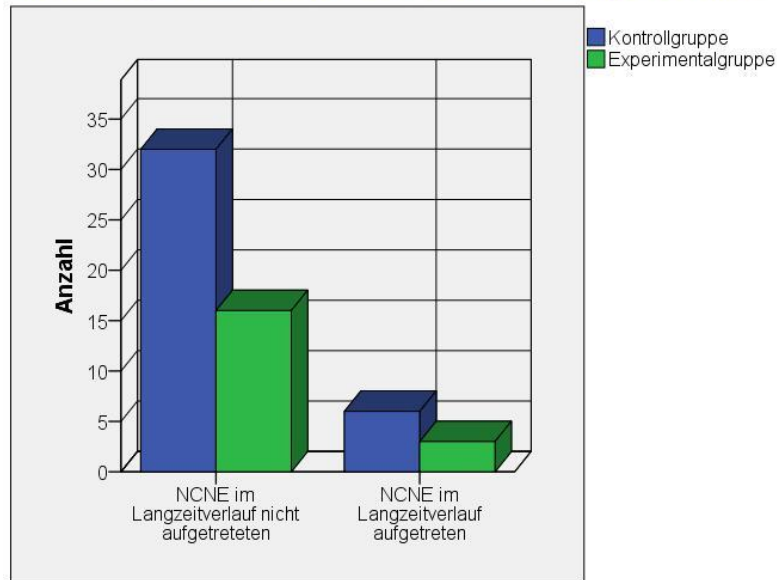


Tabelle 6: Nierenfunktion präoperativ

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Kreatinin in mg/dl, Median (Spanne)	0,9 (0,6 -1,6)	1 (2,6 %)	0,9 (0,8 – 1,7)	1 (5,3 %)	0,41
eGFR in ml/min/1,73m ² , Median (Spanne)	89 (46 – 136)	1 (2,6 %)	80 (43 – 108)	1 (5,3 %)	0,39

Tabelle 7: Nierenfunktion und Metabolik postoperativ

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Kreatinin in mg/dl, Median (Spanne)	0,9 (0,66 – 1,8)	1 (5,3 %)	0,9 (0,7 – 1,5)	1 (2,6 %)	0,87
eGFR in ml/min/1,73m ² , Median (Spanne)	88 (41 – 136)	1 (2,6 %)	85 (48 – 188)	1 (5,3 %)	0,53
Base excess, Median (Spanne)	0 (-5 – 4,1)	7 (18,4)	0 (-2,2 – 3,8)	4 (21,1 %)	0,38
Patienten mit metabolischer Azidose, n= (%)	16 (42,1 %)	0 (0%)	9 (47,4 %)	0 (0 %)	0,38

Tabelle 8: Nierenfunktion und Metabolik im Langzeitverlauf

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Kreatinin in mg/dl, Median (Spanne)	1,1 (0,7 – 31,1)	3 (7,9 %)	1,26 (0,75 – 2)	0 (0 %)	0,66
eGFR in ml/min/1,73m ² , Median (Spanne)	69 (21 – 133)	3 (7,9 %)	64 (35 – 96)	0 (0 %)	0,83
Base excess, Median (Spanne)	0 (-3,5 -4,4)	10 (26,3 %)	0 (-3,5 – 5,2)	0 (0 %)	0,47
Patienten mit metabolischer Azidose, n= (%)	16 (42,1%)	18 (47,3 %)	9 (47,4 %)	4 (21,1%)	0,06
NCNE, n= (%)	6 (15,8 %)	0 (0 %)	3 (15,8 %)	0 (5,3 %)	1

In der Cox-Regressionsanalyse zeigten die Komorbiditäten, ausgedrückt als ACCI, den stärksten Einfluss auf die Langzeitnierenfunktion ($p=0,017$). Weder für das Alter zum Zeitpunkt der Operation noch für die präoperative Nierenfunktion konnte ein ähnlicher Zusammenhang bewiesen werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse

Variable	Hazard ratio	95% CI	p-Wert
Alter während OP in Jahren	1,093	0,997 – 1,199	0,06
ACCI	1,71	1,1 – 2,66	0,017
Präoperative eGFR in ml/min/1,73m²	0,96	0,92 – 1,002	0,06
Pyelonephritis nach OP	1,901	0,487 – 7,413	0,36
Postoperative Komplikationen	1,024	0,707 – 1,483	0,9
Revision der ureterointestinalen Anastomose	0,483	0,055 – 4,224	0,51

4.5 Laborchemische Daten prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf

Die laborchemischen Daten sind sowohl prä- und postoperativ als auch im Langzeitverlauf in beiden Kollektiven vergleichbar. Postoperativ sind insbesondere die wichtigsten Parameter des Blutbilds, wie der Hämoglobingehalt des Blutes ($p=0,46$), die Thrombozytenzahl ($p=0,26$) und die Leukozytenzahl ($p=0,13$), vergleichbar. Im Langzeitvergleich lassen sich speziell für die alkalische Phosphatase ($p=0,56$), die GGT ($p=0,18$) und den Blutkaliumspiegel ($p=0,68$) keine signifikanten Unterschiede feststellen. Diese Daten werden in den Tabellen 10, 11 und 12 veranschaulicht.

Tabelle 10: Präoperative laborchemische Daten

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Hämoglobin in g/dl, Median (Spanne)	13,7 (10 – 17)	1 (2,6 %)	13,75 (9 – 17)	1 (5,3 %)	0,46
Thrombozyten in x*1000/µl, Median (Spanne)	256 (167 – 481)	2 (5,3 %)	249 (187 – 828)	1 (5,3 %)	0,26
Leukozyten x*1000/µl, Median (Spanne)	7,5 (3 – 17)	1 (2,6 %)	6,9 (4 – 9)	1 (5,3 %)	0,13
CRP in mg/dl, Median (Spanne)	0,26 (0 – 4,0)	9 (23,7 %)	0,39 (0 – 3,0)	4 (21,1 %)	0,35
Alkalische Phosphatase in U/l, Median (Spanne)	73 (29 – 124)	9 (23,7 %)	73 (47 – 115)	4 (21,1 %)	0,52
GGT in U/l, Median (Spanne)	31,5 (12,1 – 282,9)	7 (18,4 %)	37,3 (12 – 120,5)	3 (15,8 %)	0,9
Laktatdehydrogenase in U/l, Median (Spanne)	171,5 (71 – 226)	28 (73,7 %)	178 (169 – 239)	14 (73,7 %)	0,26
Kalium in mmol/l, Median (Spanne)	4,15 (3,3 – 5,3)	2 (5,3%)	4,3 (3,3 – 5,6)	2 (10,5%)	0,24

Tabelle 11: Postoperative laborchemische Daten

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Hämoglobin in g/dl, Median (Spanne)	10,7 (8,7 – 14,1)	1 (2,6%)	10,55 (8,8 – 13,1)	1 (5,3%)	0,95
Thrombozyten in x*1000/µl, Median (Spanne)	390 (202 – 646)	1 (2,6%)	336,5 (215 – 535)	1 (5,3%)	0,55
Leukozyten x*1000/µl, Median (Spanne)	6,7 (2,7 – 12,6)	1 (2,6%)	6,85 (4,5 – 12,5)	1 (5,3%)	0,76
CRP in mg/dl, Median (Spanne)	1,36 (0,15 – 9,52)	10 (26,3%)	1,61 (0,2 – 10,49)	6 (31,6%)	0,44
Alkalische Phosphatase in U/l, Median (Spanne)	93 (59 – 304)	29 (76,3%)	78 (64 – 138)	14 (73,7%)	0,3
GGT in U/l, Median (Spanne)	52,7 (10,7 – 532,8)	28 (73,7%)	37 (13,1 – 151,9)	14 (73,7%)	0,34
Laktatdehydrogenase in U/l, Median (Spanne)	171 (155 – 248)	30 (78,9%)	181 (167 – 218)	16 (84,2%)	0,77
Kalium in mmol/l, Median (Spanne)	4,3 (3,5 – 5,2)	2 (5,3%)	4,3 (3,5 – 5)	2 (10,5%)	0,8

Tabelle 12: Laborchemische Daten im Langzeitverlauf

Variable	Kontrollgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	Experimentalgruppe	Nicht verfügbar, n= (%)	p-Wert
Hämoglobin in g/dl, Median (Spanne)	14 (10 – 16)	18 (47,4%)	14,3 (12 – 17)	10 (52,6%)	0,37
CRP in mg/dl, Median (Spanne)	0,32 (0 – 1)	34 (89,5%)	0,24 (0 – 1)	16 (84,2%)	0,97
Alkalische Phosphatase in U/l, Median (Spanne)	77 (47 – 101)	21 (55,3%)	79 (42 – 103)	12 (63,2%)	0,56
GGT in U/l, Median (Spanne)	39,1 (13 – 138)	20 (52,6%)	27 (13 – 61)	10 (52,3%)	0,18
Laktatdehydrogenase in U/l, Median (Spanne)	203 (153 – 238)	30 (78,95)	226 (113 – 291)	5 (73,7%)	0,54
Kalium in mmol/l, Median (Spanne)	4,3 (3,5 – 5,5)	7 (18,4)	4,5 (3,7 – 5)	1 (5,3%)	0,68

5. Diskussion

Die refluxive Ureterimplantation hat sich aufgrund ihrer Einfachheit und geringen Komplikationsraten sowohl für die orthotope kontinente Harnableitung als auch für die inkontinente Harnableitung als Standard etabliert (siehe Seite 3). Bei kontinenten heterotropen Harnableitungen ist dies hingegen nicht der Fall. Wegen höherer intravesikaler Drücke und potentieller bakterieller Kontamination durch nicht sachgemäßen bzw. unsterilen Selbstkatheterismus galt bei diesen Harnableitungsformen seit jeher das Paradigma, dass die Ureteren nicht-refluxiv implantiert werden müssen (24, 26).

Dennoch veröffentlichte Hohenfellner bereits 2002 Daten, welche die refluxive Ureterimplantation an MAINZ-Pouch I-Patienten als sichere Option sowohl für die Primärsituation als auch für Revisionseingriffe darstellt (133). Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten auf ein vergleichbar gutes Outcome für Betroffene mit refluxiver gegenüber solchen mit nicht-refluxiver Ureterimplantation hin. Allerdings hat Hohenfellners Arbeit unübersehbare Schwächen. Zum einen wurde ein heterogenes Studienkollektiv verwendet, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann, zum anderen beschäftigt sich der Autor vordringlich mit der Frage des Auftretens von Obstruktionen nach refluxiver Ureterimplantation im Vergleich zur nicht-refluxiven Ureterimplantation (134). Weder Langzeitnierenfunktion und Metabolik noch der funktionelle Zustand des oberen Harntrakts wurden untersucht.

In der vorliegenden Dissertation wurden derartige Defizite durch das gewählte Design ausgeschlossen. Sie bezieht sowohl die renalen und funktionellen als auch die metabolischen Auswirkungen einer refluxiven Ureterimplantation an MAINZ-Pouch I-Betroffenen ein. Die wesentlichen Kriterien, die das Outcome beeinflussen, sind damit abgedeckt. Das hier vorgestellte Studienkollektiv ist homogen. Um den Kreis zu schließen, wird zudem eine Technik zur refluxiven Ureterimplantation an kontinenter kutaner Harnableitung vorgestellt. Die vorliegende Arbeit spannt damit den Bogen bis in die unmittelbare Praxis der operativen Urologie.

Für das Propensity-Score-Matching wurden mit Geschlecht, Alter, präoperativer eGFR und ACCI jene Parameter gewählt, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Nierenfunktion haben (138–141). Durch dieses Verfahren konnte ein möglicherweise verfälschender Einfluss durch unterschiedliche Ausgangswerte der Parameter auf die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich reduziert werden (siehe Seite 14).

Die Analyse zeigt nun, dass beide Gruppen hinsichtlich der Nierenfunktion vergleichbar sind. Dies trifft sowohl für den Zeitpunkt der Krankhausentlassung als auch auf die Langzeitwerte zu. Ein erhöhtes Auftreten einer neuen chronischen Nierenerkrankung (NCNE) in der Experimentalgruppe konnte nicht beobachtet werden.

In Würdigung dieser Tatsache kommt diese Arbeit zu dem Schluss, dass die refluxive Ureterimplantation an MAINZ-Pouch I-Ableitungen hinsichtlich der Nierenfunktion keine negativen Auswirkungen für die Patientinnen/Patienten mit sich bringt.

Aus anderen Studien ist bekannt, dass Pyelonephritiden und Ureter-Implantationsstenosen nach radikaler Zystektomie einen negativen Einfluss auf die Langzeitnierenfunktionen haben (88, 142, 143). Auch diese beiden Faktoren waren in der vorliegenden Studie bei Patientinnen/Patienten mit refluxiver Ureterimplantation nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Komorbiditäten, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und die periphere arterielle Verschlusskrankheit, welche in Form des ACCI kodiert wurden, zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse als signifikante Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion. Dieser Zusammenhang wurde bereits durch andere Studien sowohl für Personen mit als auch ohne Zystektomie beschrieben (144–146). Er kann durch diese Arbeit bestätigt werden. Für die Abnahme der Nierenfunktion nach radikaler Zystektomie können außerdem das fortschreitende Alter, die mögliche Notwendigkeit einer Chemotherapie als auch metabolische Veränderungen, wie z.B. eine Azidose, verantwortlich gemacht werden (siehe Seite 35).

Die Auswertung der funktionellen Daten des oberen Harntrakts zeigt, dass trotz nachgewiesenem Reflux eine Dilatation des oberen Harntrakts bei refluxiver Ureterimplantation nicht signifikant häufiger auftrat als bei den üblichen nicht-refluxiven Implantationstechniken. Ein Nachteil für die funktionellen Eigenschaften des oberen Harntrakts durch refluxive Implantation der Ureteren kann folglich ausgeschlossen werden. Hervorzuheben ist, dass in der Experimentalgruppe bei keinem refluxiv implantierten Ureter eine Implantationsstenose auftrat; in der Kontrollgruppe hingegen bei vier. Auch wenn sich dieser Unterschied als nicht signifikant darstellt, so könnte dies doch ein Trend sein, welcher sich bei einem größerem Studienkollektiv in der Zukunft als signifikant herausstellen könnte. Diese Annahme wird durch diverse Studien gestützt, welche niedrigere Stenoserraten für die refluxive Ureterimplantation als

für die nicht-refluxive Ureterimplantation an den verschiedenen Arten von Harnableitungen nachgewiesen haben (33, 88, 147).

Im Weiteren haben die regelmäßigen Kontroll-Pouchoskopien gezeigt, dass Neoostien bei refluxiver Ureterimplantation in ein zuführendes Ileumrohr besser erreichbar sind und eine retrograde Manipulation bei diesen Betroffenen deutlich einfacher ist als beispielsweise bei submukös implantierten Harnleitern. Dies hat den Vorteil, dass sich die Therapie einer möglichen Harnstauungsniere deutlich einfacher gestaltet. Zum einen führt die bessere Erreichbarkeit der Neoostien und die einfachere Entrierbarkeit zu höheren Erfolgsaussichten einer retrograden Ureterschienung, welche sich bei submukös implantierten Harnleitern sonst regelhaft als herausfordernd darstellt. Zum anderen wird folglich die Anlage einer perkutanen Nephrostomie aufgrund eines frustranen Versuchs einer retrograden Schienung unwahrscheinlicher, was die Eingriffszeit verkürzt und sich positiv auf die Lebensqualität der betroffenen Personen auswirkt.

2007 konnten Hautmann und Abol-Enein mit einer Metaanalyse eindrucksvoll zeigen, dass eine radikale Zystektomie vielfältige metabolische Konsequenzen haben kann. Eine der folgenreichsten ist die metabolische Azidose. Diese kann u.a. zu einer Hyperkaliämie, einer Knochendemineralisierung und zum Fortschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz führen (33). Eine erhöhte Rate an metabolischen Veränderungen im Sinne einer Azidose konnte im Vergleich zwischen Experimental- und Kontrollgruppe jedoch nicht festgestellt werden. Sowohl der mittels Blutgasanalyse ermittelte Base excess als auch der Bedarf an alkalisierender Medikation waren in beiden Kollektiven vergleichbar. Ein Nachteil hinsichtlich der Metabolik durch die refluxive Ureterimplantation wird somit höchst unwahrscheinlich. Angesichts einer Gesamtlänge des Dünndarms bei Erwachsenen von ca. 350 Zentimetern (148) sind die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms sowie metabolische Veränderungen durch das zuführende Ileumrohr ebenfalls unwahrscheinlich.

Auf eine unveränderte Metabolik deuten auch die ausgewerteten Laborparameter hin. So sind die Langzeitergebnisse der Blutwerte für Kalium und alkalische Phosphatase in beiden Kollektiven vergleichbar. Dies ist für die

Betroffenen in zweierlei Punkten entscheidend: Eine Hyperkaliämie kann zu kardiovaskulären Ereignissen wie z.B. Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkt führen (149); ein erhöhter Spiegel von alkalischer Phosphatase nach radikaler Zystektomie kann u.a. ein Hinweis auf einen erhöhten Knochenabbau bedingt durch eine metabolische Azidose sein. Dies kann zu Osteomalazie/Osteoporose führen (150).

Auch die Langzeitwerte für die Hämoglobinkonzentration des Blutes und die Gammaglutamyltransferase sind zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Dies macht eine schwere Vitamin-B12-Resorptionsstörung und eine schwere Leberschädigung unwahrscheinlich (151, 152).

Nicht zuletzt hat sich das operative Outcome beider Gruppen als vergleichbar herausgestellt. Es wurden keine Unterschiede in der Dauer des Krankenhausaufenthalts, im Bedarf an Bluttransfusionen oder der Dauer des operativen Eingriffs gefunden.

Bei 48,1 Prozent der refluxiven Harnleiter fand die Implantation im Rahmen von Revisionseingriffen statt. Das ist insoweit bedeutsam, da bei abdominalen Eingriffen an voroperierten Menschen das Risiko für intra- und postoperative Komplikationen erheblich steigt. Bekannt ist, dass in solchen Situationen aufgrund von intraabdominellen Verwachsungen und der deshalb notwendigen scharfen Präparation des Darms die Gefahr von artifiziellen Darmläsionen und eines postoperativen Ileus erhöht ist (153, 154). Außerdem können solche Läsionen postoperativ zu einem Austreten von Darminhalt in die Abdominalhöhle mit daraus resultierender Peritonitis führen, was für die Betroffenen eine potentiell lebensbedrohliche Situation ist (155).

Somit stellt die refluxive Ureterimplantation besonders bei Revisionssituationen eine sichere, einfache und verlässliche Alternative zu den etablierten Techniken dar. Bezüglich der postoperativen Komplikationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Dies zeigt, dass die refluxive Ureterimplantation im Hinblick auf das operative Outcome sowohl in der Primär- als auch Sekundärsituation als sicher und gleichwertig einzustufen ist (134).

Die Technik des zuführenden Ileumrohrs hat sich als technisch einfach und gut durchführbar erwiesen. Dies auch aus dem Grund, da die Anastomosierung beider Harnleiter zu einer Wallace-Platte sowie die Verbindung dieser mit dem zuführenden Ileumrohr bereits bei Ileumconduit-Operationen standardisiert sind und routiniert eingesetzt werden. Dadurch wird das Erlernen dieser Technik für die Operateurinnen/Operateure erheblich vereinfacht. Allerdings ist penibel auf eine suffiziente Naht zwischen dem zuführenden Ileumrohr und der Harnableitung zu achten, um einen postoperativen Austritt von Urin ins Abdomen zu vermeiden.

Diese Arbeit kommt damit auch zu dem Ergebnis, dass die hier vorgestellte Technik des zuführenden Ileumrohrs an kontinenter kutaner Harnableitung in den klinischen Alltag eingeführt werden kann.

Eine nicht unwesentliche Erkenntnis dieser Studie besteht zudem darin, dass angesichts der vergleichbaren Parameter

- der Anzahl an Krankenhausbelegungstagen,
- der Rate an postoperativen Komplikationen
- und der Operationsdauer beider Gruppen

nicht von einer Kostensteigerung durch die refluxive Ureterimplantation auszugehen ist. Betroffene mit anstehender Harnableitungsoperation können davon in erheblicher Weise profitieren. Für sie steht eine sichere und gute Alternative zur nicht-refluxiven Ureterimplantation bereit, welche ferner ohne Mehrbelastung für das Gesundheitswesen und/oder das behandelnde Personal auskommt.

Aus der Sicht von Betroffenen ergibt sich durch die refluxive Harnleiterimplantation an kontinenter kutaner Harnableitung ein weiterer Vorteil. Wären manche Patientinnen/Patienten aufgrund geschädigter Ureteren nur für eine inkontinente Harnableitung in Frage gekommen, so kann bei ihnen nun auch eine kontinente kutane Harnableitung in Erwägung gezogen werden. Etliche Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität von Conduit-Patientinnen/-Patienten mit der von Personen mit heterotroper kontinenter Harnableitung vergleichbar ist (156, 157). Wiederum konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass Menschen mit kontinenter kutaner

Harnableitung im Vergleich zu Conduit-Patientinnen/-Patienten weniger stoma-bezogene Probleme haben (97, 158). Auch wenn die Datenlage bezüglich der Lebensqualität für die unterschiedlichen Ableitungsformen nicht homogen ist, so kann sich eine kontinente kutane Harnableitung potentiell positiv auf die Lebensqualität solcher Patientinnen/Patienten auswirken (158, 159). Betroffene können beispielsweise die Entleerung der Darmersatzblase selbst steuern. Zudem kommt es nur zu geringen äußeren optischen Veränderungen, da Stomabeutel bzw. Beinbeutel nicht notwendig sind. Folglich können solche Betroffene am normalen gesellschaftlichen und sozialen Leben teilnehmen, ohne durch äußere Erkennbarkeit ihrer Erkrankung stigmatisiert zu werden. Das ist für sie ein weitreichender Vorteil.

In der Gesamtschau können in Würdigung der dargelegten Ergebnisse die im Abschnitt 2 aufgeworfenen Fragen klar und gut beantwortet werden. Unter Berücksichtigung aller relevanten Kriterien ergibt sich, dass die refluxive Implantation der Ureteren bei kontinenter kutaner Harnableitung hinsichtlich des Outcomes nicht mit Nachteilen für die betroffenen Patientinnen und Patienten verbunden ist. Beide Implantationstechniken – refluxiv versus nicht-refluxiv – sind bezüglich des Outcomes für die Betroffenen vergleichbar. Zwar haben sich im Umkehrschluss in der Gesamtschau auch keine signifikanten Vorteile einer Methode herausgestellt. Jedoch kann diese Studie beweisen, dass die refluxive Implantation der Ureteren gegenüber der nicht-refluxiven Implantation als gleichwertig anzusehen ist. Bezieht man die Operationstechnik aufgrund ihrer weniger herausfordernden und damit besseren Durchführbarkeit ein, kann für die medizinische Praxis sogar ein sicher nicht unwichtiges Argument genannt werden, das eher für die Anwendung der refluxiven Implantationstechnik spricht. Sie könnte damit in mehr Häusern außer den spezialisierten Kliniken für infrage kommende Patientinnen/Patienten durchgeführt und damit breiter eingesetzt werden.

Das retrospektive und unizentrische Studiendesign gehört zu den Limitationen dieser Studie. Dieses könnte die Ergebnisse – wenn auch nicht grundsätzlich –

verzerrt haben. Ebenfalls ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die geringe Teilnehmerszahl der Experimentalgruppe möglich.

Um die Zahl der Probandinnen/Probanden zu steigern und somit die Aussagekraft dieser Untersuchung zu erhöhen, wurden auch Betroffene mit nur einem refluxiv implantierten Harnleiter der Experimentalgruppe zugeordnet. Daraus ergibt sich eine weitere Limitation. Bei Personen mit einem refluxiv und einem nicht-refluxiv implantierten Harnleiter besteht die Möglichkeit, dass die Niere mit dem nicht-refluxiv implantierten Harnleiter einen möglichen funktionellen Schaden der Niere mit dem refluxiv implantierten Harnleiter kompensiert hat. Auch anders herum ist das möglich. In solchen Fällen kann im Zweifel ein Absinken der Nierenfunktion nicht durch die routinemäßige Bestimmung der eGFR aus venösem Blut nachgewiesen werden, da auf diese Weise nur die Gesamtnierenfunktion eines Menschen gemessen werden kann. Dies betrifft allerdings nur milde Verläufe. Denn bei Menschen mit einer Einzelniere/funktionellen Einzelniere ist ein erhöhtes Risiko für eine chronische Nierenerkrankung im Langzeitverlauf bereits nachgewiesen. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass jede Niere zwar ca. 50 Prozent der Gesamtnierenleistung eines Menschen erbringt, aber im Fall eines Verlustes/Funktionsverlustes einer Niere die Leistung nicht vollständig von der Gegenniere kompensiert werden kann (160–163). Dementsprechend ist ein massiver funktioneller Schaden an einer Niere mit einem refluxiv implantierten Harnleiter, auch bei nicht-refluxiv implantiertem Harnleiter der Gegenseite, auszuschließen.

Eine Limitation des vorliegenden Studiendesigns liegt schließlich in der fehlenden Vollständigkeit der postoperativen sowie der Langzeitwerte für die alkalische Phosphatase und die Gammaglutamyltransferase. Diese Laborparameter fehlen in bis zu 55 Prozent der Fälle. Dieser Umstand schränkt das Ergebnis bezüglich der Analyse der Metabolik ein.

6. Zusammenfassung

Diese Dissertation hatte zum Gegenstand, einen Propensity-Score basierten Vergleich bezüglich langfristiger metabolischer, funktioneller und renaler Ergebnisse von refluxiver versus nicht-refluxiver Ureterimplantation bei kontinenter kutaner Harnableitung durchzuführen. Sie hatte zum Ziel, mögliche Vor- und/oder Nachteile einer solchen refluxiven Ureterimplantation aufzuzeigen. Zusätzlich wurde eine Technik zur Ureterimplantation an einer solchen Harnableitung vorgestellt, die noch keinen allgemeinen Eingang in die operative Urologie gefunden hat.

Zwischen 1997 und Mitte 2018 erhielten 172 Personen eine heterotrope kontinente Harnableitung im Sinne eines MAINZ-Pouch I an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des Würzburger Universitätsklinikums. Von diesen konnte bei 19 ein pouchorener Reflux nachgewiesen werden. Bei fünf Personen wurde eine Ureterimplantationstechnik im Sinne eines zuführenden Ileumrohrs verwendet. Dem Kontrollkollektiv wurden mittels Propensity-Score-Matchings 38 Teilnehmende zugewiesen.

Die Auswertung ergab, dass beide Kollektive während des Follow-Up-Zeitraums hinsichtlich Nierenfunktion, Metabolik und Funktionalität des oberen Harntrakts vergleichbar waren. Das Auftreten einer neuen chronischen Nierenerkrankung wurde in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet. Auch waren keinerlei Unterschiede bezüglich intra- oder postoperativer Komplikationen feststellbar. Die Laborparameter zeigten sich langfristig stabil und vergleichbar in beiden Kollektiven.

Diese Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die refluxive Ureterimplantation an kontinenter Harnableitung sowohl für Primäreingriffe als auch für Revisionsoperationen als sicher und zuverlässig einzustufen ist. Dies gilt sowohl für das zuführende Ileumrohr als auch für andere refluxive Implantationstechniken. Die Vorteile des zuführenden Ileumrohrs liegen vor allem in der relativ einfachen Erlern- und Durchführbarkeit der Operationstechnik. Auch sind bei den so operierten Personen die Neoostien besser erreichbar, was eine einfachere bzw. bessere retrograde

Manipulierbarkeit der Ureteren im Vergleich zur nicht-refluxiven Ureterimplantation ermöglicht. Diese Gegebenheiten erleichtern das Gesamtprocedere für den Operateur/die Operateurin und den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin wesentlich und führen damit zu mehr Sicherheit.

Daraus ergibt sich ein deutlicher Nutzen für alle in Frage kommenden zu operierenden Personen. Für sie steht eine weitere Implantationstechnik sowohl für die Primärsituation als auch für Revisionseingriffe zur Verfügung, die eine sichere Option mit gleichwertigem Outcome hinsichtlich zentraler Parameter darstellt und die dem Gesundheitssystem keine höheren Kosten verursacht.

Jeder Mediziner und jede Medizinerin wünschen sich, in Entscheidungssituationen den Betroffenen aus mehreren möglichst guten Optionen die optimale Therapie für ihre konkrete Situation vorschlagen zu können. Die Möglichkeit dafür hat sich für die Ureterimplantation bei kontinenter kutaner Harnableitung mit der als mindestens gleichwertig anzusehenden refluxiven Implantation nunmehr verbessert. Die operative urologische Praxis wird um eine weitere sichere Methode erweitert.

7. Literatur

1. Erpelding SG, Dugan A, Isharwal S, Strup S, James A, Gupta S. Cystectomy for benign disease: readmission, morbidity, and complications. *Can J Urol* 2018; 25(5):9473–9.
2. Aisen CM, Lipsky MJ, Tran H, Chung DE. Understanding Simple Cystectomy for Benign Disease: A Unique Patient Cohort With Significant Risks. *Urology* 2017; 110:239–43. doi: 10.1016/j.urology.2017.07.002.
3. Inouye BM, Massanyi EZ, Di Carlo H, Shah BB, Gearhart JP. Modern management of bladder exstrophy repair. *Curr Urol Rep* 2013; 14(4):359–65. doi: 10.1007/s11934-013-0332-y.
4. Szymanski KM, Fuchs M, Mcleod D, Rosoklija I, Strine AC, VanderBrink B et al. Probability of Bladder Augmentation, Diversion and Clean Intermittent Catheterization in Classic Bladder Exstrophy: A 36-Year, Multi-Institutional, Retrospective Cohort Study. *Journal of Urology* 2019; 202(6):1256–62. doi: 10.1097/JU.0000000000000552.
5. Leitliniengruppe S2K-Leitlinie für Interstitielle Cystitis (IC/BPS) Langfassung, 1. Auflage, Version 1, 2018; AWMF-Register-Nr.: 043/050.
6. S2k Leitlinie der AWMF, Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie, Registrierungsnummer: 043 - 047, Langfassung, Auflage 2019.
7. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006; 24(3):315–8. doi: 10.1007/s00345-006-0078-y.
8. Dormann F, Klauber J, Amelung VE, Drogan D, Emmert M, Hrsg. Qualitätsmonitor 2017. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017.
9. Dormann F, Klauber J, Kuhlen R, Choorapoikayil S, Drepper J, Hrsg. Qualitätsmonitor 2018. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2018.
10. Basic DT, Hadzi-Djokic J, Ignjatovic I. The history of urinary diversion. *Acta Chir Jugosl* 2007; 54(4):9–17.
11. Pannek J, Senge T. History of urinary diversion. *Urol Int* 1998; 60(1):1–10. doi: 10.1159/000030195.
12. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 391(10139):2525–36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6.
13. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016; 69(4):613–21. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.038.

14. Tang K, Xia D, Li H, Guan W, Guo X, Hu Z et al. Robotic vs. open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(11):1399–411. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.008.
15. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55(1):164–74. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
16. Xia L, Wang X, Xu T, Zhang X, Zhu Z, Qin L et al. Robotic versus open radical cystectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(3):e0121032. doi: 10.1371/journal.pone.0121032.
17. McAlister FA, Khan NA, Straus SE, Papaioakim M, Fisher BW, Majumdar SR et al. Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):741–4. doi: 10.1164/rccm.200209-985bc.
18. Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG et al. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2018; 229:134–44. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.022.
19. COFFEY RC. PHYSIOLOGIC IMPLANTATION OF THE SEVERED URETER OR COMMON BILE-DUCT INTO THE INTESTINE. *JAMA* 1911; LVI(6):397. doi: 10.1001/jama.1911.02560060007002.
20. Müller SC, Bastian PJ. Die Entwicklung der Harnableitung in nicht ausgeschaltete Darmsegmente. *Urologe A* 2008; 47(1):9-10, 12-7. doi: 10.1007/s00120-007-1591-3.
21. FERRIS DO, ODEL HM. Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *JAMA* 1950; 142(9):634–41. doi: 10.1001/jama.1950.02910270024006.
22. Bricker EM. Bladder Substitution After Pelvic Evisceration. *Surgical Clinics of North America* 1950; 30(5):1511–21. doi: 10.1016/s0039-6109(16)33147-4.
23. Camey M. A propos de 32 cystectomies totales pour cancer de vessie. *J Urol Nephrol (Paris)* 1967; 73(12):917–20.
24. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. The Ileal Neobladder. *Journal of Urology* 1988; 139(1):39–42. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42283-x.
25. Thüroff JW, Alken P, Engelmann U, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R. The Mainz pouch (mixed augmentation ileum 'n zecum) for bladder augmentation and continent urinary diversion. *Eur Urol* 1985; 11(3):152–60. doi: 10.1159/000472481.
26. Thüroff JW, Alken P, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R. 100 Cases of Mainz Pouch: Continuing Experience and Evolution. *Journal of Urology* 1988; 140(2):283–8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41584-9.
27. Lauridsen SV, Tønnesen H, Jensen BT, Neuner B, Thind P, Thomsen T. Complications and health-related quality of life after robot-assisted versus open

- radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of four RCTs. *Syst Rev* 2017; 6(1):150. doi: 10.1186/s13643-017-0547-y.
28. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009; 55(1):177–85. doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.018.
 29. Amini E, Djaladat H. Long-term complications of urinary diversion. *Curr Opin Urol* 2015; 25(6):570–7. doi: 10.1097/MOU.0000000000000222.
 30. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *Journal of Urology* 2011; 185(2):562–7. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.096.
 31. Gilbert SM, Lai J, Saigal CS, Gore JL. Downstream complications following urinary diversion. *Journal of Urology* 2013; 190(3):916–22. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.026.
 32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms.
 33. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD et al. Urinary diversion. *Urology* 2007; 69(1 Suppl):17–49. doi: 10.1016/j.urology.2006.05.058.
 34. Gros DA, Dodson JL, Lopatin UA, Gearhart JP, Silver RI, Docimo SG. Decreased linear growth associated with intestinal bladder augmentation in children with bladder exstrophy. *Journal of Urology* 2000; 164(3 Pt 2):917–20. doi: 10.1097/00005392-200009020-00001.
 35. Pines KL, Mudge GH. Renal tubular acidosis with osteomalacia. *The American Journal of Medicine* 1951; 11(3):302–11. doi: 10.1016/0002-9343(51)90167-2.
 36. Nieuwenhuijzen JA, Vries RR de, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008; 53(4):834-42; discussion 842-4. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.008.
 37. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *Journal of Urology* 2003; 169(3):985–90. doi: 10.1097/01.ju.0000051462.45388.14.
 38. Lee DJ, Tyson MD, Chang SS. Conduit Urinary Diversion. *Urol Clin North Am* 2018; 45(1):25–36. doi: 10.1016/j.ucl.2017.09.006.
 39. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63(1):67–80. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.050.

40. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A et al. Twenty Years Experience With an Ileal Orthotopic Low Pressure Bladder Substitute—Lessons to be Learned. *Journal of Urology* 2006; 176(1):161–6. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8.
41. Williams O, Vereb MJ, Libertino JA. NONCONTINENT URINARY DIVERSION. *Urologic Clinics of North America* 1997; 24(4):735–44. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70416-x.
42. Roth S, Weining C, Hertle L. Simplified Uretero-Intestinal Implantation in Continent Cutaneous Urinary Diversion Using Ileovalvular Segment as Afferent Loop and Appendix as Continent Outlet. *Journal of Urology* 1996; 155(4):1200–5. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66215-3.
43. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017; 71(1):96–108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
44. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136(5):E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
45. Malats N, Real FX. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2015; 29(2):177–89. doi: 10.1016/j.hoc.2014.10.001.
46. Nunzio C de, Cicione A, Izquierdo L, Lombardo R, Tema G, Lotrecchiano G et al. Multicenter Analysis of Postoperative Complications in Octogenarians After Radical Cystectomy and Ureterocutaneostomy: The Role of the Frailty Index. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(5):402–7. doi: 10.1016/j.clgc.2019.07.002.
47. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66(6):4–34. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
48. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(10):1240–67. doi: 10.6004/jnccn.2017.0156.
49. Chenam A, Chan KG. Enhanced Recovery After Surgery for Radical Cystectomy. *Cancer Treat Res* 2018; 175:215–39. doi: 10.1007/978-3-319-93339-9_10.
50. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.
51. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016 2019. doi: 10.25646/5977.
52. Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, Bhugra D. Tobacco smoking: From 'glamour' to 'stigma'. A comprehensive review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 70(1):24–33. doi: 10.1111/pcn.12365.

53. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004; 45 Suppl 2:S3-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998.
54. Farling KB. Bladder cancer: Risk factors, diagnosis, and management. *Nurse Pract* 2017; 42(3):26–33. doi: 10.1097/01.NPR.0000512251.61454.5c.
55. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(9):811–51. doi: 10.1007/s10654-016-0138-6.
56. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018; 74(6):784–95. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
57. Buchtel HA. Uretero-ureterostomy. *Journal of Urology* 1965; 93(2):153–7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)63740-6.
58. Shrestha AL, Bal HS, Kisku SMC, Sen S. Outcome of end cutaneous ureterostomy (ECU) as a non conservative option in the management of primary obstructive megaureters (POM). *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14(6):541.e1-541.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.05.004.
59. JOHNSTON JH. Temporary cutaneous ureterostomy in the management of advanced ;congenital urinary aobstruction. *Arch Dis Child* 1963; 38:161–6. doi: 10.1136/adc.38.198.161.
60. Chitale SV, Chitale VR. Bilateral ureterocutaneostomy with modified stoma: long-term follow-up. *World J Urol* 2006; 24(2):220–3. doi: 10.1007/s00345-006-0080-4.
61. Kozacıoğlu Z, Değirmenci T, Günlüsoy B, Ceylan Y, Minareci S. Ureterocutaneostomy: for whom and when? *Turk J Urol* 2013; 39(3):143–6. doi: 10.5152/tud.2013.030.
62. Griebing TL. Re: Complications and Quality of Life in Elderly Patients with Several Comorbidities Undergoing Cutaneous Ureterostomy with Single Stoma or Ileal Conduit after Radical Cystectomy. *Journal of Urology* 2017; 198(2):230. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.053.
63. Nunzio C de, Cicione A, Leonardo F, Rondoni M, Franco G, Cantiani A et al. Extraperitoneal radical cystectomy and ureterocutaneostomy in octogenarians. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(3):663–7. doi: 10.1007/s11255-010-9876-7.
64. Furubayashi N, Negishi T, Kashiwagi E, Fukuda A, Nakamura M. Clinical outcome of transperitoneal ureterocutaneostomy using the transverse mesocolon. *Mol Clin Oncol* 2013; 1(4):721–5. doi: 10.3892/mco.2013.117.
65. Burkhard FC, Wuethrich PY. Cutaneous ureterostomy: 'back to the future'. *BJU Int* 2016; 118(4):493–4. doi: 10.1111/bju.13532.
66. Rodríguez AR, Lockhart A, King J, Wiegand L, Carrion R, Ordorica R et al. Cutaneous ureterostomy technique for adults and effects of ureteral stenting: an alternative

- to the ileal conduit. *Journal of Urology* 2011; 186(5):1939–43. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.032.
67. Kearney GE, Docimo SG, Doyle CJ, Mahoney EM. Cutaneous ureterostomy in adults. *Urology* 1992; 40(1):1–6. doi: 10.1016/0090-4295(92)90426-w.
 68. Krajewski W, Piszczek R, Krajewska M, Dembowski J, Zdrojowy R. Urinary diversion metabolic complications - underestimated problem. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(4):633–8. doi: 10.17219/acem/28251.
 69. Cody JD, Nabi G, Dublin N, McClinton S, Neal DE, Pickard R et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2):CD003306. doi: 10.1002/14651858.CD003306.pub2.
 70. Spencer ES, Lyons MD, Pruthi RS. Patient Selection and Counseling for Urinary Diversion. *Urol Clin North Am* 2018; 45(1):1–9. doi: 10.1016/j.ucl.2017.09.001.
 71. Gore JL, Yu H-Y, Setodji C, Hanley JM, Litwin MS, Saigal CS. Urinary diversion and morbidity after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2010; 116(2):331–9. doi: 10.1002/cncr.24763.
 72. Daneshmand S, Bartsch G. Improving selection of appropriate urinary diversion following radical cystectomy for bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(6):941–8. doi: 10.1586/era.11.19.
 73. Wallace DM. Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. *Br J Urol* 1966; 38(5):522–7. doi: 10.1111/j.1464-410X.1966.tb09747.x.
 74. Davis NF, Burke JP, McDermott T, Flynn R, Manecksha RP, Thornhill JA. Bricker versus Wallace anastomosis: A meta-analysis of ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5-6):E284-90. doi: 10.5489/cuaj.2692.
 75. Hill JT, Ransley PG. The colonic conduit: a better method of urinary diversion? *Br J Urol* 1983; 55(6):629–31. doi: 10.1111/j.1464-410X.1983.tb03391.x.
 76. Gudjónsson S, Davidsson T, Månsson W. Incontinent urinary diversion. *BJU Int* 2008; 102(9 Pt B):1320–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07977.x.
 77. Terai A, Yoshimura K, Ueda N, Utsunomiya N, Kohei N, Arai Y. Clinical outcome of tubeless cutaneous ureterostomy by the Toyoda method. *Int J Urol* 2006; 13(7):891–5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01435.x.
 78. Prcic A, Begic E. Complications After Ileal Urinary Derivations. *Med Arch* 2017; 71(5):320–4. doi: 10.5455/medarh.2017.71.320-324.
 79. Reddy PK, Lange PH, Fraley EE. Total Bladder Replacement Using Detubularized sigmoid Colon: Technique and Results. *Journal of Urology* 1991; 145(1):51–5. doi: 10.1016/S0022-5347(17)38245-9.
 80. Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD. Continuing Experience with the Continent Ileal Reservoir (Kock Pouch) as an Alternative to Cutaneous Urinary Diversion: An

- Update after 250 Cases. *Journal of Urology* 1987; 137(6):1140–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44429-6.
81. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *Journal of Urology* 2003; 169(3):834–42. doi: 10.1097/01.ju.0000029010.97686.eb.
 82. Stein JP, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Tarter TH, Skinner EC et al. Complications of the Afferent Antireflux Valve Mechanism in the Kock Ileal Reservoir. *Journal of Urology* 1996; 155(5):1579–84. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66131-7.
 83. Abol-Enein H, Ghoneim MA. A Novel Uretero-Ileal Reimplantation Technique: The Serous Lined Extramural Tunnel. A Preliminary Report. *Journal of Urology* 1994; 151(5):1193–7. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35211-4.
 84. Varol C, Studer UE. Managing patients after an ileal orthotopic bladder substitution. *BJU Int* 2004; 93(3):266–70. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04599.x.
 85. Chang DTS, Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. *Urol Ann* 2015; 7(1):1–7. doi: 10.4103/0974-7796.148553.
 86. Pietzak EJ, Donahue TF, Bochner BH. Male Neobladder. *Urol Clin North Am* 2018; 45(1):37–48. doi: 10.1016/j.ucl.2017.09.003.
 87. Studer UE, Danuser H, Thalmann GN, Springer JP, Turner WH. Antireflux Nipples or Afferent Tubular Segments in 70 Patients with Ileal Low Pressure Bladder Substitutes: Long-term Results of a Prospective Randomized Trial. *Journal of Urology* 1996; 156(6):1913–7. doi: 10.1016/s0022-5347(01)65390-4.
 88. PANTUCK AJ, HAN K-R, PERROTTI M, WEISS RE, CUMMINGS KB. URETEROENTERIC ANASTOMOSIS IN CONTINENT URINARY DIVERSION: LONG-TERM RESULTS AND COMPLICATIONS OF DIRECT VERSUS NONREFLUXING TECHNIQUES. *Journal of Urology* 2000; 163(2):450–5. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67898-6.
 89. Heaney MD, Francis IR, Cohan RH, Ellis JH, Tekchandani A, Montie JE et al. Orthotopic neobladder reconstruction: findings on excretory urography and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(5):1213–20. doi: 10.2214/ajr.172.5.10227491.
 90. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The Ileal Neobladder: 6 Years of Experience with more than 200 Patients. *Journal of Urology* 1993; 150(1):40–5. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35392-2.
 91. Patel SG, Cookson MS, Clark PE, Smith JA, Chang SS. Neovesical-urethral anastomotic stricture after orthotopic urinary diversion: presentation and management. *BJU Int* 2008; 101(2):219–22. doi: 10.1111/j.1464-410x.2007.07237.x.
 92. Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaidya GH. Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int* 2003; 91(6):485–8. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04131.x.
 93. Skinner EC. Continent cutaneous diversion. *Curr Opin Urol* 2015; 25(6):555–61. doi: 10.1097/MOU.0000000000000225.

94. Pearce SM, Daneshmand S. Continent Cutaneous Diversion. *Urol Clin North Am* 2018; 45(1):55–65. doi: 10.1016/j.ucl.2017.09.004.
95. Schwarz GR, Jeffs RD. Ileal Conduit Urinary Diversion in Children: Computer Analysis of Followup from 2 to 16 Years. *Journal of Urology* 1975; 114(2):285–8. doi: 10.1016/S0022-5347(17)67009-5.
96. Månsson A, Johnson G, Månsson W. Quality of life after cystectomy. Comparison between patients with conduit and those with continent caecal reservoir urinary diversion. *Br J Urol* 1988; 62(3):240–5. doi: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb04326.x.
97. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, Kakehi Y, Hamaguchi A, Tomoyoshi T et al. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol* 1997; 4(1):26–31. doi: 10.1111/j.1442-2042.1997.tb00134.x.
98. Månsson A, Johnson G, Månsson W. Psychosocial adjustment to cystectomy for bladder carcinoma and effects on interpersonal relationships. *Scand J Caring Sci* 1991; 5(3):129–34. doi: 10.1111/j.1471-6712.1991.tb00097.x.
99. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *Journal of Urology* 1999; 162(1):77–81. doi: 10.1097/00005392-199907000-00019.
100. Gerharz EW, Weingärtner K, Dopatka T, Köhl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *Journal of Urology* 1997; 158(3 Pt 1):778–85. doi: 10.1097/00005392-199709000-00023.
101. Riedmiller H, Bürger R, Müller S, Thüroff J, Hohenfellner R. Continent Appendix Stoma: A Modification of the Mainz Pouch Technique. *Journal of Urology* 1990; 143(6):1115–7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)40200-x.
102. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Hähn K, Melchior SW, Thüroff JW. Long-Term Followup of the Intussuscepted Ileal Nipple and the In Situ, Submucosally Embedded Appendix as Continence Mechanisms of Continent Urinary Diversion With the Cutaneous Ileocecal Pouch (Mainz Pouch I). *Journal of Urology* 2006; 176(1):155–60. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00571-4.
103. Fichtner J, Fisch M, Hohenfellner R. Appendiceal continence mechanisms in continent urinary diversion. *World J Urol* 1996; 14(2):105–7. doi: 10.1007/bf00182566.
104. Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K, Melekos MD, Bonfig R, Riedmiller H. COMPLICATIONS RELATED TO DIFFERENT CONTINENCE MECHANISMS IN ILEOCECAL RESERVOIRS. *Journal of Urology* 1997; 158(5):1709–13. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64105-3.
105. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, Bonfig R, Weingärtner K, Riedmiller H. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001; 40(6):625–31. doi: 10.1159/000049848.

106. Riedmiller H, Kocot A, Kalogirou C. Serous-lined, stapled pouch wall plication: initial results of a simple and quick novel continence mechanism in troubleshooting secondary to continent cutaneous urinary diversion. *BJU Int* 2018; 121(1):155–9. doi: 10.1111/bju.13979.
107. Kalogirou C, Schwinger M, Kocot A, Riedmiller H. Troubleshooting of failed continence mechanisms in the ileocecal pouch: Operative technique and long-term results of the intussuscepted ileal nipple valve. *Int J Urol* 2021; 28(11):1105–11. doi: 10.1111/iju.14654.
108. Le Duc A, Camey M, Teillac P. An Original Antireflux Ureteroileal Implantation Technique: Long-Term Followup. *Journal of Urology* 1987; 137(6):1156–8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44433-8.
109. Wiesner C, Pahernik S, Stein R, Hähn K, Franzaring L, Melchior SW et al. Long-term follow-up of submucosal tunnel and serosa-lined extramural tunnel ureter implantation in ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz pouch I). *BJU Int* 2007; 100(3):633–7. doi: 10.1111/j.1464-410x.2007.06991.x.
110. Hautmann S, Chun KHF, Currlin E, Braun P, Huland H, Juenemann KP. Refluxing Chimney Versus Nonrefluxing LeDuc Ureteroileal Anastomosis for Orthotopic Ileal Neobladder: A Comparative Analysis for Patients With Bladder Cancer. *Journal of Urology* 2006; 175(4):1389–94. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00709-3.
111. Kalogirou C, Kocot A, Mulfinger P, Hartmann E, Krebs M, Vergho D et al. Diagnosis and Clinical Management of Ruptured Ileocecal Pouches for Continent Cutaneous Urinary Diversion. *Urol Int* 2017; 98(3):274–81. doi: 10.1159/000452452.
112. Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G. Clinical Experience with the Kock Continent Ileal Reservoir for Urinary Diversion. *Journal of Urology* 1984; 132(6):1101–7. doi: 10.1016/S0022-5347(17)50052-X.
113. Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, Norlén LJ, Philipson BM. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. *Journal of Urology* 2002; 167(2 Part 2):1153–9. doi: 10.1016/s0022-5347(02)80367-6.
114. Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G, Bennett C, Hopwood B. Lower Urinary Tract Reconstruction following Cystectomy: Experience and Results in 126 Patients using the Kock Ileal Reservoir with Bilateral Ureteroileal Urethrostomy. *Journal of Urology* 1991; 146(3):756–60. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37914-4.
115. Grossfeld GD, Stein JP, Bennett CJ, Ginsberg DA, Boyd SD, Lieskovsky G et al. Lower urinary tract reconstruction in the female using the kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy: Update of continence results and fluorourodynamic findings. *Urology* 1996; 48(3):383–8. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00165-3.
116. Graves RC, Davidoff LM. Studies on the Ureter and Bladder With Especial Reference to Regurgitation of the Vesical Contents. *Journal of Urology* 1923; 10(3):185–231. doi: 10.1016/S0022-5347(17)73727-5.

117. Gruber CM. II. The Uretero-Vesical Valve. *Journal of Urology* 1929; 22(3):275–92. doi: 10.1016/S0022-5347(17)73029-7.
118. Liaw A, Cunha GR, Shen J, Cao M, Liu G, Sinclair A et al. Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation* 2018; 103:66–73. doi: 10.1016/j.diff.2018.08.004.
119. Altobelli E, Gerocarni Nappo S, Guidotti M, Caione P. Vesicoureteral reflux in pediatric age: where are we today? *Urologia* 2014; 81(2):76–87. doi: 10.5301/urologia.5000052.
120. Greenbaum LA, Mesrobian H-GO. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):413–27, vi. doi: 10.1016/j.pcl.2006.02.010.
121. Senekjian HO, Suki WN. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Am J Nephrol* 1982; 2(5):245–50. doi: 10.1159/000166654.
122. Nordenström J, Sjöström S, Sillén U, Sixt R, Brandström P. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage. *Journal of Pediatric Urology* 2017; 13(2):146–54. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.12.023.
123. Muraishi O, Yamashita T, Ishikawa S, Hara Y, Tokue A. IMPROVEMENT OF URETEROILEAL ANASTOMOSIS IN ORTHOTOPIC ILEAL NEOBLADDER WITH MODIFIED LE DUC PROCEDURE: SHORT SUBMUCOSAL TUNNEL TECHNIQUE. *Journal of Urology* 2001; 165(3):798–801. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66529-9.
124. COFFEY RC. TRANSPLANTATION OF URETERS INTO LARGE INTESTINE BY SUBMUCOUS IMPLANTATION. *JAMA* 1932; 99(16):1320. doi: 10.1001/jama.1932.02740680016004.
125. Wilbert DM, Hohenfellner R. Colonic conduit. *World J Urol* 1984; 2(2):159–65. doi: 10.1007/bf00328098.
126. Abol-Enein H, Ghoneim MA. FUNCTIONAL RESULTS OF ORTHOTOPIC ILEAL NEOBLADDER WITH SEROUS-LINED EXTRAMURAL URETERAL REIMPLANTATION: EXPERIENCE WITH 450 PATIENTS. *Journal of Urology* 2001; 165(5):1427–32. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66322-7.
127. Türkölmez K, Baltacı S, Göğüş C, Bedük Y, Göğüş O. Results of the ureteral reimplantation with serous-lined extramural tunnel in orthotopic ileal W-neobladder. *Int J Urol* 2004; 11(6):368–73. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00807.x.
128. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer. *Journal of Urology* 2007; 178(3 Pt 1):945–8; discussion 948–9. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.030.
129. Christoph F, Herrmann F, Werthemann P, Janik T, Schostak M, Klopff C et al. Ureteroenteric strictures: a single center experience comparing Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients after urinary diversion for bladder cancer. *BMC Urol* 2019; 19(1):100. doi: 10.1186/s12894-019-0529-6.

130. Liu L, Chen M, Li Y, Wang L, Qi F, Dun J et al. Technique selection of bricker or wallace ureteroileal anastomosis in ileal conduit urinary diversion: a strategy based on patient characteristics. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(8):2808–12. doi: 10.1245/s10434-014-3591-z.
131. Ghoneim MA, Osman Y. Uretero-intestinal anastomosis in low-pressure reservoirs: refluxing or antirefluxing? *BJU Int* 2007; 100(6):1229–33. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07052.x.
132. Delaume A, Védrine N, Guandalino M, Mulliez A, Bruyère F, Boiteux J-P et al. Comparaison des anastomoses Bricker et Wallace dans les urétérostomies cutanées trans-iléales : étude rétrospective, multicentrique. *Prog Urol* 2016; 26(1):58–64. doi: 10.1016/j.purol.2015.09.009.
133. Hohenfellner R, Black P, Leissner J, Allhoff EP. Refluxing Ureterointestinal Anastomosis for Continent Cutaneous Urinary Diversion. *Journal of Urology* 2002; 168(3):1013–7. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64563-6.
134. Kalogirou C, Sokolakis I, Schwinger M, Krebs M, Herzog AL, Gakis G et al. Refluxing versus non-refluxing ureteric implantation in continent cutaneous urinary diversion: A propensity-scored comparison regarding long-term renal, metabolic and functional outcomes. *European Urology Supplements* 2019; 18(1):e1263. doi: 10.1016/S1569-9056(19)30910-8.
135. Kocot A, Kalogirou C, Vergho D, Riedmiller H. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. *BJU Int* 2017; 120(2):273–9. doi: 10.1111/bju.13825.
136. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70(1):41–55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41.
137. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
138. Heron M. Deaths: Leading causes for 2017. *National Vital Statistics Reports*, vol 68 no 6. MD: National Center for Health.
139. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71(2):159–66. doi: 10.1038/sj.ki.5002017.
140. Evans M, Grams ME, Sang Y, Astor BC, Blankestijn PJ, Brunskill NJ et al. Risk Factors for Prognosis in Patients With Severely Decreased GFR. *Kidney Int Rep* 2018; 3(3):625–37. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.002.
141. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C et al. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):200. doi: 10.1186/s12882-017-0617-3.

142. Al Hussein Al Awamlh B, Wang LC, Nguyen DP, Rieken M, Lee RK, Lee DJ et al. Is continent cutaneous urinary diversion a suitable alternative to orthotopic bladder substitute and ileal conduit after cystectomy? *BJU Int* 2015; 116(5):805–14. doi: 10.1111/bju.12919.
143. Osawa T, Shinohara N, Maruyama S, Oba K, Abe T, Maru S et al. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. *Urol J* 2013; 10(1):784–9.
144. Nishikawa M, Miyake H, Yamashita M, Inoue T-a, Fujisawa M. Long-term changes in renal function outcomes following radical cystectomy and urinary diversion. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(6):1105–11. doi: 10.1007/s10147-014-0661-y.
145. Makino K, Nakagawa T, Kanatani A, Kawai T, Taguchi S, Otsuka M et al. Biphasic decline in renal function after radical cystectomy with urinary diversion. *Int J Clin Oncol* 2017; 22(2):359–65. doi: 10.1007/s10147-016-1053-2.
146. Gondo T, Ohno Y, Nakashima J, Hashimoto T, Nakagami Y, Tachibana M. Preoperative determinant of early postoperative renal function following radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *Int Urol Nephrol* 2017; 49(2):233–8. doi: 10.1007/s11255-016-1462-1.
147. Roth S, van Ahlen H, Semjonow A, Oberpenning F, Hertle L. Does the Success of Ureterointestinal Implantation in Orthotopic Bladder Substitution Depend More on Surgeon Level of Experience or Choice of Technique? *Journal of Urology* 1997; 157(1):56–60. doi: 10.1016/S0022-5347(01)65279-0.
148. Gondolesi G, Ramisch D, Padin J, Almau H, Sandi M, Schelotto PB et al. What is the normal small bowel length in humans? first donor-based cohort analysis. *Am J Transplant* 2012; 12 Suppl 4:S49-54. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04148.x.
149. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(Suppl 3):iii2-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfz206.
150. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
151. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3:CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.
152. Sette LH, Lopes EP. Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a comprehensive review. *Clinics* 2014; 69(4):271–8. doi: 10.6061/clinics/2014(04)09.
153. Quiroga-Centeno AC, Jerez-Torra KA, Martin-Mojica PA, Castañeda-Alfonso SA, Castillo-Sánchez ME, Calvo-Corredor OF et al. Risk Factors for Prolonged Postoperative Ileus in Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2020; 44(5):1612–26. doi: 10.1007/s00268-019-05366-4.

154. Ramirez JA, McIntosh AG, Strehlow R, Lawrence VA, Parekh DJ, Svatek RS. Definition, incidence, risk factors, and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review. *Eur Urol* 2013; 64(4):588–97. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.051.
155. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ* 2018; 361:k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407.
156. Castagnola C, Maréchal JM, Hanauer MT, Dawahra M, Dubernard JM. Qualité de vie et dérivations urinaires cutanées. Résultats d'un questionnaire adressé à 73 patients. *Prog Urol* 1996; 6(2):207–16.
157. Filipas D, Egle UT, Büdenbender C, Fisch M, Fichtner J, Hoffmann SO et al. Quality of Life and Health in Patients with Urinary Diversion: A Comparison of Incontinent versus Continent Urinary Diversion. *Eur Urol* 1997; 32(1):23–9. doi: 10.1159/000480876.
158. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, Kohl UN, Basler H-D, Riedmiller HN. Quality of Life After Cystectomy and Urinary Diversion: Results of a Retrospective Interdisciplinary Study. *Journal of Urology* 1997; 158(3):778–85. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64315-5.
159. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after urinary diversion: continent diversion with the Kock pouch compared with ileal conduit. A questionnaire study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157:113–8.
160. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E et al. Current Management of Patients With Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Rep* 2019; 4(9):1205–18. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.001.
161. Basturk T, Koc Y, Ucar Z, Sakaci T, Ahbap E, Kara E et al. Renal Damage Frequency in Patients with Solitary Kidney and Factors That Affect Progression. *Int J Nephrol* 2015; 2015:876907. doi: 10.1155/2015/876907.
162. McArdle Z, Schreuder MF, Moritz KM, Denton KM, Singh RR. Physiology and Pathophysiology of Compensatory Adaptations of a Solitary Functioning Kidney. *Front Physiol* 2020; 11:725. doi: 10.3389/fphys.2020.00725.
163. Leppert JT, Lamberts RW, Thomas I-C, Chung BI, Sonn GA, Skinner EC et al. Incident CKD after Radical or Partial Nephrectomy. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(1):207–16. doi: 10.1681/ASN.2017020136.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankenhausbelegungstage	14
Abbildung 2: Auswahl des Ileozökalsegments	19
Abbildung 3: Schnittführung	20
Abbildung 4: Ileozökalsegment nach Eröffnung	21
Abbildung 5: Bildung der Pouchplatte	22
Abbildung 6: Bildung des sphärischen Reservoirs	23
Abbildung 7: Geschlossener Pouch ohne Kontinenzmechanismus	23
Abbildung 8: Anastomosierung der Wallace-Platte mit dem zuführenden Ileumrohr	24
Abbildung 9: Abgeschlossene Ureter-Implantation	25
Abbildung 10: Revision der ureterointestinalen Anastomose	28
Abbildung 11: Pyelonephritis nach radikaler Zystektomie	30
Abbildung 12: Nierenfunktion präoperativ	32
Abbildung 13: Nierenfunktion bei letztem Kontakt	32
Abbildung 14: Auftreten einer NCNE im Langzeitverlauf	33

Abbildungen 2 – 9: Gezeichnet von Anastasia Tschernjawski, wohnhaft in der Neubaustraße 32 in 97340 Marktbreit, nach Vorgabe des Verfassers.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Parameter	15
Tabelle 2: Ureterimplantationen mit Refluxnachweis	26
Tabelle 3: Überlebensdaten	27
Tabelle 4: Operationsbezogene Daten	29
Tabelle 5: Funktionelle Daten prä-, postoperativ, Langzeitverlauf	31
Tabelle 6: Nierenfunktion präoperativ	33
Tabelle 7: Nierenfunktion und Metabolik postoperativ	34
Tabelle 8: Nierenfunktion und Metabolik im Langzeitverlauf	34
Tabelle 9: Regressionsanalyse	35
Tabelle 10: Präoperative laborchemische Daten	36
Tabelle 11: Postoperative laborchemische Daten	37
Tabelle 12: Laborchemische Daten im Langzeitverlauf	38

Danksagung

Für die großzügige Hilfe und vorbehaltlose Unterstützung in der wissenschaftlichen Bearbeitung des Themas und bei der Erstellung dieser Dissertation habe ich aufrichtig Danke zu sagen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Charis Kalogirou. Ohne seinen wissenschaftlichen Weitblick wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Er war es, der mich beständig förderte, indem er mich ständig forderte. Mit fundiertem Wissen und klugem Rat stand er mir zur Seite, wann immer ich ihn brauchte.

Ebenfalls danke ich meinem Zweitgutachter Prof. Dr. med. Rafael Jakubietz, der meinen Weg schon seit langem begleitet.

Es ist mir ein Bedürfnis, Priv.-Doz. Dr. med. Arkadius Kocot zu danken, der mir Horizonte des urologischen Operierens eröffnete, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte schreiben können.

Von Herzen danke ich meinen Eltern. Meiner Mutter Ingeborg Schwinger, die Beharrlichkeit und Kraft in meine Bildung investierte, ohne die ich heute nicht dort stehen würde, wo ich stehe. Meinem Vater Gerd Schwinger, der sich immer wieder minutiös durch diese Arbeit wühlte, damit am Ende alles stimmte.

Inniger Dank gilt meiner Partnerin Sarah Christin Porter. Sie ebnete mir Freiräume für das wissenschaftliche Arbeiten, wenn ich sie benötigte. Und sie stand mir mit Unterstützung beim Schreiben dieser Arbeit zur Seite, wenn ich es brauchte.

Lebenslauf

Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

Kalogirou C, Schwinger M, Kocot A, Riedmiller H: Troubleshooting of failed continence mechanisms in the ileocecal pouch: Operative technique and long-term results of the intussuscepted ileal nipple valve. International Journal of Urology 2021; doi: 10.1111/iju.14654

Kalogirou C, Sokolakis I, Schwinger M, Krebs M, Herzog AL, Gakis G, Hatzichristodoulou G, Riedmiller H, Kübler H, Kocot A: Refluxing versus non-refluxing ureteric implantation in continent cutaneous urinary diversion: A propensity-scored comparison regarding long-term renal, metabolic and functional outcomes. European Urology Supplements 2019; 18(1), e1263–. doi:10.1016/S1569-9056(19)30910-8

Der Verfasser nahm mit dem Thema dieser Dissertation an der 45. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung vom 09. – 11. Mai 2019 in Wien teil und hielt einen Vortrag.

Abstract: doi: 10.3205/19oegu100