

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROSPEKTIVE ERHEBUNG DER GEBRECHLICHKEITSKRITERIEN (FRAILITY)
ALS VORHERSAGEPARAMETER DER FRÜHMORTALITÄT BEIM RADIKAL
ZYSTEKTOMIERTEN PATIENTEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jana Hauser
2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROSPEKTIVE ERHEBUNG DER GEBRECHLICHKEITSKRITERIEN (FRAILITY)
ALS VORHERSAGEPARAMETER DER FRÜHMORTALITÄT BEIM RADIKAL
ZYSTEKTOMIERTEN PATIENTEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jana Hauser
2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Roman Mayr

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Resch

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Das Urothelkarzinom.....	3
1.1.1	Epidemiologie	3
1.1.2	Ätiologie.....	4
1.1.3	Histopathologie	5
1.1.3.1	Die TNM-Klassifikation der Harnblase.....	5
1.1.3.2	Grading des papillären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms	7
1.1.3.3	Grading flacher nicht-muskelinvasiver Urothelkarzinome und Carcinoma in situ.....	8
1.1.4	Klinische Symptomatik.....	8
1.1.5	Diagnostik.....	9
1.1.5.1	Transurethrale Blasenresektion (TURB)	9
1.1.5.2	Bildgebende Verfahren.....	10
1.1.6	Therapie	10
1.1.6.1	Therapie des nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC)	10
1.1.6.2	Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC)	12
1.1.7	Prognose	15
1.1.8	Nachsorge	17
1.2	Frailty.....	18
1.2.1	Pathophysiologie	18
1.2.2	Epidemiologie und Prognose.....	19
1.2.3	Die Einstufung der Frailty	20
1.2.4	Prävention	22
1.3	Ziel der Arbeit	22
2	Materialien und Methoden	24
2.1	Patientenkollektiv	24
2.2	Datenmaterial.....	24
2.2.1	Präoperative Daten.....	24
2.2.2	Daten der Frailty-Erhebung und Methode der Frailty-Einteilung.....	24

2.2.3	Intraoperative Daten und Follow-up.....	30
2.3	Erhebung der Statistik	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Deskriptive Patientenkriterien	32
3.2	Auswirkung verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben ...	37
3.3	Univariate Analyse des Gesamtüberlebens der Studienkriterien (univariates Cox-Modell)	41
3.4	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens (multivariates Cox- Modell).....	43
3.5	Auswirkung verschiedener Variablen auf das krebsspezifische Überleben	44
3.6	Univariate Analyse des krebsspezifischen Überlebens der Studienkriterien (univariate Cox-Regression).....	46
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung.....	52
6	Anhang.....	53
6.1	Abbildungsverzeichnis	53
6.2	Tabellenverzeichnis.....	54
6.3	Abkürzungsverzeichnis	55
7	Literaturverzeichnis	57
8	Eidesstattliche Erklärung	66
9	Danksagung.....	67
10	Lebenslauf	68

1 Einleitung

1.1 Das Urothelkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz für das Harnblasenkarzinom liegt in Deutschland bei über 29.000 Fällen pro Jahr, damit stellt es bei Männern die viert- (4,7 % aller Krebsneuerkrankungen) und bei Frauen die vierzehnthäufigste (1,8 % aller Krebsneuerkrankungen) Tumorerkrankung dar (siehe Abbildung 1). Bei den Todesursachen steht es bei Männern an zehnter (3,2 % aller Krebssterbefälle in Deutschland) und bei Frauen an fünfzehnter (1,8 %) Stelle (Abbildung 2) (1).

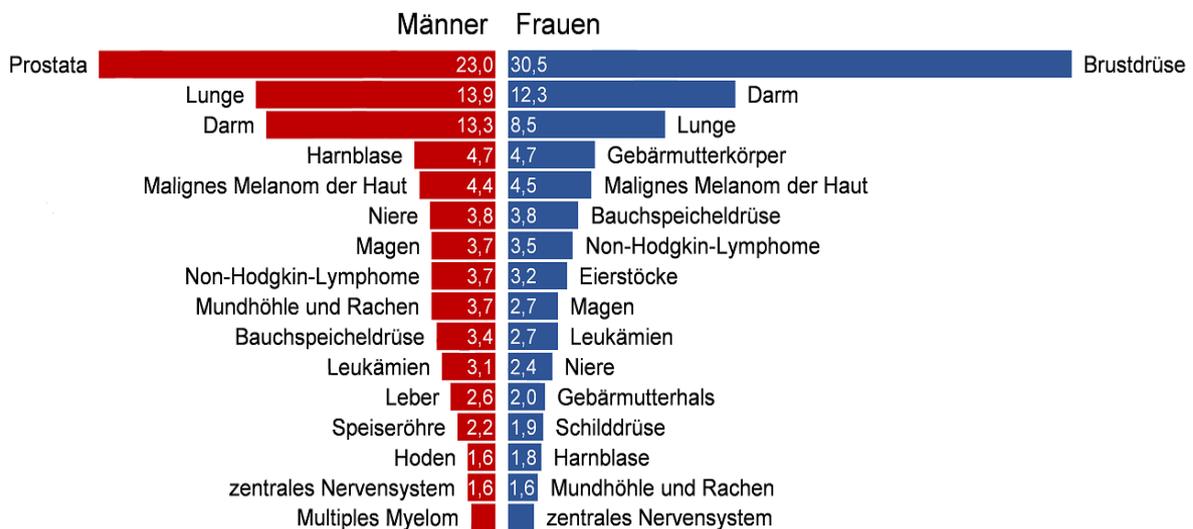


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland nach dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI), Deutschland 2013 - 2014 (1)

Die rohen Erkrankungsraten für Frauen und Männer lagen im Jahr 2014 bei 10,1/100.000 und 29,4/100.000. Die Mortalitätsrate ergab 4,4/100.000 für Frauen und 9,8/100.000 für Männer. Wie Abbildung 3 zeigt, ist das Harnblasenkarzinom trotz etlicher Risikofaktoren vor allem eine Erkrankung des Alters. Vor dem 30. Lebensjahr treten weniger als 5 % der Tumoren auf. Die Neuerkrankungsrate steigt ab der vierten Lebensdekade an, allerdings erkrankt vor dem 65. Lebensjahr nur etwa jeder vierte Patient mit Harnblasenkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 74 Jahren für Männer und bei 76 Jahren für Frauen. Männer weisen eine höhere relative 5-Jahres-Überlebensrate (58 %) im Vergleich zu Frauen (48 %) auf, da sich bei Frauen bei der Erstdiagnose häufiger ein muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase zeigt (1).

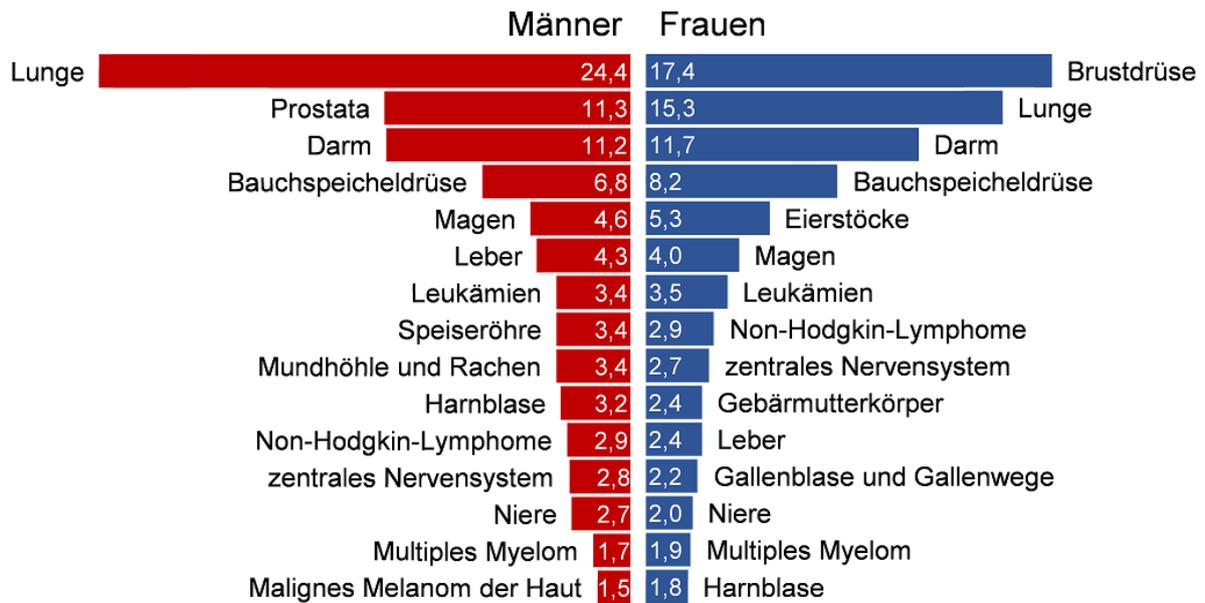


Abbildung 2: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland nach dem Krebsregister des RKIs, Deutschland 2013 – 2014 (1)

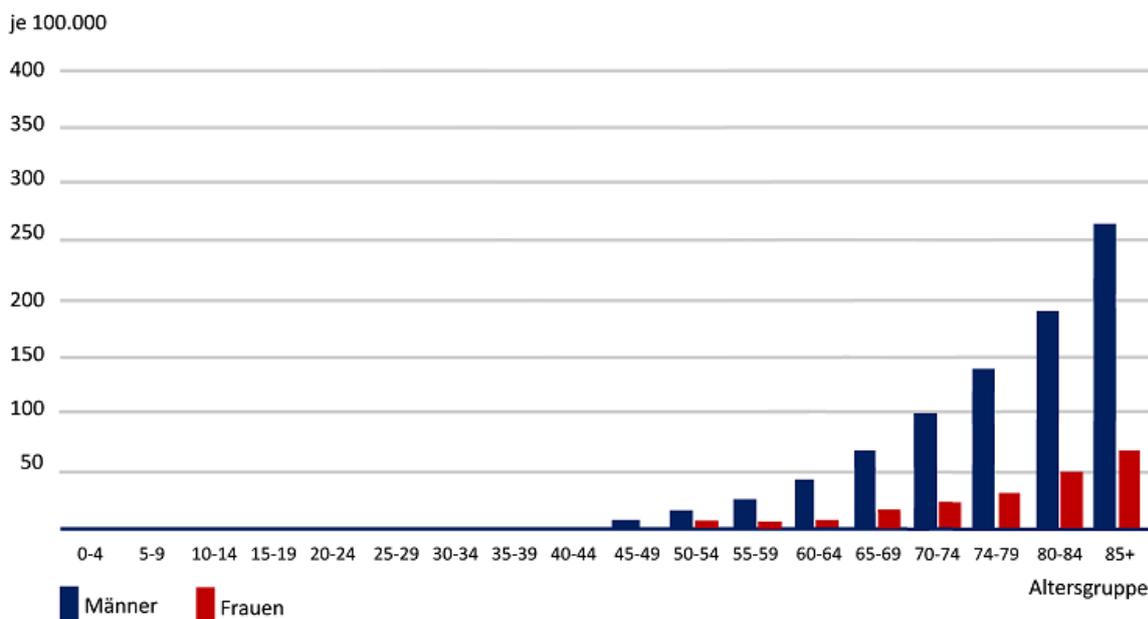


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht beim Harnblasenkarzinom nach dem Krebsregister des RKIs, Deutschland 2013 – 2014 (1)

1.1.2 Ätiologie

Verschiedene Umwelteinflüsse sind für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen verantwortlich, da das den Harntrakt auskleidende Urothel mit kanzerogenen Stoffen bzw. Abbauprodukten in Kontakt kommt, die über den Urin ausgeschieden werden (2). In 50 % der Fälle ist die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms mit Rauchen

assoziiert, somit ist Rauchen der bedeutendste Risikofaktor. Zu den im Tabak enthaltenen Karzinogenen gehört vor allem β -Naphthylamin (3). Eine Tabakabstinenz wirkt sich positiv auf die Inzidenz eines Harnblasenkarzinoms aus. In einem systematischen Review von Cumberbatch et al. konnte, sowohl bei der Inzidenz als auch bei der krebs-spezifischen Mortalität des Harnblasenkarzinoms, bei aktiven Rauchern ein höheres relatives Risiko festgestellt werden als bei ehemaligen Rauchern (95 %-Konfidenzintervall 3.47 (3.07-3.91) vs. 2.04 (1.85-2.25) und 1.53 (1.12-2.09) vs. 1.44 (0.99-2.11) (4).

Den zweitwichtigsten Risikofaktor stellen in 10 – 20 % der Fälle kanzerogene Chemikalien (z.B. Benzole, aromatische Amine) bei beruflicher Exposition dar. Als besonders gefährdet zeigten sich Arbeiter in der metall-, farb- und textilverarbeitenden Industrie, sowie Elektriker und Minenarbeiter (5). Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Expositionsdauer. Die mittlere Latenzzeit beträgt 30 Jahre (6).

Weiterhin konnte eine Reizung der Harnwege durch rezidivierende Harnblaseninfektionen, durch eine Treponemen induzierte Schistosomiasis (2) sowie durch eine Behandlung mit Cyclophosphamid mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht werden (7). Bei Erkrankung besteht für erstgradige Verwandte ein zweifach erhöhtes Risiko ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln, vor allem wenn die Erkrankung im jungen Alter auftritt (8).

1.1.3 Histopathologie

Das Urothelkarzinom macht mit einer Häufigkeit von 90 % den Hauptanteil maligner Harnblasenkarzinome aus. Die übrigen 10 % sind nicht-urotheliale Harnblasentumoren und bestehen zu 90 % aus epithelialen Tumoren, wie das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige Karzinom und das Adenokarzinom. Zu den 10 % der nicht-epithelialen Tumoren zählen Melanome, Sarkome, Karzinosarkome, Paragangliome und Lymphome (9).

1.1.3.1 Die TNM-Klassifikation der Harnblase

Die differenzierte Einteilung des Harnblasenkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) von 2002 bzw. 2009 (6. bzw. 7. Ausgabe) (Tabelle 1). T beschreibt die lokale, N (= Lymphknotenbefall) und M (= Metastasierungsgrad) die organüberschreitende Tumorausdehnung.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC 2009

TNM (klinische) - Klassifikation	
Stadium	Beschreibung
T-Primärtumor	
TX	Tumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (flacher Tumor)
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a/2b	Tumor infiltriert oberflächliche / tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a/3b	Mikroskopisch / Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata, Samenblasen, Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand
T4a/4b	Tumor infiltriert Prostata, Samenblasen, Uterus oder Vagina / Becken- oder Bauchwand
N – regionäre Lymphknoten (=Lymphknoten des kleinen Beckens)	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen solitär regionär (kleines Becken)
N2	Lymphknotenmetastasen multipel regionär
N3	Lymphknotenmetastasen an Aa. iliaca communes
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Zusätzliche Kennzeichen	
y	Klassifikation nach oder während einer multimodalen Biopsie
r	Rezidivtumoren nach einem erkrankungsfreien Intervall

Fakultative Deskriptoren	
L – Lymphgefäßinvasion	
LX	Lymphgefäßinvasion nicht beurteilbar
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion
V – Veneninvasion	
VX	Veneninvasion nicht beurteilbar
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion

Die pTNM (pathologische)-Klassifikation entspricht den T-, N- und M-Kategorien und dient parallel zur vortherapeutischen klinischen TNM-Klassifikation als nachchirurgische, histopathologische Klassifikation der Einschätzung der Prognose (10, 11).

1.1.3.2 Grading des papillären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Für die histologische Differenzierung des Karzinoms lassen sich zwei Klassifikationssysteme verzeichnen. Das Erste stammt aus dem Jahr 1973, herausgegeben von der World Health Organisation (WHO), das Zweite wurde 2004 von der WHO und der International Society of Urological Pathology (ISUP) entwickelt, um eine allgemeingültige Klassifikation zur besseren Vergleichbarkeit zu etablieren (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikationen hinsichtlich der Tumordifferenzierung

Grading 1973	Grading 2004/2016
Urotheliales Papillom	Urotheliales Papillom
Grad 1 (G1): gut differenziert	PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
	Low-grade
Grad 2 (G2): mäßig differenziert	
	High-grade
Grad 3 (G3): schlecht differenziert / undifferenziert	

In der überarbeiteten Version von 2004 sind gut differenzierte Karzinome (G1) dem Bereich des PUNLMP und der low-grade Karzinome und G2 Karzinome dem Bereich der low-grade und high-grade Karzinome zugeteilt. G3 Karzinome fallen in die Kategorie der high-grade Karzinome (12, 13).

1.1.3.3 Grading flacher nicht-muskelinvasiver Urothelkarzinome und Carcinoma in situ

Das Grading für flache urotheliale Neoplasien wurde 2004 und 2016 von der WHO überarbeitet. Die Läsionen werden nach dem Grad der Entartung eingeteilt (13, 14):

- Hyperplasie (keine Atypien)
- Reaktive Atypie
- Atypie mit unbekannter Bedeutung
- Urotheliale Dysplasie (low-grade Dysplasie)
- Urotheliales CIS (high-grade Dysplasie)

Das Carcinoma in situ (CIS) ist ein flacher Tumor, bei dem die oberflächlichen Epithelzellen maligne entartet sind. Dabei stellen sich die Kerne der betroffenen Zellen als groß, irregulär und hyperchromatisch dar. Diese Atypien können sich über die gesamte Dicke des Epithels verteilen oder nur in Teilen. Das Vorkommen von CIS ist meistens multifokal und diffus. CIS ist ein synonymer Begriff zur high-grade urothelialen Neoplasie. Die Klassifikation erfolgt nach dem klinischen Erscheinungsbild:

- Primäres CIS: fokal oder diffus, ohne vorangegangene oder simultan auftretende Papillome.
- Sekundäres CIS: fokal oder diffus, Diagnose nach vorangegangenem papillärem Tumor.
- Simultan bestehendes CIS: gleichzeitig mit papillärem Tumor auftretend.

Das primäre CIS macht 1 – 3 % der urothelialen Neoplasien aus und geht in 45 – 65 % der Fälle mit einem invasiven Urothelkarzinom einher. Das sekundäre CIS hat eine größere Wahrscheinlichkeit, in ein invasives Urothelkarzinom überzugehen als das primäre CIS. Das Ausmaß des CIS und das gleichzeitige Auftreten anderer Harnblasentumoren hat Einfluss auf die Prognose des CIS (12, 15, 16).

1.1.4 Klinische Symptomatik

Das Leitsymptom des Blasentumors ist die schmerzlose Makrohämaturie (17). Zusätzlich können Schmerzen durch einen lokal fortgeschrittenen Tumor und durch Metastasen ausgelöst werden. Eine weitere Tumorausbreitung im Beckenbereich kann durch obstruktive Symptome des Harntrakts auffällig werden. Blasenentleerungsstörungen

sind bei Patienten mit Carcinoma in situ der Harnblase sehr häufig. Sie resultieren aus einer Abnahme der funktionellen Harnblasenkapazität, einer Detrusorüberaktivität, einer Tumorinvasion ins Trigonum oder einer Obstruktion des Blasenhalses oder der Urethra. Die Störungen äußern sich durch irritative (Frequenz, Dysurie, Drang, Urgeinkontinenz) oder obstruktive Symptomaten (intermittierender Fluss, Nykturie, abgeschwächter Harnstrahl, Gefühl der unvollständigen Entleerung) (18, 19).

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Transurethrale Blasenresektion (TURB)

Die Basisdiagnostik für die Diagnose eines Harnblasentumors ist die Zystoskopie und die histologische Beurteilung gewonnenen Gewebes. Auffälligkeiten und Veränderungen der Mukosa werden hierbei präzise dokumentiert. Vor Beginn der Zystoskopie wird zusätzlich eine rektale und vaginale bimanuelle Palpation durchgeführt. Durch die Tastuntersuchung sind nur lokal weit fortgeschrittene Tumoren detektierbar. Anschließend an die Zystoskopie kann die transurethrale Blasenresektion (TURB) erfolgen. Sie ist ein diagnostischer und therapeutischer Eingriff zur Gewinnung und Entfernung potenziell malignen Gewebes für die histopathologische Beurteilung. Die Vorgehensweise ist abhängig von der Läsionsgröße. Kleine Tumoren werden im Ganzen zusammen mit einem Teil der darunterliegenden Harnblasenwand und des Muskels entfernt, wohingegen größere Tumoren schrittweise abgetragen werden. Hierbei sollte die Probe den exophytischen Anteil des Tumors, die darunterliegende Blasenwand mit dem Detrusormuskel und die Resektionsränder enthalten. Das Fehlen des Detrusormuskels in der Probe führt nachweislich zu einem signifikant höheren Risiko eines Resttumors, zu frühen Rezidiven und zur Unterschätzung der Tumorausbreitung (20).

Die Durchführung einer zweiten TURB wird zwischen der zweiten und sechsten Woche nach der ersten Resektion empfohlen, wenn die initiale TURB nicht vollständig war oder ein high-grade T1 Tumor festgestellt wurde (19, 21). Sfakianos et al. zeigten, dass bei wiederholter TURB bei 55 % der Patienten rezidivierende Tumore nachweisbar waren. Außerdem wurden bei Patienten mit stattgehabter Restaging-TURB signifikant weniger Rezidivtumore und ein längeres rezidivfreies Überleben festgestellt als bei Patienten mit lediglich einer Tumorsektion (22).

1.1.5.2 Bildgebende Verfahren

Mittels Computertomographie (CT) lassen sich Aussagen über die Lokalisation, das Ausmaß und die systemische Streuung des Tumors treffen. Neben einer Aufnahme des Beckens ist bei Vorliegen eines muskelinvasiven Tumors auch eine Aufnahme von Abdomen und Thorax indiziert. Dies lässt zum einen eine Beurteilung des Metastasierungs- und Lymphknotenstatus zu, zum anderen ermöglicht es, bei Ergänzung mit einer urographischen Phase, die Planung einer Harnableitung für die nachfolgende radikale Zystektomie (18).

Im Ultraschall können sowohl renale als auch vesikale Raumforderungen festgestellt werden. Zusätzlich sind Zeichen der Obstruktion, wie zum Beispiel eine Hydronephrose, erkennbar (23).

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Therapie des nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC)

Neben den folgenden Therapieoptionen für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC) ist die Beendigung des Tabakkonsums von großer Bedeutung, da Rauchen das Risiko für Tumorrezidiv und Tumorprogression steigert (24). Wie bereits beschrieben, gilt die transurethrale Blasenresektion als Grundlage der adjuvanten Therapien.

1.1.6.1.1 Adjuvante Therapie

Intravesikale Chemotherapie Instillationen sollten aufgrund der hohen Rezidivzahlen bzw. der unvollständigen Eradikationen nach TURB für jeden Patienten in Betracht gezogen werden (18, 25). Hierbei wägt man zwischen einer single installation (SI) und adjuvanten Chemoinstillationen ab. Die sofortige SI dient der Abtötung von freien Tumorzellen, verbliebenen Tumorzellen an den Resektionsrändern und kleinen Residualherden. In einem systematischen Review von Abern et al. konnte anhand von 18 randomisierten klinischen Studien gezeigt werden, dass im Vergleich zu einer alleinigen TURB die zusätzliche SI die Rezidivrate um 13 % verringert (26). Da sich die Tumorzellen innerhalb weniger Stunden wieder an das Gewebe anheften und sie schnell von extrazellulärer Matrix bedeckt sind, erreicht die SI die höchste Effizienz, wenn sie unmittelbar nach der TURB eingeleitet wird. Als gut wirksame Chemotherapeutika stellten sich Mitomycin C (MMC), Epirubicin und Doxorubicin heraus (26–28). Für

Patienten mit Tumoren, die ein niedriges Rezidivrisiko aufzeigen, ist die SI eine suffiziente Standardbehandlung. Bei höherem Risiko ist die SI nicht ausreichend und zusätzliche Chemotherapie-Instillationen zur Reduktion der Rezidivrate sind von Vorteil. Eine Meta-Analyse konnte zeigen, dass Instillationen über ein Jahr eine Reduktion des Rezidivrisikos um 44 % bewirkten (28, 29). Kommt es unter bzw. nach Chemotherapie zum Rezidiv eines NMIBC, so können die Patienten von einer Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) profitieren (30).

1.1.6.1.2 Intravesikale Bacillus Calmette-Guérin Immuntherapie

Bacillus Calmette-Guérin, ein attenuierter Stamm des Mykobacterium bovis, induziert eine granulomatöse Immunreaktion in der Harnblasenwand, was zur Abschilferung des Epithels und zur Zerstörung von Tumorzellen führt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt (31, 32). Die Behandlung mit BCG stellt nach erfolgter TURB eine Alternative zur Chemotherapie dar. In Studien stellte sich heraus, dass die BCG-Erhaltungstherapie der alleinigen TURB und der TURB mit Chemotherapie in der Prävention bzw. Verzögerung von Rezidiven und des Tumorwachstums überlegen ist (30, 33). Diese Risikoreduktion zeigte sich vor allem bei Tumoren mit hohem und mittlerem Risiko. Im Vergleich zu dem Chemotherapeutikum Epirubicin wurden bei Behandlung mit BCG weniger Fernmetastasen und ein besseres gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben beobachtet (34). Eine Kombinationsbehandlung mit Chemotherapie und BCG-Erhaltungstherapie verbessert die Wirkungsweise nicht (35). Ein Nachteil der BCG-Behandlung ist die erhöhte Anzahl an Nebenwirkungen verglichen mit der Chemotherapie (33). Beispiele für lokale Nebenwirkungen sind Zystitis, makroskopische Hämaturie, symptomatische granulomatöse Prostatitis und die Epididymo-orchitis. Wird BCG absorbiert, können gravierende systemische Komplikationen auftreten (z.B. BCG-Sepsis, Allergie, Fieber, Athralgien) (36). Absolute Kontraindikationen für eine Installation ist der Zeitraum nach TURB, Hämaturie, symptomatische Harnwegsinfektion und Harnblasenverletzungen. Eine relative Kontraindikation ist die Behandlung immunsupprimierter Patienten (37).

Von einem Versagen der BCG-Therapie spricht man, wenn während oder nach der Therapie ein high-grade Tumor oder muskelinvasives Harnblasenkarzinom festgestellt wird, wenn der Tumor nach Monaten keinen Rückgang zeigt oder wenn bei schweren Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen werden muss. Die Behandlungsmethode der Wahl ist in diesen Fällen die radikale Zystektomie (18).

1.1.6.1.3 Radikale Zystektomie bei NMIBC

Die radikale Zystektomie bei NMIBC wird entweder als Sofortmaßnahme nach Diagnose eines NMIBC mit hohem Fortschreitungsrisiko (High-grade T1 mit assoziiertem CIS, große und multifokale Tumoren) oder als frühe Maßnahme nach BCG-Versagen durchgeführt, wenn die Gefahr besteht, dass der Tumor zu einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom fortschreitet (18, 19) .

1.1.6.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC)

1.1.6.2.1 Radikale Zystektomie beim MIBC

Die radikale Zystektomie (RZE) ist der Goldstandard in der Therapie von Patienten mit muskelinvasiven Harnblasentumoren. Standardmäßig werden bei der radikalen Zystektomie bei Männern die Blase, die Prostata, die Samenblasen, die distalen Ureteren und die regionalen Lymphknoten entfernt. Bei Frauen erfolgt die Entnahme der Blase, der proximalen Urethra, der distalen Ureteren, des Uterus, des vorderen Scheidendrittels und der regionalen Lymphknoten (38).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die erweiterte Dissektion der Lymphknoten bei Patienten mit N0M0 ein besseres onkologisches Outcome ermöglicht, und dass die Überlebensrate mit der Zahl der entfernten Lymphknoten zunimmt (39). Bei der erweiterten Lymphadenektomie werden die inneren, äußeren und communicalen iliakalen Lymphknoten, die präsakralen Lymphknoten und die Lymphknoten der Fossa obturatoria entfernt. Das kraniale Resektionsfeld erstreckt sich zwischen der Arteria mesenterica inferior als obere Grenze, der Aortenbifurkation als kaudale Grenze und den Ureteren als laterale Grenzen (40). Eine Autopsieuntersuchung zeigte, dass bei 215 Patienten mit MIBC und Lymphknotenbefall zu 92 % regionale (perivesikal, pelvin), zu 72 % retroperitoneale und zu 35 % abdominelle Lymphknoten befallen waren. Weiterhin hatten 47 % der Patienten sowohl Lymphknotenmetastasen als auch Fernmetastasen, während bei 12 % nur die Lymphknoten infiltriert waren (41).

Die auf die radikale Zystektomie folgende Bildung der Harnableitung kann als kontinentes oder inkontinentes System erfolgen. Der Goldstandard der inkontinenten Harnableitungsform ist das Ileum Conduit. Die Ableitung gelingt über ein aus der Kontinuität ausgeschaltetes Ileumsequement, das den Urin kontinuierlich über ein Stoma in der abdominellen Wand drainiert. Das Ileum Conduit ist ein einfaches Verfahren mit kurzer Operationszeit und stellt somit eine schonende Ableitungsform für multimorbide

Patienten und Patienten mit einer kurzen Lebenserwartung dar. Kontinente Ableitungsformen können sowohl über die Bauchdecke als auch als orthotoper Blasenersatz gebildet werden. Die kontinente Ableitung über die Bauchdecke ist über ein aus Darmsegmenten konstruiertes Pouchsystem möglich, das eine Reservoirfunktion innehat. Über eine Selbstkatheterisierung kann der Patient die Blase entleeren. Es gibt unterschiedliche Formen der Pouchsysteme, dazu gehören beispielsweise der Indiana- oder Mainz-Pouch. Für die kontinente urethrale Harnableitung werden unterschiedliche gastrointestinale Reservoirs an die Urethra angeschlossen (Neoblase), zu deren Bildung am häufigsten ein ausgeschaltetes Segment des terminalen Ileums verwendet wird.

Die Neoblase, als orthotope und kontinente Ableitungsform, geht mit einer hohen körperlichen Belastung und Morbidität einher. Um die volle Funktionsfähigkeit der Neoblase zu erhalten, sollten prognostisch ungünstige Faktoren wie Alter, Komorbidität und verminderte kognitive Funktion zusammen mit der Präferenz und Motivation des Patienten bei der Planung der Harnableitungsform berücksichtigt werden. Der Neoblaseneinsatz sollte nicht durchgeführt werden, wenn ein urethraler Tumor, eine nicht funktionsfähige Urethra oder ein Lymphknotenstatus von N2 oder N3 vorliegt. Allgemeine Kontraindikationen für kontinente Ableitungswege sind Beeinträchtigungen durch neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, eine verringerte Lebenserwartung und eine verminderte Leber- oder Nierenfunktion (19). Hohes Alter ist keine Kontraindikation und geht nicht mit einer signifikant erhöhten Gefährdung des Patienten einher, allerdings werden Neoblasenrekonstruktionen nur selten bei über 80-Jährigen durchgeführt (42).

1.1.6.2.2 Blasenerhaltende Therapie beim MIBC

Die radikale Zystektomie ist der Goldstandard beim MIBC, geht aber mit einer hohen perioperativen Morbidität einher. Für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten keine Vorteile aus einer radikalen Therapie zögen, stellen alternative Behandlungsstrategien die Methode der Wahl dar. Zu diesen alternativen Therapien zählen die radikale transurethrale Resektion (TUR), die partielle Zystektomie, radiotherapeutische Techniken und die kombinierte Radiochemotherapie mit Resektion. Die blasenerhaltenden Therapien werden im Vergleich zur radikalen Zystektomie von einem erhöhten Risiko eines Tumorrezidivs begleitet.

Patienten mit einem solitären, fokal invasiven Tumor am Trigonum, der posterioren oder lateralen Blasenwand können von einer TUR profitieren und ein ähnliches krebspezifisches Überleben aufweisen wie Patienten mit einer radikalen Zystektomie (43). Befindet sich ein solitärer invasiver Harnblasentumor in der Blasenspitze oder in der posterolateralen Wand, so ist die partielle Zystektomie eine weitere Alternative, die bei ausgewählten Patienten eine gute Prognose bietet (44). Im Bereich der radiotherapeutischen Behandlung zeigte sich, dass die Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich der Rezidivrate und des Überlebens überlegen ist. Die Radiochemotherapie gilt in Kombination mit der TUR als alternative Möglichkeit bei Patienten, die aus medizinischer Sicht für eine Zystektomie ungeeignet sind oder diese ablehnen. Patienten, die sich einer blasenerhaltenden Therapie unterziehen, sollten durch regelmäßige endoskopische Kontrollen der Blase und der Urethra auf Rezidive untersucht werden (45).

1.1.6.2.3 Chemotherapeutische Verfahren beim MIBC

Trotz der radikalen Zystektomie entwickelt die Hälfte aller Patienten mit muskelinvasiven Urothelkarzinom Metastasen (46). Um die Überlebensrate zu steigern, wird seit 1980 die neoadjuvante Chemotherapie (NAC) zusätzlich zur radikalen Zystektomie eingesetzt (19). Ergebnisse einer Langzeitstudie zeigten, dass eine NAC in Kombination mit einer radikalen Zystektomie einen Überlebensvorteil von 5 % und eine Verringerung des Mortalitätsrisikos um 16 % in 10 Jahren gegenüber einer alleinigen Zystektomie erbrachte (47). In einer Metaanalyse, welche die Daten von 11 Studien zusammenfasst, wird eine absolute Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um 5 % und eines krankheitsfreien Überlebens um 9 % in 5 Jahren unter einer platin-basierten kombinierten Chemotherapie beschrieben (48). Heutzutage ist die auf Platin basierende kombinierte NAC die bevorzugte Therapie des MIBC (49). Patienten, die vor der radikalen Zystektomie keine NAC erhalten, aber ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten des Tumors haben, sollten bei guter physischer Konstitution eine adjuvante, auf Cisplatin basierende Chemotherapie erhalten. Durch die adjuvante Chemotherapie kann das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben gegenüber der alleinigen Zystektomie verbessert werden (50).

Das Chemotherapeutikum der ersten Wahl für Patienten mit einer normalen Nierenfunktion und einer guten alltäglichen Leistungsfähigkeit ist MVAC, eine Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin. Es steigert das

Gesamtüberleben, löst aber aufgrund der Toxizität einige schwere Nebenwirkungen im hämatologischen und gastrointestinalen System aus, wie Neutropenie, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen. Die klassische MVAC-Therapie wird in drei Zyklen im Abstand von 28 Tagen verabreicht (51). Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Urothelkarzinom werden die Chemotherapeutika Gemcitabine und Cisplatin (GC) aufgrund ihrer ähnlichen Wirksamkeit, aber geringeren Toxizität als MVAC bevorzugt. Im Therapieregime ist die Verabreichung von GC alle 28 Tage über 6 Zyklen vorgesehen (52). Eine Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) fand heraus, dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion

(GFR < 60 aber > 30 ml/min) und einer verminderten Leistungsfähigkeit (ECOG \geq 2) einen größeren Vorteil aus einer auf Carboplatin basierenden Chemotherapie zogen als aus einer Therapie mit Cisplatin. Die Therapie mit Carboplatin plus Gemcitabine stellte sich in dieser Patientengruppe als ebenso wirkungsvoll heraus wie die Therapie mit MVAC und zeigte außerdem bessere Ergebnisse bezüglich der Toxizität (53). Eine Möglichkeit der chemotherapeutischen Behandlung für Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind, ist die Monotherapie mit Gemcitabine. Diese zeichnet sich vor allem durch eine geringe Toxizität aus (54). Schreitet der Tumor trotz der First-Line-Therapie weiter fort, so kann versucht werden, die Tumorprogression durch Einsatz von Second-Line-Chemotherapeutika zu verringern. Ein in Europa zugelassenes Second-Line-Therapeutikum, Vinflunine, konnte im Vergleich zur Behandlung durch best supportive care (BSC) den Tumorrückgang und die Überlebenszeit steigern (55). Eine Alternative bei Versagen der First-Line-Therapie sind Immuntherapeutika. Pembrolizumab ist ein Checkpoint-Inhibitor am PD-1-Rezeptor (programmed cell death) und an dessen Liganden PD-L1. In aktuellen Studien konnte sowohl eine Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom unter einer neoadjuvanten Therapie mit Pembrolizumab beobachtet werden als auch bei Patienten, die für eine Therapie mit Cisplatin ungeeignet sind (56, 57).

1.1.7 Prognose

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist von mehreren Faktoren abhängig, dazu gehören u.a. Alter, Tumorstadium und Komorbidität. Vor allem das Alter spielt bei der Sterblichkeit nach Zystektomie eine bedeutende Rolle. Bei Patienten \geq 75 Jahren wurde eine 5-Jahres-Mortalität von ca. 58 % und bei Patienten < 75 Jahren von

ca. 46 % beschrieben (58). Das Tumorstadium ist ebenfalls ein entscheidender Faktor in Hinblick auf das Überleben des Patienten. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 und 10 Jahren betrug in einer Studie von Stein et al. für die gesamte Kohorte 68 % und 66 %, das Gesamtüberleben lag bei jeweils 60 % und 43 %. Die perioperative Sterblichkeit war 3 %. Betrachtet man das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumor- und Lymphknotenstatus in den Studien von Stein et al. und Madersbacher et al., so zeigte sich ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit organüberschreitenden Tumoren und bei positivem Lymphknotenstatus. Nach 5 Jahren Follow-up ergaben sich ein rezidivfreies Überleben von 73 – 85 % bei organbezogenen Tumoren mit negativem Lymphknotenstatus und ein Gesamtüberleben von 62 – 78 %. Im 10-Jahres-Follow-up lagen die Werte bei jeweils 82 % und 56 %. Beim organübergreifenden lymphknotennegativen Status zeigten sich nach 5 Jahren ca. 57 % Rezidivfreiheit und ein Gesamtüberleben von 49 – 55 %. Das 10-Jahres-Follow-up war mit 47 % und 27 % deutlich verringert im Vergleich zum dem bei organbezogenen Tumoren. Lymphknotenpositive Patienten wiesen eine eingeschränkte Rezidivfreiheit von ca. 34 % nach 5 und 10 Jahren auf. Das Gesamtüberleben betrug jeweils 26 – 31 % und 23 % (59, 60).

Hinsichtlich der Rezidivlokalisationen ergaben sich bei beiden Patientenkollektiven vergleichbare Werte. Circa ein Drittel der Patienten entwickelten ein Rezidiv, davon wurden 86 % in den ersten drei Jahren auffällig. Die meisten lokalen und systemischen Rezidive ereignen sich zwischen 12 und 18 Monaten nach Behandlung (60). Bei Lymphknoten positiven Tumoren entsteht zu 13 % ein lokales Rezidiv, zu 51 % treten Fernmetastasen auf. Lokale Rezidive sind bei organbeschränkten und organübergreifenden Tumoren deutlich seltener (3 % und 11 %) als Fernmetastasen (25 % und 37 %) (59). Die Hauptmanifestationsorte der Fernmetastasen sind Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen. Das lokale Rezidiv geht mit einer schlechten Prognose einher. Trotz Chemotherapie, Strahlentherapie und operativer Versorgung besteht eine mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose von 6 bis 12 Monaten. Risikofaktoren für lokale Rezidive und Fernmetastasen stellen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, positive Lymphknoten und ein befallenes Weichteilgewebe dar (61).

Nach einer Zystektomie kommt es in ca. 65 % der Fälle zu mindestens einer Komplikation in 90 Tagen (62, 63). Schwere Komplikationen treten dabei in ca. 17 % der Fälle auf und sind vermehrt bei kardiovaskulären Vorerkrankungen zu beobachten. Stein et

al. beschrieben eine Frühkomplikationsrate von 28 %. Dabei war kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit Anlage einer kontinenten oder inkontinenten Harnableitungsform zu erkennen. Die meisten Komplikationen sind zu 30 % infektiösen Ursprungs (Fieber, Sepsis), darauf folgen gastrointestinale (26 %; Ileus), wund-assoziierte (21 %; Anastomoseninsuffizienz, Wundheilungsstörung) und urogenitale Komplikationen (15 %; Infektionen des Harntrakts, Hydronephrosen, Urinextravasationen) (60, 63). Eine Verbesserung des Outcomes, vor allem älterer Patienten, zeigt sich bei Krankenhäusern mit einer höheren Operationszahl und bei Operation durch einen erfahrenen Chirurgen (62). Allgemein ist bei älteren Patienten mit einer höheren Komplikationsrate zu rechnen als bei jüngeren (64). Das biologische Alter ist hinsichtlich des Patientenoutcomes wichtiger als das chronologische Alter. Bezüglich der Lebenserwartung hat Komorbidität eine höhere Aussagekraft als das Patientenalter (19, 65).

1.1.8 Nachsorge

Aufgrund der hohen Rezidivrate ist, nach abgeschlossener Behandlung eines MIBC, die Tumornachsorge ein wichtiger Bestandteil. Die Art der Überwachung ist abhängig von der vorherigen Behandlungsmethode. Bei Behandlung mit einer radikalen Zystektomie werden alle drei Monate im ersten, alle sechs Monate im zweiten und dritten Jahr und anschließend jährliche Untersuchungen bis zum fünften Jahr durchgeführt. Ab dem fünften Jahr erfolgen die Kontrollen nach dem klinischen Befinden des Patienten. Die Tumornachsorge beinhaltet zum Beispiel eine Urinzytologie, Leber- und Nierenfunktionstests und Elektrolytkontrollen. Computertomographische Bildgebungen von Thorax, Abdomen und Becken werden alle sechs Monate innerhalb der ersten drei Jahre, dann jährlich bis zum fünften postoperativen Jahr veranlasst. Bei blasenerhaltender Therapie muss eine strenge endoskopische Nachsorge der Blase und der Urethra erfolgen. Bei Versagen der blasenerhaltenden Therapie ist eine radikale Zystektomie indiziert (19).

Da in den ersten 5 Jahren nach radikaler Zystektomie 45 % und nach 15 Jahren 54 % der Patienten Komplikationen aufgrund des Harnableitungssystems entwickeln, sollte neben der onkologischen Nachsorge eine funktionelle Überprüfung des Harnableitungssystems durchgeführt werden. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Vitamin B12-Mangel, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, Harnwegsinfekte, Urolithiasis, Stenosen der ureterointestinalen Anastomose,

Stomakomplikationen bei Ileum Conduit, Kontinenzprobleme bei Neoblase und schlechte Entleerungsfunktion (66).

Je nach Risikograd des Patienten wird über die Art und Häufigkeit der Nachsorge beim NMIBC entschieden. Ziel ist die rechtzeitige Erkennung von Rezidiven und Tumorprogression im Urogenitaltrakt (Nierenbecken, Ureteren, Urthra und Blase). Das Standardverfahren der Nachsorge ist die Zystoskopie. Das International Bladder Cancer Network erstellte ein Schema zur Nachsorge basierend auf dem Rezidivrisiko. Patienten mit low-risk Tumor erhalten eine jährliche Zystoskopie, Patienten mit high-risk Tumor werden alle 3 Monate über 2 Jahre, dann über weitere 2 Jahre alle 6 Monate zystoskopierte. Dazu können zusätzliche Urinzytologien und jährliche Bildgebungen des oberen Harntrakts erfolgen (67).

1.2 Frailty

Frailty oder Gebrechlichkeit wird von vielen Geriatern als biologisches Syndrom definiert. Dieses resultiert aus einer erhöhten Anfälligkeit für ungünstige Auswirkungen des physiologischen Alterungsprozess, woraus sich der Verlust an körperlichen und geistigen Reserven, Alltagskompetenzen und Adaptationsfähigkeiten ableitet (68). Ältere Gebrechliche können sich weniger gut an exogene Stressoren wie Trauma oder schwere Erkrankung anpassen. Diese gesteigerte Anfälligkeit führt zu einem erhöhten Risiko für ungünstige Auswirkungen einer Erkrankung, darunter Verlaufskomplikationen, Stürze, Hospitalisierung, Behinderung und Tod. Frailty im Alter wird häufig erst nach ungünstigem Ausgang anderer geriatrischer Syndrome z.B. Stürze, Frakturen, Delirium und Inkontinenz festgestellt (69).

Bisher gibt es noch keine einheitliche Definition der Frailty. Die Frailty-Erhebung gilt als gutes Instrument, Überleben, Pflegebedürftigkeit und Mobilität älterer Menschen zu beurteilen (68).

1.2.1 Pathophysiologie

Die Entstehung der Frailty geht mit Dysregulationen im Immunsystem, im endokrinen System und in der Stressbewältigung einher. Grundlegend hierfür sind molekulare Veränderungen, die mit Alter, Genetik und spezifischen Krankheitsstadien zusammenhängen und zu physiologischer Beeinträchtigung und Gebrechlichkeit führen (70).

Ein Schlüsselfaktor der Pathophysiologie ist die Sarkopenie, die eng mit den altersabhängigen Veränderungen und hormonellen Störungen verbunden ist. Die Sarkopenie

ist ein altersabhängiger Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft. Einflussnehmende Faktoren sind hierbei Veränderungen in α -Motoneuronen und Typ-II-Muskelfasern, Muskelatrophie, Verringerung der körperlichen Aktivität und Dysregulationen im endokrinen System und Immunsystem (71, 72).

Einige altersabhängige hormonelle Veränderungen konnten mit der Entstehung von Frailty in Verbindung gebracht werden. Die Abnahme von Wachstumshormonen und Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ist mit einer verminderten Proteinsynthese und einer daraus resultierenden Kraftminderung und nachlassenden Mobilität assoziiert. Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) spielt eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Muskelmasse und verhindert indirekt die Aktivierung inflammatorischer Prozesse (72–74). Gesteigerte Kortisollevel, verminderte Sexualhormonspiegel und Vitamin-D-Mangel können ebenfalls zur Entstehung von Gebrechlichkeit beitragen (71).

Immunsystem und Entzündungsmarker korrelieren stark mit der Frailty. Bei gebrechlichen Menschen sind sowohl die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) als auch Leukozyten- und Monozytenzahl gesteigert. IL-6 als Transkriptionsfaktor und Signalhormon hat ungünstige Auswirkungen auf Skelettmuskulatur, Appetit, Funktion des erworbenen Immunsystems sowie Kognition und führt zu Anämie (75–77). Außerdem beeinflusst die Aktivierung des Immunsystems die Gerinnungskaskade, was sich im Zusammenhang zwischen Frailty und Gerinnungsfaktoren wie Faktor VIII, Fibrinogen und D-Dimeren abzeichnet (78).

Dysregulationen zeigen sich bei gebrechlichen Patienten auch im autonomen Nervensystem, in altersabhängigen Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und der Mitochondrien, welche sich wiederum begünstigend auf Sarkopenie und Entzündung auswirken (79, 80).

1.2.2 Epidemiologie und Prognose

Viele epidemiologische Studien zur Untersuchung der Frailty wurden bisher mit verschiedenen Messinstrumenten durchgeführt. Die Schwankungen in der Prävalenz sind stark abhängig von der Untersuchungsform und der Studienpopulation. In den USA zeigten verschiedene Studien eine Prävalenz von 4 bis 16 % bei Frauen und Männern im Alter von 65 Jahren oder älter und 43 % bei älteren Patienten mit Tumorleiden (81). Die Prefrailty ist die Vorstufe der Frailty, deren Prävalenz zwischen 28 und 44 % liegt. Es konnte gezeigt werden, dass die Einstufung der Frailty über ausschließlich körperliche Kriterien eine Prävalenz von 9,9 % aufwies, während eine zusätzliche Bewertung

psychosozialer Aspekte zu einer Prävalenz von 13,6 % führte (82). Risikofaktoren für die Entwicklung der Frailty sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, weibliches Geschlecht, Multimorbidität, Sarkopenie, Rauchen, postmenopausale Hormontherapie, Ethnie, Ledigkeit, Depression oder antidepressive Medikation und geistige Behinderung (71, 83–86). Letzteres gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von Frailty, umgekehrt aber geht Frailty mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der kognitiven Leistungsabnahme und leichter geistiger Behinderung im Alter einher (87).

Frailty ist ein ungünstiges geriatrisches Syndrom, das mit einer verringerten Überlebenszeit einhergeht. Das Risiko für Frailty ist abhängig von der Definition der Frailty und der Population. Die Mortalität steigt entlang der Einteilung in robust, prefrail und frail. In einer prospektiven Studie über 4,6 Jahre mit 6000 männlichen Heimbewohnern im Alter von 65 Jahren und älter bewahrheiteten sich bei 54,4 % der anfangs als robust eingestuften Probanden die anfängliche Einschätzung, 25,3 % wurden prefrail und 1,6 % frail. Von den anfangs als frail eingestuften Männern blieben 24,2 % frail und 37,1 % starben. Die Mortalität bei Einstufung als frail erwies sich als doppelt so hoch im Vergleich zur Einstufung als robust (84). Als häufige Komplikationen der Frailty gelten Hüftfrakturen, Behinderung und Hospitalisierung (83). Außerdem geht Frailty mit einem schlechteren Outcome bei Nierentransplantation, allgemeinchirurgischen und kardiochirurgischen Eingriffen einher (88–90).

1.2.3 Die Einstufung der Frailty

Zur Identifizierung gebrechlicher Patienten wurden unterschiedliche Untersuchungsparameter entwickelt. Die am häufigsten verwendeten Screening-Methoden für Frailty umfassen die körperliche Funktionsfähigkeit, die Schrittgeschwindigkeit und die Kognition (91). Die Mehrheit der entwickelten Frailty-Screening-Tests basieren entweder auf dem Konzept der physischen bzw. phänotypischen Frailty oder auf der Akkumulierung von Defiziten bzw. Index-Frailty (92).

Der phänotypische Ansatz geht davon aus, dass Frailty ein Syndrom aus Schwäche, Verlangsamung und Gewichtsverlust ist, das sich aus einer veränderten Stressbewältigung und altersbedingten molekularen Änderungen entwickelt und ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität mit sich bringt. Die Screening-Methoden beinhalten die Erhebungen von Kraft, Mobilität, Gewichtsverlust und Erschöpfung, welche operationalisiert und damit vergleichbar gemacht werden. Die am häufigsten verwendete

Screening-Methode ist der Physical Frailty Phenotype (Fried oder auch Hopkins Frailty Phenotype, FRP) (93). Dieser Test wurde im Rahmen der Cardiovascular Health Study (CHS) entwickelt, indem die Schwächezunahme und die Aktivitätsabnahme bei Patienten ≥ 65 Jahre mit erhöhtem Risiko für ein schlechtes Outcome beobachtet wurden. Der Phenotype nach Fried beinhaltet:

- Gewichtsverlust (≥ 5 % des Körpergewichts im letzten Jahr)
- Erschöpfung (Bejahung von Fragen nach vermehrter Anstrengung bei Aktivität)
- Schwäche (verminderte Handkraft)
- Verminderte Schrittgeschwindigkeit ($> 6 - 7$ Sekunden für 15 Fuß (ca. 4,57 m))
- Verminderte körperliche Aktivität (Energieverbrauch pro Woche: Männer < 383 kcal, Frauen < 270 kcal)

Erfüllt ein Patient drei oder mehr der fünf Kriterien, gilt er als frail, bei ein bis zwei Punkten als prefrail (68). Nachteile des FRP sind die Vernachlässigung der Faktoren geistige Leistungsfähigkeit, soziales Umfeld, Depression und Ernährung. Vor allem diagnostizierte kognitive Einschränkungen unterstützen den Vorhersagewert, da hierdurch mehr Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) auftreten (94). Dieses Problem kann durch Ergänzung mittels geeigneter Tests (z.B. Groningen Frailty Indicator (GFI)) behoben werden (71).

Der Frailty-Index ist ein multidimensionales Konstrukt und beschreibt Frailty als Akkumulation von körperlicher und seelischer Krankheit, Behinderung und risikobehafteten sozialen Faktoren. In diesem Screening werden 20 oder mehr Fragen zu medizinischen, physiologischen, kognitiven und sozialen Faktoren zur Bewertung des Frailty-Status herangezogen. Je höher die Anzahl der Defizite ist, desto höher ist der Frailty-Score (95).

Der Frailty Phenotype und der Frailty Index sind gleichwertige Vorhersageparameter und die zwei meistverbreiteten Messungen in der Frailty-Erhebung (96). Das aktuelle Problem liegt darin, dass die verschiedenen Messmethoden nicht zu vereinheitlichten sind und somit keine Vergleichbarkeit vorliegt (71).

1.2.4 Prävention

Da die Frailty Invalidität nach sich zieht und sie einen bedeutenden prädiktiven Vorhersagewert hinsichtlich der Funktionsfähigkeit eines Menschen und der Mortalität darstellt, ist es in einer alternden Gesellschaft wichtig, diese abschätzen zu können (97). Nach einer Schätzung seien 3 – 5 % der Tode älterer Menschen durch Erkennen und Prävention der Frailty vermeidbar (97, 98). Frailty ist ein dynamischer Prozess, der im zeitlichen Verlauf Übergänge zwischen den verschiedenen Frailty-Stufen (robust/nicht-frail, prefrail, frail s.u.) aufweisen kann. Allgemein ist eine Verschlechterung der Stufe häufiger als eine Verbesserung, dabei tritt ein Wechsel öfter zwischen den unteren Stufen auf. Der Übergang von frail auf nicht-frail wird nur selten erreicht. Durch präventive Maßnahmen ist es zum Teil möglich, den Zustand älterer Menschen gezielt zu beeinflussen (99). Interventionsstudien konnten durch körperliches Training positive Erfolge bei der Steigerung der körperlichen Aktivität und bei der Verlangsamung des funktionellen Abbaus, auch bei den gebrechlichsten Patienten, verzeichnen. Nahrungsergänzung ohne zusätzliches körperliches Training hat keine positiven Auswirkungen auf Muskelkraft und physische Frailty (100, 101). Eine Vitamin-D-Substitution kann Frailty indirekt durch Stärkung der Muskulatur und Vorbeugung von Stürzen und Frakturen beeinflussen (102). Hormonelle Interventionen mit Testosteron und Wachstumshormonen erzielten keine positiven Effekte.

Es ist von großer Bedeutung, Intervention an die individuellen Bedürfnisse und das Frailty-Stadium des Patienten anzupassen. Bei den gebrechlichsten Patienten ist eine palliative Mitbetreuung empfohlen.

Ein großes Anliegen der Frailty-Forschung ist es, die Frailty-Definition und Messung zu optimieren und zu vereinheitlichen und für die klinische Praxis einsetzbar zu machen. In Kombination mit einem geeigneten Biomarker könnte so eine gute Früherkennung und rechtzeitige Prävention bewirkt werden (71).

1.3 Ziel der Arbeit

Die Standardbehandlung beim muskelinvasiven und beim instillationsrefraktären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase ist die radikale Zystektomie mit Harnableitung. Dieser Eingriff geht allerdings mit einer hohen perioperativen Mortalität und einer hohen Komplikationsrate einher (103, 104). Da das Urothelkarzinom eine Erkrankung des Alters ist und die radikale Zystektomie vor allem bei Patienten um das 70. Lebensjahr durchgeführt wird, stellt sich die Frage, inwiefern die schlechte

Prognose mit der Gebrechlichkeit (Frailty) in dieser Patientengruppe in Zusammenhang steht (1). In anderen Studien zeigte sich die Erhebung von Gebrechlichkeitskriterien als erfolgreiches Mittel, um das postoperative Outcome einzuschätzen (88, 105, 106). In dieser Studie werden zur Evaluation der Patientengebrechlichkeit, im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie, in der Literatur häufig verwendete Frailty-Parameter erhoben und in Anlehnung an den Frailty Phenotype nach Fried et al. in einem modifizierten Frailty-Modell zusammengefasst (68). Die Faktoren Immobilität und Gangunsicherheit werden über den Timed-up-and-go-Test (TUG) und den Tandemstand, der Verlust der Körperkraft über eine Handkraftmessung erhoben. Gewichtsverlust und subjektive Erschöpfung werden durch den Groningen Frailty Indicator (GFI) abgedeckt. Eine niedrige körperliche Aktivität wird durch den Barthel-Index und durch eine Sarkopenie-Messung evaluiert, da diese eine wichtige Rolle in der Entstehung der Frailty spielt und mit der Überlebensrate nach einer radikalen Zystektomie assoziiert ist (107). Zusätzlich werden vier verschiedene Komorbiditätsindizes hinzugezogen, die wichtige Vorhersageparameter für das postoperative Outcome nach radikaler Zystektomie darstellen (108). Diese Operationalisierung der Frailty ermöglicht die Überprüfung auf Zusammenhänge mit dem Gesamtüberleben und dem krebspezifischen Überleben nach radikaler Zystektomie.

Ein geeignetes präoperatives Assessment der Frailty-Kriterien kann gefährdete Patienten detektieren und zu einer besseren Vorbereitung und Beratung des Patienten hinsichtlich des Eingriffs führen. Dadurch könnten Komplikations- und Mortalitätsrisiko verringert werden.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Basis dieser prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie bildeten 44 Patienten, die sich im Zeitraum Februar 2015 bis März 2016 einer radikalen Zystektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase im Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg unterzogen und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Um an der Studie teilzunehmen, wurde die Indikation zur radikalen Zystektomie mit Harnableitung aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase, eine erfolgte Aufklärung zur Studie und das Vorliegen einer Einwilligungserklärung vorausgesetzt. Der Ausschluss aus der Studie erfolgte bei fehlender Einwilligungserklärung, eingeschränkter mentaler, sprachlicher oder körperlicher Fähigkeit oder Paraplegie. Es wurden beide Geschlechter in die Studie einbezogen.

2.2 Datenmaterial

Die Sammlung des Datenmaterials der Studie setzte sich aus vier verschiedenen Phasen zusammen:

- Präoperative Daten (Evaluation bei Patientenaufnahme)
- Daten der Frailty-Messung (Erhebung vor der Operation)
- Intraoperative Daten (Operationsprotokoll)
- Follow-up-Daten (Telefonische Erhebung)

2.2.1 Präoperative Daten

Die Erhebung der präoperativen Daten erfolgte im Rahmen der stationären Patientenaufnahme zur Durchführung der radikalen Zystektomie. Zu den evaluierten präoperativen Daten gehörten zum einen die allgemeinen Parameter Geschlecht, Größe, Gewicht und Komorbiditäten der Patienten, zum anderen die krankheitsspezifischen Parameter (Tumorstadium nach TNM-Klassifikation) und Serumalbuminwert zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Die Komorbiditäten wurden in die Gruppen renale, pulmonale, kardiovaskuläre, endokrinologische, maligne und neurologische Vorerkrankungen unterteilt.

2.2.2 Daten der Frailty-Erhebung und Methode der Frailty-Einteilung

Die Durchführung des Frailty-Assessments fand in der präoperativen Woche im Rahmen der ambulanten Vorstellung des Patienten oder am Vortag der Operation statt.

Der Evaluation ging jeweils eine Patientenaufklärung durch einen Arzt voraus, der die Patienten auf ihre Eignung anhand der vorgegebenen Kriterien prüfte. Die Einverständniserklärung der Patienten wurde schriftlich festgehalten. Die Frailty-Erhebung setzte sich aus vier nicht-invasiven Tests, zwei Fragebögen und der Einteilung der Patienten in Komorbiditätsindizes zusammen.

Die erhobenen Parameter wurden in Anlehnung an den Frailty Phenotype nach Fried et al. (FRP) ausgewählt und analog zu den dort beschriebenen fünf Punkten zur Bildung eines modifizierten Frailty-Modells herangezogen (68). In Tabelle 3 sind die Punkte des FRP und die des modifizierten Frailty-Modells gegenübergestellt.

Tabelle 3: Vergleich des Frailty Phenotypes nach Fried et al. und des modifizierten Frailty-Modells (68)

	Frailty Phenotype nach Fried et al.	Modifiziertes Frailty-Modell
Schwäche	Handkraftstärke der dominanten Hand (gewichtet nach Geschlecht und BMI) 1 Punkt	Handkraftmessung (analog zu Fried et al.) 1 Punkt
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust	Verlust von $\geq 5\%$ des Körpergewichtes im vergangenen Jahr 1 Punkt	Groningen Frailty Indicator (GFI) 1 Punkt
Subjektive Erschöpfung	Bejahung von 2 Fragen der CES-D7-Skala nach vermehrter Anstrengung bei Aktivität 1 Punkt	
Langsame Gehgeschwindigkeit	$> 6 - 7$ s für 15 Fuß 1 Punkt	Tandem + TUG $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ Punkt
Niedrige körperliche Aktivität	Energieverbrauch pro Woche: Männer < 383 kcal, Frauen < 270 kcal 1 Punkt	Sarkopeniemessung + Barthel-Index $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ Punkte
Komorbiditäten		Komorbiditäten-Score aus ASA, CCI, ECOG, ACE-27 1 Punkt
Punkteverteilung	Nicht-frail: 0 Punkte Prefrail: $> 0 - 2$ Punkte Frail: $> 2 - 5$ Punkte	Nicht-frail: 0 Punkte Prefrail: $> 0 - 2$ Punkte Frail: $> 2 - 5$ Punkte

Der Punkt Schwäche wurde entsprechend dem Vorgehen in der Studie von Fried et al. durch eine Handkraftmessung ermittelt. Diese ist ein Performancetest zur Bestimmung der Handkraft und wird in einigen Studien zur Messung der Frailty verwendet, da sie ein guter Prädiktor hinsichtlich Mortalität bei alten Menschen und Menschen mittleren Alters ist (109, 110). Die Handkraft wurde auf beiden Seiten durch Drücken eines hydraulischen Handdynamometers (JAMAR® Hand Dynamometer) erfasst. Die Interpretation des höchsten Wertes erfolgte in Korrelation zu Geschlecht und Body Mass Index (BMI) nach einer Einteilung aus der Studie von Fried et al. (siehe Tabelle 4) und wurde bei Unterschreiten des Cut-off-Wertes ebenfalls mit einem Punkt gewertet (vgl. Tabelle 4) (68).

Tabelle 4: Einteilung der Handkraft (68)

BMI (in kg/m ²)	Handkraft-Cut-off-Wert für Frailty (in kg)	BMI (in kg/m ²)	Handkraft-Cut-off-Wert für Frailty (in kg)
Männer		Frauen	
≤ 24	≤ 29	≤ 23	≤ 17
24,1 – 26	≤ 30	23,1 – 26	≤ 17,3
26,1 – 28	≤ 30	26,1 – 29	≤ 18
> 28	≤ 32	> 29	≤ 21

Durch die Anwendung des Groningen Frailty Indicator (GFI) im modifizierten Frailty-Modell konnten, zusätzlich zu den Punkten unbeabsichtigter Gewichtsverlust und subjektiv empfundene Schwäche, die im FRP vernachlässigten Faktoren kognitive Einschränkung, soziales Umfeld und Depression eingeschlossen werden (71, 94). Der GFI ist ein einfach zu administrierender Fragebogen und dient der Selbstbeurteilung des Patienten. Anhand von 15 Fragen wird der Verlust von Ressourcen und Funktionen in vier verschiedenen Bereichen abgebildet (physisch, psychisch, sozial und kognitiv), um zu versuchen, dem multidimensionalen Aspekt der Gebrechlichkeit gerecht zu werden. Der Score reicht von 0 bis 15, wobei mit steigender Punktezahl eine zunehmende Funktionseinschränkung des Patienten in oben genannten Bereichen zu erwarten ist. Ab einem Cut-off-Wert von ≥ 4 Punkten ist der GFI mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden und wird deshalb im modifizierten Frailty-Modell mit einem Punkt bewertet (111, 112).

Der vierte Punkt des FRP behandelt die langsame Gehgeschwindigkeit. In Anlehnung an den FRP wurde im modifizierten Frailty-Modell ein Timed-up-and-go-Test (TUG) (engl.: Zeitdauer für Aufstehen und Gehen) und zusätzlich ein Tandemstand angewendet. Der TUG ist ein einfacher Mobilitätstest zur Beurteilung des physischen Zustandes, des Körpergleichgewichts und der daraus resultierenden Sturzgefahr. Die Vorteile des Tests ergeben sich aus der einfachen Durchführbarkeit ohne erforderliche Hilfsmittel. Zur Durchführung setzte sich der Patient auf einen Stuhl. Es wurde die Zeit gestoppt, die der Patient zum Aufstehen, Zurücklegen einer Gehstrecke von 3 Metern, Umkehren und Hinsetzen benötigte. Hilfsmittel, wie eine Gehstütze, durften verwendet werden. Die handgestoppte Zeit wurde dokumentiert und zur Interpretation in zwei Bereiche aufgeteilt: uneingeschränkte Alltagsmobilität bei < 10 Sekunden und Verdacht auf Frailty bei > 10 Sekunden, was mit einem halben Punkt gewertet wurde (113, 114). Da Gleichgewichtsstörungen einen negativen Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen haben und sich deren Messung zur Abschätzung der Standsicherheit und somit auch der Sturzneigung vor allem bei älteren Patienten eignet (115), wurde der Tandemstand in das modifizierte Frailty-Modell mit aufgenommen und analog zum TUG mit einem halben Punkt gewertet. Beim Tandemstand stellte der Patient beide Füße in einer Linie hintereinander, wobei die Spitze des hinteren Fußes die Ferse des vorderen berührte. Diese Position sollte für mindestens 10 Sekunden eingenommen werden. Die Arme sollten locker hängen und die Augen waren geöffnet. Jedes Umsetzen der Beine oder Abstützen mit den Händen beendete den Versuch. Insgesamt waren drei Versuche erlaubt, wovon der Beste gewertet wurde. Die Einteilung erfolgte in uneingeschränkte Alltagsmobilität bei > 10 Sekunden und Verdacht auf Frailty bei < 10 Sekunden (Vgl. (116)).

Fried et al. verwendeten in ihrer Studie Angaben von verbrauchten Kilokalorien (kcal), um eine niedrige körperliche Aktivität zu operationalisieren (68). Hier wurde stattdessen eine Quantifizierung der Muskelmasse sowie die Erhebung des Barthel-Index zur systematischen Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen und Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL) durchgeführt. Bei beiden Tests wurde das Über- bzw. Unterschreiten des Cut-offs mit jeweils einem halben Punkt gewertet.

Die Quantifizierung der Muskelmasse dient der Bestimmung der Sarkopenie. Eine geringe Muskelmasse erhöht das Risiko für Mortalität, Morbidität, Krankenhausaufenthalte und schlechtes postoperatives Outcome (117). Die Messung der

Skelettmuskelmasse wurde anhand einer präoperativen CT-Untersuchung durchgeführt, welche im Rahmen des Tumorstaging statt fand. Durch das Programm OsiriX DICOM Viewer wurde die Muskelmasse von zwei transversalen Schnittbildern auf Höhe des dritten Lendenwirbels gemessen und der Mittelwert dieser beiden Schnittbilder berechnet. Voraussetzung war die Sichtbarkeit beider Processi transversi der jeweiligen Schnittbilder. In der 2D-Segmentierung wurden die Muskelanteile/Regions of Interest (ROI) rot angefärbt und bei Bedarf mittels Pinsel-Werkzeug manuell korrigiert.

In Abbildung 4 sind zwei transversale Schnittbilder eines männlichen Patienten abgebildet, wobei die rechte Aufnahme eine Rotfärbung der ROI aufzeigt. Zu den für die Messung relevanten Muskelanteilen wurden der M. rectus abdominis, die Mm. abdominales (lateralis und obliquus), der M. psoas major und die paraspinale Muskulatur (M. quadratus lumborum und M. erector spinae) gezählt. Die Hounsfield Skala lag zwischen -30 und +150 HU. Die Angabe der Muskelmasse erfolgte in m^2 . Der Skeletal Muscle Index (SMI) wurde für die Patientengröße stratifiziert und in m^2/cm^2 angegeben. Das Vorliegen einer Sarkopenie wurde anhand der BMI-spezifischen Cut-off-Punkte der Klassifikation von Martin et al. überprüft. Diese liegen für Männer mit einem $BMI \geq 25 m^2/kg$ bei einem SMI von $< 53 cm^2/m^2$, für Männer mit einem $BMI < 25 m^2/kg$ bei einem SMI von $< 42 cm^2/m^2$ und für Frauen bei einem SMI von $< 41 cm^2/m^2$ (118).

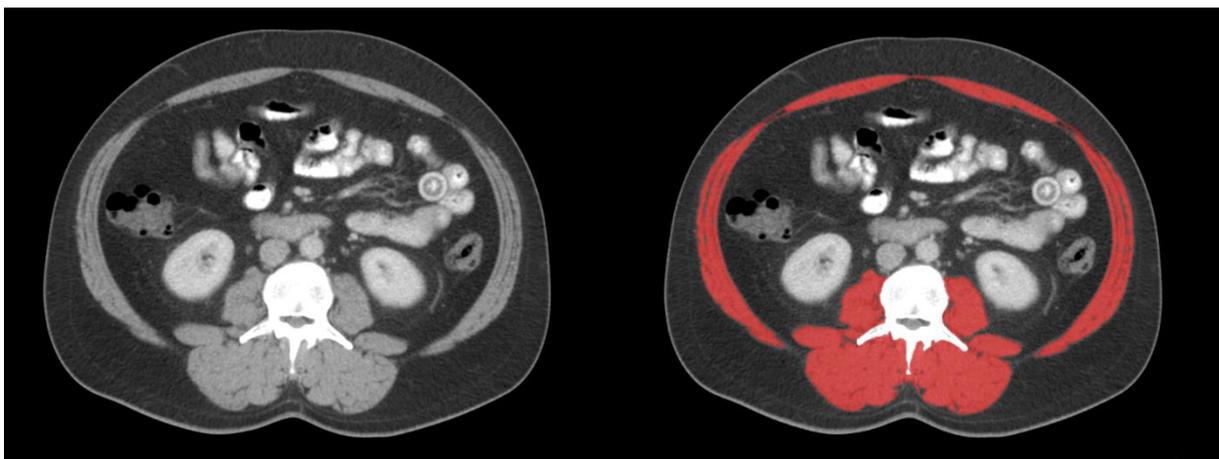


Abbildung 4: CT-Schnittbilder eines männlichen Patienten mit Anfärbung der Skelettmuskelmasse

Beim Barthel-Index werden 10 unterschiedliche Tätigkeitsbereiche (Essen, Baden, Körperpflege, An- und Auskleiden, Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Bett- bzw. Stuhltransfer, Mobilität, Treppensteigen) erfragt und mit Punkten bewertet.

Der maximale Score von 100 Punkten gibt an, dass der Patient in der Lage ist, alle aufgeführten Aktivitäten selbstständig und ohne fremde Hilfe durchzuführen (119). Da Werte unter 100 Punkten mit einer Erhöhung der Gebrechlichkeit und der Mortalität einhergehen, wurde in dieser Studie ein Cut-off-Wert < 100 Punkte zur Beurteilung der Frailty angenommen (120, 121).

Da der GFI im modifizierten Frailty-Modell zwei Punkte des FRP abdeckt, wurde dieses Modell um vier verschiedenen Komorbiditätsindizes ergänzt, die alle zur Prädiktion der postoperativen Mortalität nach radikaler Zystektomie geeignet sind (108). Wurde der Cut-off-Wert in einem der vier Komorbiditätsindizes überschritten, so galt der Patient als gefährdet, was im modifizierten Frailty-Modell mit einem Punkt gewertet wurde.

Der American Society of Anaesthesiologists (ASA)-Score ist der älteste Score zur Beurteilung des perioperativen Risikos. Die Patienten wurden dabei ihrem Zustand entsprechend in eine von sechs verschiedenen Kategorien eingeteilt (122).

- Kategorie 1: gesunder Patient
- Kategorie 2: mäßige systemische Erkrankung ohne weitere Einschränkungen
- Kategorie 3: schwere systemische Erkrankung mit Einschränkungen
- Kategorie 4: lebensbedrohliche Erkrankung
- Kategorie 5: Notfälle, die sonst Kategorie 1 oder 2 entsprechen
- Kategorie 6: Notfälle, die sonst Kategorie 3 oder 4 entsprechen

Patienten in den Kategorien 3 – 6 fielen in die Risikogruppe für Frailty, da in diesen Kategorien eine höhere Mortalität erwartet werden kann (108).

Der Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) dient der Einstufung der Komorbidität bei Krebspatienten. Er besteht aus insgesamt 27 spezifischen Krankheitsbildern, die in Organsysteme aufgeteilt sind und durch jeweils drei Schweregrade klassifiziert sind (Grad 1 = mild, Grad 2 = mäßig, Grad 3 = schwer). Die Einstufung erfolgt nach der Erkrankung mit dem höchsten Schweregrad. Bestehen zwei oder mehrere Komorbiditäten in verschiedenen Systemen mit Schweregrad 2, muss der dritte Schweregrad angegeben werden (123, 124). Der Cut-off-Wert wurde nach der Literatur bei $> \text{Grad } 1$ festgelegt (108).

Zusammen mit dem ACE-27 hat der ASA-Score den besten Vorhersagewert bezüglich der postoperativen Mortalität nach radikaler Zystektomie, wobei der ASA-Score in der klinischen Praxis aufgrund seiner einfachen Handhabung zu bevorzugen ist (108).

Der Eastern Cooperative Onkology Group Performance Status (ECOG) ist eine Klassifikation zur Beurteilung des Zustandes von Krebspatienten auf einer Skala von 0 bis 5 (125).

- 0 = aktiv, keine Lebens Einschränkungen
- 1 = leichte körperliche Arbeit möglich
- 2 = Selbstversorgung, keine körperliche Arbeit möglich
- 3 = begrenzte Selbstversorgung, zu 50 % der Wachstunden an Stuhl oder Bett gebunden
- 4 = völlige Pflegebedürftigkeit, durchgehend an Stuhl oder Bett gebunden
- 5 = Tod

Da die Gebrechlichkeit ab einem ECOG Wert von > 1 zunimmt, wurde dieser als Cut-off-Wert für das Frailty-Risiko herangezogen (126).

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde 1987 zur Vorhersage des Langzeitüberlebens bei Patienten erstellt. Der Score besteht aus einer Liste von systemischen Erkrankungen, die jeweils mit Punkten bewertet sind (z.B.: Myokardinfarkt = 1 Punkt, Leukämie = 2 Punkte). Das Ergebnis erhält man aus der Summe der Punkte. Je höher das Resultat, desto höher ist die Mortalitätswahrscheinlichkeit (127). Wird für jede Lebensdekade ab 40 Jahren ein Punkt dazu gerechnet, so erhält man den Age-adjusted Charlson-Comorbidity-Index (ACCI) (128). Der CCI wurde für diese Studie bei > 2 Punkten dichotomisiert (108) und als Cut-off für das Frailty-Risiko verwendet.

2.2.3 Intraoperative Daten und Follow-up

Zu den intraoperativen Daten gehörten Operationsdatum, Alter des Patienten bei Operation, Operationszeit in Minuten, Art der Harnableitung, Durchführung einer Lymphadenektomie und der Blutverlust in Milliliter. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation des pathohistologischen Befundes des entnommenen Tumorgewebes nach der TNM-Klassifikation.

Die Follow-up-Daten wurden ab einem Jahr nach der Operation erfasst. Dazu fand die telefonische Befragung der Patienten statt. Bei bereits verstorbenen Patienten wurden

Angehörige oder die betreuenden Ärzte kontaktiert. Es wurden sowohl die tumorspezifischen Daten, Durchführung einer Radio- und/oder Chemotherapie mit Verabreichungszeitraum, Rezidivart und Rezidivdatum als auch die mortalitätsspezifischen Parameter Overall Survival (OS), krebsspezifisches Überleben (CSS), Todesdatum und die 1-Jahres-Mortalität erfasst.

2.3 Erhebung der Statistik

Zur Dokumentation der Daten wurde das Programm Microsoft Excel verwendet. Nach abgeschlossener Datensammlung folgte die Importierung des gesammelten pseudonymisierten Datenmaterials in das Statistikprogramm SPSS für Windows Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden Medianwerte sowie absolute und relative Verteilung ermittelt. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mediane mit Interquartilen (interquartile ranges; IQRs) dargestellt. Die Überlebenskurven nach der radikalen Zystektomie wurden anhand der Kaplan-Meier Methode aufgezeichnet. Um die Überlebenskurven zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test angewandt.

Zur Überlebenszeitanalyse kam die Cox-Regression zur Anwendung. Hazard Ratios (HRs) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden anhand univariabler und multivariabler Cox-Regressionsanalysen berechnet. Durch die univariablen Analysen wurden klinisch relevante Parameter auf ihre Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens überprüft. Signifikante Vorhersagewerte ($p \leq 0,05$) aus den univariaten Analysen wurden in eine multivariable Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen sowie das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Patientenkriterien

Das Patientenkollektiv umfasste 44 Patienten, die sich im Zeitraum Februar 2015 bis März 2016 einer radikalen Zystektomie aufgrund eines Harnblasenkarzinoms im Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten. In Tabelle 5 sind alle Patientendaten und Untersuchungskriterien, die im Zuge der Studie erhoben wurden, aufgelistet.

Tabelle 5: Patientendaten und Untersuchungskriterien

Parameter	Gesamtkohorte (n = 44)
Medianes Alter (IQR), Jahre	70,5 (62,3 – 75,8)
Geschlecht	
Männlich	35 (79,5 %)
Weiblich	9 (20,5 %)
Klinischer Tumorstatus, cT	
Ta, T1	14 (31,8 %)
T2a, T2b	26 (59,1 %)
T4a, T4b	2 (4,5 %)
Tx	2 (4,5 %)
Klinisches Grading	
CIS	1 (2,3 %)
G1	1 (2,3 %)
G2	2 (4,5 %)
G3	36 (81,8 %)
Gx (nicht beurteilbar)	4 (9,1 %)
Metastasen	
M0/Mx	43 (97,7 %)
M1	1 (2,3 %)
Lymphknotenstatus	
N0/Nx	36 (81,8 %)
N+	8 (18,2 %)
Pathohistologischer Tumorstatus, pT (n = 43)	
T0, yT0	5 (11,6 %)
T1, Ta, yTa, yT1, CIS	11 (25,6 %)
T2a, T2b	9 (20,9 %)
T3a, T3b	14 (32,6 %)
T4a, T4b	4 (9,3 %)
Pathohistologisches Grading (n = 33)	
CIS	5 (15,2 %)
G2	4 (12,1 %)
G3	24 (72,7 %)
Pathohistologischer Lymphknotenstatus, pN (n = 40)	
N0	33 (82,5 %)
N+	7 (17,5 %)

Vorhandensein von Fernmetastasen (n = 43) M0 M1	43 (100 %) 0 (0 %)
Lymphgefäß- und Veneninvasion (LVI) (n = 43) L0V0 L1V0 oder L0V1 L1V1	34 (79,1 %) 5 (11,6 %) 4 (9,3 %)
Neoadjuvante Chemotherapie Ja Nein	5 (11,4 %) 39 (88,6 %)
Harnableitung Kontinent Inkontinent	14 (31,8 %) 30 (68,2 %)
Medianer Blutverlust (IQR), Milliliter (n = 39)	800 (500 – 1500)
Operationsdauer (IQR), Minuten	329,5 (271,5 – 394)
Komorbiditäten Kardiovaskulär Renal Endokrinologisch Pulmonal Maligne Neurologisch Sonstige	33 (75 %) 9 (20,5 %) 18 (40,9 %) 6 (13,6 %) 13 (29,5 %) 7 (15,9 %) 23 (52,3 %)
BMI (nach WHO in kg/m²) Untergewicht (< 18,5) Normalgewicht (< 25) Übergewicht (< 30) Adipositas I (< 35) Adipositas II (< 40) Adipositas III (≥ 40)	2 (4,5 %) 15 (34,1 %) 12 (27,3 %) 12 (27,3 %) 2 (4,5 %) 1 (2,3 %)
Albumin (n = 37) Normwertig (3500 – 5200 mg/dl) Erniedrigt (< 3500 mg/dl)	34 (91,9 %) 3 (8,1 %)
ASA-Score ASA1 } Kein Risiko ASA2 } ASA3 } Risiko ASA4 }	3 (6,8 %) 17 (38,6 %) 21 (47,7 %) 3 (6,8 %)
CCI 0 (kein Risiko) 1 – 6 (Risiko)	15 (34,1 %) 29 (65,9 %)
ACE-27 Grad 0 } Kein Risiko Grad 1 } Grad 2 } Grad 3 } Risiko	9 (20,45 %) 10 (22,73 %) 9 (20,45 %) 16 (36,4 %)

ECOG	
Grad 0 } kein Risiko	16 (36,4 %)
Grad 1 }	13 (29,5 %)
Grad 2 } Risiko	9 (20,5 %)
Grad 3 }	5 (11,4 %)
Grad 4 }	1 (2,3 %)
GFI (n = 43)	
0 – 3 (kein Risiko)	36 (83,7 %)
4 – 6 (Risiko)	7 (16,3 %)
Barthel-Index (n = 43)	
100 (kein Risiko)	33 (76,7 %)
< 100 (Risiko)	10 (23,3 %)
TUG (n = 41)	
< 10 s (nicht frail)	31 (75,6 %)
> 10 s (frail)	10 (24,4 %)
Tandem (n = 41)	
> 10 s (nicht frail)	31 (75,6 %)
< 10 s (frail)	10 (24,4 %)
Handkraft nach Fried et al. (n = 42)	
Nicht frail	35 (83,3 %)
Frail	7 (16,7 %)
Sarkopenie nach Martin et al. (n = 40)	
Nicht sarkopen	25 (62,5 %)
Sarkopen	15 (37,5 %)
Einteilung des modifizierten Frailty-Modells (n = 43)	
Nicht frail	10 (23,3 %)
Prefrail	22 (51,2 %)
Frail	11 (25,6 %)
Mediane Follow-Up-Zeit (IQR), Monate	13 (11 – 15,75)
Gesamtüberleben (OS)	
Lebt	30 (68,2 %)
Tot	14 (31,8 %)
Krebsspezifisches Überleben (CSS)	
Lebt oder nicht am Karzinom verstorben	37 (84,1 %)
Am Karzinom verstorben	7 (15,9 %)
90-Tage-Mortalität	
Lebt nach 90 Tagen	39 (88,6 %)
Tot nach 90 Tagen	5 (11,4 %)
1-Jahres-Mortalität	
Lebt nach einem Jahr	35 (79,5 %)
Tot nach einem Jahr	9 (20,5 %)
Medianes Überleben (IQR), Monaten	8 (0,5 – 11,5)
Adjuvante Therapie	
Keine	37 (84,1 %)
Radiotherapie	2 (4,5 %)
Chemotherapie	4 (9,1 %)
Beides	1 (2,3 %)
Rezidiv	
nein	34 (77,3 %)
ja	10 (22,7 %)

Rezidivlokalisierung	
Kein Rezidiv	34 (77,3 %)
Lokal	0
Systemisch	5 (11,4 %)
Beides	5 (11,4 %)
Mediane Zeit zwischen OP und Rezidiv (IQR), Monate	4,5 (2 – 12)
Mediane Zeit zwischen Rezidiv und Tod (IQR), Monate	2 (1 – 5)

Die Geschlechterverteilung im untersuchten Kollektiv zeigte einen fast viermal höheren Männer- als Frauenanteil (35 vs. 9). Das mediane Alter lag zum Zeitpunkt der Operation bei 70,5 Jahren (IQR 62,5 – 75,8).

Beim klinisch erhobenen Tumorstadium stellte das Stadium cT2 mit 59,1 % den Hauptanteil, gefolgt von den Stadien cTa und cT1 mit insgesamt 31,8 %. In der histologischen Differenzierung war in diesem Kollektiv das Stadium G3 mit 81,8 % vorherrschend. Im Zuge des Stagings wurden bei einem Patienten Fernmetastasen festgestellt und bei insgesamt 8 Patienten (18,2 %) zeigten sich auffällige Lymphknoten in der Bildgebung.

Bei der Bestimmung des pathologischen Tumorstatus trat das Stadium pT3 mit etwa einem Drittel am häufigsten auf, gefolgt von den Stadien pTa/pT1/CIS und pT2 (32,6 % vs. 25,6 % vs. 20,9 %). Das pathohistologische Grading wurde bei 33 von 44 Patienten durchgeführt, wovon die Mehrheit der Patienten Grad 3 (72,7 %) aufwies. Der pathohistologische Lymphknotenstatus zeigte sich bei 7 Patienten (17,5 %) positiv. Von den 43 beurteilten Patienten war keiner zum Zeitpunkt des postoperativen Stagings von einer Fernmetastasierung betroffen. In den Lymphgefäßen und Venen von 9 Patienten war eine Tumordinfiltration nachzuweisen.

Dreißig Patienten erhielten eine inkontinente Harnableitung (Ileum Conduit) und 14 Patienten eine kontinente Harnableitung (Neoblase oder Pouch). Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine pelvine erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt. Fünf Patienten (11,4 %) wurden präoperativ mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt.

Bei Betrachtung der präoperativ evaluierten Komorbiditäten zeichnete sich ein großer Anteil an kardiovaskulären (75 %), endokrinologischen (40,9 %) und malignen Vorerkrankungen (29,5 %) ab. Bezüglich des BMI ergab sich für dieses Kollektiv ein Median von 26,2 kg/m² (IQR 24,0 – 31,1). Der präoperativ bestimmte Serumalbuminwert zeigte bei nur 3 Patienten einen erniedrigten Wert < 3500 mg/dl (129).

Nach der ASA-Klassifikation ließ sich knapp die Hälfte der Patienten ASA 1/2 zuteilen, der andere Patientenanteil fiel in die Kategorien ASA 3/4 (45,5 % vs. 54,4 %) und war somit in der Risikogruppe. Wendete man den CCI an, so wurden in dieser Kohorte Punktwerte zwischen 0 und 6 erreicht. Fünfzehn Patienten hatten den Wert 0 und galten damit als nicht risikobehaftet, während 29 in die Risikogruppe eingeteilt wurden (34,1 % vs. 65,9 %). Beim Komorbiditätsindex ACE-27 wurden 28 Patienten Grad 0 – 2 zugeteilt und lagen somit unter dem Cut-off-Wert für die Risikogruppe, den 16 Patienten mit Grad 3 überschritten (63,6 % vs. 36,4 %). Dem ECOG zufolge hatten etwa zwei Drittel der Patienten (65,9 %) keine Einschränkung im Leben oder waren in der Lage, leichte körperliche Arbeit zu verrichten und waren somit risikofrei. Der Rest der Kohorte hatte Grad 2 – 3 und zählte in die Kategorie Risiko. Einen GFI von 0 – 3 Punkten erreichten 36 der Kohorte und lagen somit unter dem Cut-off für die Risikogruppe (kein Risiko 83,7 % vs. Risiko 16,3 %). Beim Barthel-Index hatten 10 Patienten Einschränkungen bei ADL (< 100 Punkte) und fielen somit in die Kategorie Risiko (kein Risiko 23,3 % vs. Risiko 76,7 %). Sowohl beim TUG als auch beim Tandemstand konnten 75,6 % der Patienten als nicht-frail und 24,4 % als frail identifiziert werden (31 vs. 10 Patienten). Anhand der Frailty-Einteilung der Handkraft nach Fried et al. unter Einbeziehung des Geschlechts und des BMI ließen sich 7 Patienten als frail und 35 Patienten als nicht-frail einordnen (16,7 % vs. 83,3 %). Die Einteilung in sarkopen und nicht-sarkopen erfolgte abhängig von Muskelmasseindex, BMI und Geschlecht nach der Klassifikation nach Martin et al. 62,5 % des Kollektivs zeigten sich als nicht-sarkopen, während 37,5 % als sarkopen klassifiziert wurden (25 vs. 15 Patienten). Teilte man die Patienten in das modifizierte Frailty-Modell in Anlehnung an den FRP von Fried et al. in die Kategorien nicht-frail, prefrail und frail (vgl. 2.2.2 in Material und Methoden), so erwies sich die Hälfte der Studienteilnehmer als prefrail (51,2 %) und jeweils ein Viertel als frail (25,6 %) und nicht-frail (23,3 %).

Das Follow-up erfolgte nach dem ersten postoperativen Jahr. Bei Verstorbenen galt das Todesdatum als Follow-up-Zeitpunkt. Die mediane Follow-up-Zeit fand 13 Monate postoperativ statt (IQR 11 – 15,75). Sieben Patienten (15,9 %) unterzogen sich einer adjuvanten Tumorthherapie. Insgesamt kam es bei 10 (22,8 %) Patienten, 7 Männern und 3 Frauen, zum Auftreten eines Tumorrezidivs. Davon hatten 5 Probanden eine systemische Tumorausbreitung und weitere 5 Patienten eine zusätzliche lokale Tumorrückkehr. Die mediane Zeit zwischen Operation und Diagnose des Rezidivs betrug 4,5 Monate (IQR 2 – 12). Nach der Diagnose verstarben die Patienten im Median nach

2 Monaten (IQR 1 – 5). Bei 7 Patienten und damit der Hälfte aller Todesfälle in der Kohorte war der Tod auf das Karzinom zurückzuführen. Insgesamt überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums über zwei Drittel der Patienten (68,2 % vs. 31,8 %). Das mediane Überleben lag bei 8 Monaten (IQR 0,5 – 11,5). Fünf Patienten verstarben innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation und 9 innerhalb der ersten 12 Monate (11,4 % und 20,5 %).

3.2 Auswirkung verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben

Um den Einfluss der unterschiedlichen Variablen auf die Überlebensverteilungen beim Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde für verschiedene Parameter eine Kaplan-Meier-Kurve berechnet.

In Abbildung 5 wurde das Alter der Patienten bei Operation in Dekaden kategorisiert und auf Gleichheit bei der Überlebensverteilung untersucht. Es ließ sich feststellen, dass das Überleben mit ansteigenden Altersdekaden abnahm. In der 5. und 6. Dekade lag das Überleben bis zum Ende der Nachbeobachtung bei 100 %. Über 80 % der Patienten in der 7. Lebensdekade überlebten insgesamt, während nach 12 Monaten schon über 30 % der 70-Jährigen verstorben waren. Von den 80-Jährigen lebten nach einem Jahr noch 40 %. Der Log-Rank-Test zeigte sich mit einem p-Wert von 0,013 signifikant für den Unterschied im Überleben dieser Alterskategorien.

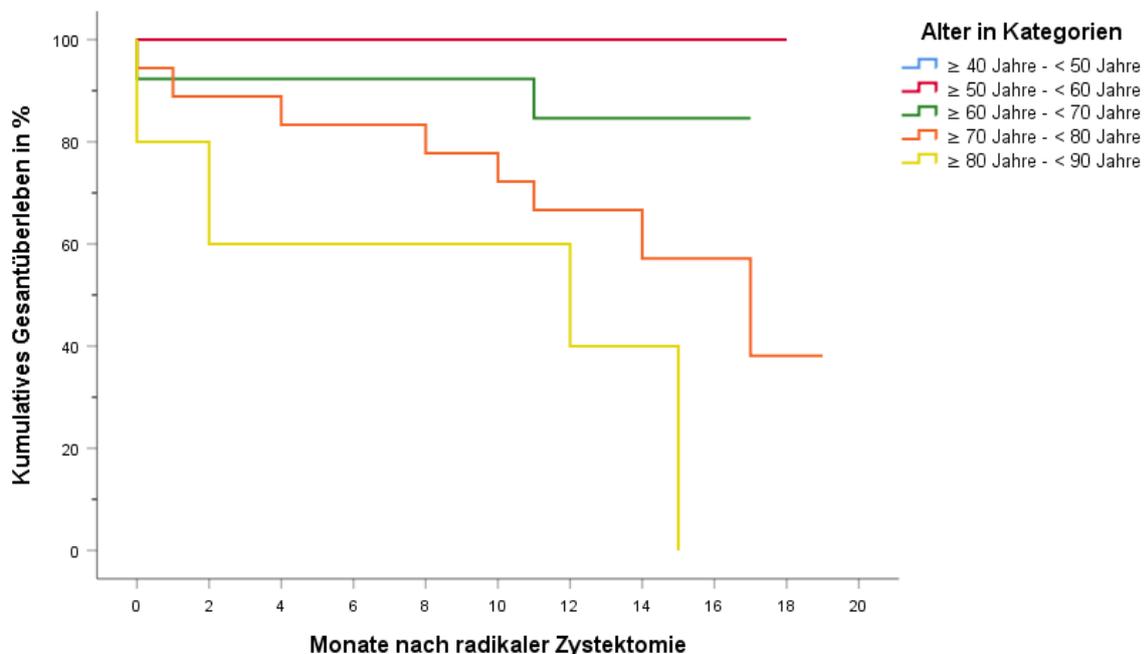


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung verschiedener Alterskategorien für das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie

Bei der Untersuchung der Auswirkung der verschiedenen pathohistologischen Tumorstadien auf das Überleben ließ sich erkennen, dass die Letalität mit höherem Tumorstadium zunimmt. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 6 veranschaulicht, dass Patienten mit einem Tumorstadium von \leq pT2 gegenüber Patienten mit pT3 oder pT4 einen erheblichen Überlebensvorteil hatten, was der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,008 bestätigt. Insgesamt überlebten ca. 70 % der Patienten mit \leq pT2, während nur 40 % des Kollektivs mit höherem Tumorstadium überlebten.

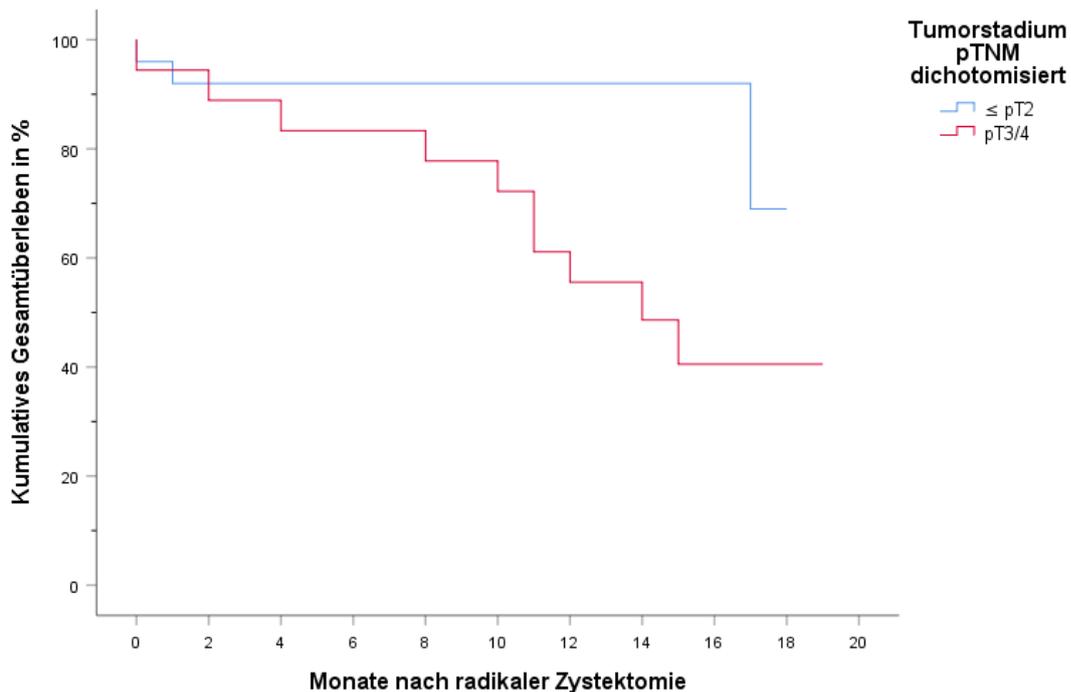


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung der nach pTNM-Klassifikation dichotomisierten Tumorstadien bei \leq pT2 und pT3/4

Vergleicht man die Auswirkungen des Lymphknotenstatus auf das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie, so lässt sich in der Kaplan-Meier-Kurve darstellen, dass die Sterblichkeit der Patienten mit negativen Lymphknotenstatus (pN0 und pNy0) bei 30 % lag, bei Patienten mit positiven Lymphknotenstatus bei fast 80 % (siehe Abbildung 7). Der Log-Rank für diesen Vergleich war mit einem P-Wert von 0,005 signifikant.

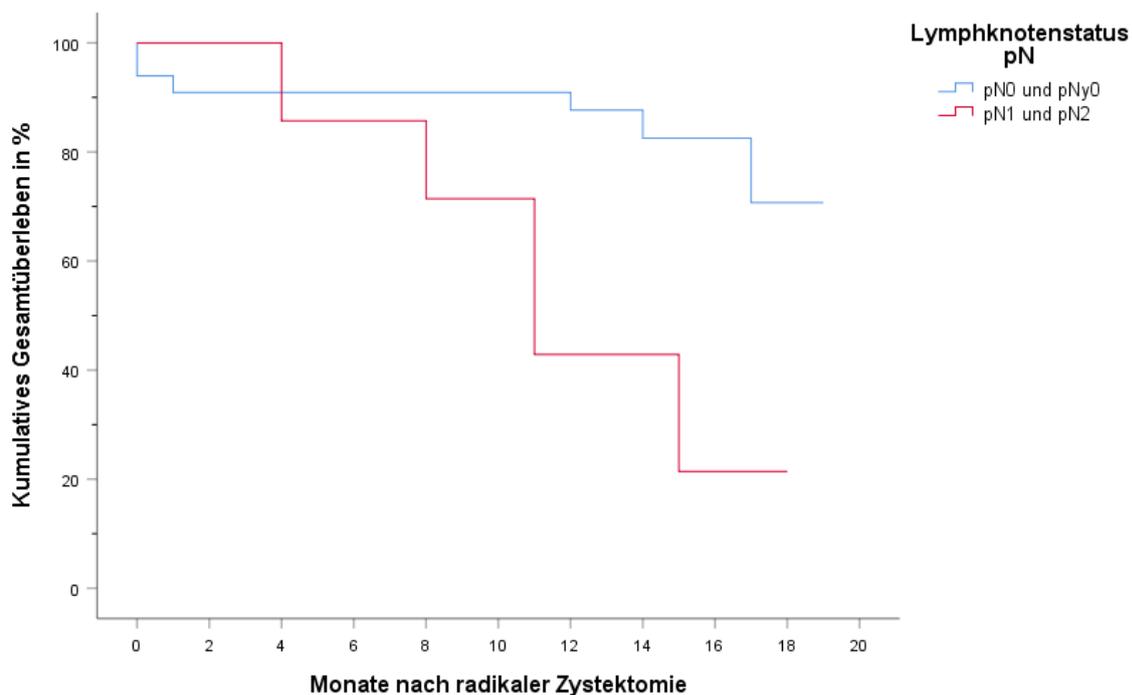


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung positiver und negativer Lymphknotenstatus für das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie

In der Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung zwischen den verschiedenen Frailty-Kategorien nicht-frail, prefrail und frail ließ sich ein deutlicher Überlebensvorteil der als nicht-frail eingeteilten Patienten gegenüber den Patienten in den Gruppen prefrail und frail erkennen. Aber auch zwischen den Kategorien prefrail und frail konnte ein Überlebensvorteil zugunsten der Patienten in der prefrail-Gruppe festgestellt werden (vgl. Abbildung 8). In der nicht gebrechlichen Gruppe überlebten alle Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraums. Nach 12 Monaten lebten in der prefrail-Kategorie über 80 % der Patienten, bei den gebrechlichen Patienten waren es zu diesem Zeitpunkt weniger als 50 %. Im Log-Rank-Test wurde der Unterschied in den Überlebensverteilungen mit einem signifikanten p-Wert von 0,001 bestätigt.

Die Abwesenheit eines Rezidivs stellte sich als signifikanter Überlebensvorteil verglichen mit Studienteilnehmern mit Tumorrezidiv dar (Log-Rank-Test: $p = 0,001$). Nach einem Jahr lebten noch über 80 % der rezidivfreien Patienten, während zu diesem Zeitpunkt nur noch 40 % derer mit Rezidiv am Leben waren (siehe Abbildung 9).

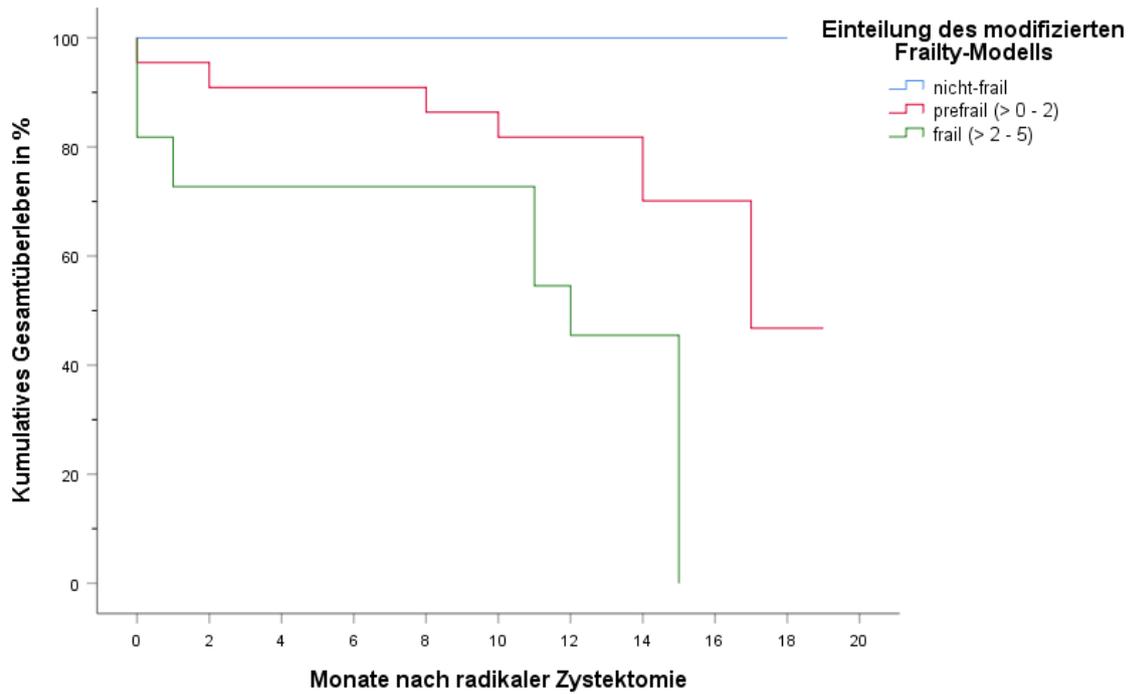


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung der Kategorien des modifizierten Frailty-Modells

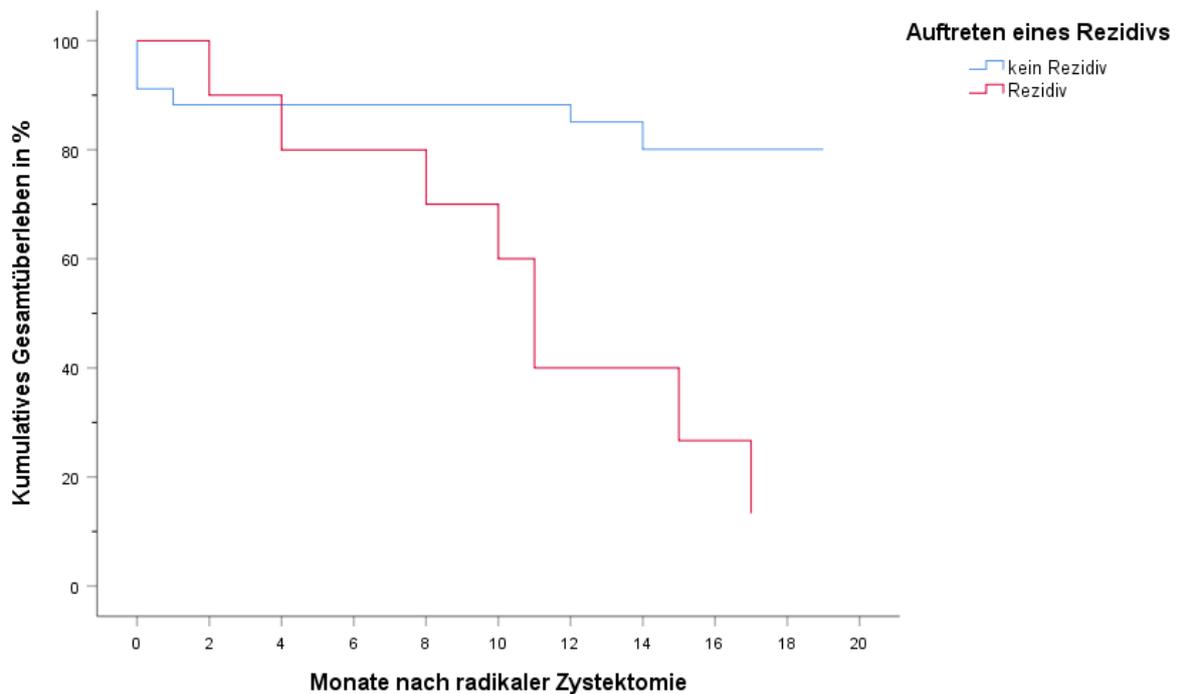


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Überlebensverteilung mit Rezidiv und ohne Rezidiv

3.3 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens der Studienkriterien (univariates Cox-Modell)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des univariaten Cox-Modells abgebildet. Für jeden Parameter wurde das individuelle Hazard Ratio für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) dargestellt.

Tabelle 6: Univariates-Regressions-Modell bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben

Variablen	Hazard Ratio (HR)	95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)	p-Wert
Alter bei OP, kontinuierlich	1,14	1,06 – 1,24	0,001
Weiblich (Referenz: Männlich)	1,65	0,52 – 5,25	0,401
pT3/4 (Referenz: ≤ pT2)	4,85	1,33 – 17,7	0,017
CIS (Referenz: kein CIS)	0,04	0,00 – 48,22	0,374
pN+ (Referenz: pN0)	4,74	1,43 – 15,68	0,011
LVI (Referenz: keine LVI)	1,11	0,30 – 4,04	0,88
Blutverlust (ml), kontinuierlich	1,00	0,99 – 1,00	0,684
OP-Zeit (min), kontinuierlich	0,99	0,99 – 1,00	0,052
Kontinente Harnableitung (Referenz: inkontinente Harnableitung)	0,02	0,00 – 1,85	0,091
BMI (kg/m ²), kontinuierlich	0,94	0,85 – 1,05	0,287
BMI (kg/m ²), kategorial (Referenz: Normalgewicht ≥ 18,5 – < 25)			
- Untergewicht < 18,5	5,69	1,03 – 31,23	0,045
- Übergewicht ≥ 25 – < 30	0,85	0,20 – 3,63	0,834
- Adipositas I° ≥ 30 – < 35	0,66	0,15 – 2,77	0,571
- Adipositas II° ≥ 35 – < 40	0,00	0,00	0,989
- Adipositas III° ≥ 40	0,33	0,33 – 26,03	0,329
Hypoalbuminämie (Referenz: Serumalbumin > 5200 mg/dl)	8,11	1,93 – 34,06	0,004
ASA 3/4 (Referenz: 1/2)	3,79	1,05 – 13,7	0,042
CCI > 2 (Referenz: 0 - 2)	4,91	1,70 – 14,18	0,003
ACE-27, kontinuierlich	2,34	1,26 – 4,32	0,007
ACE-27 2 - 3 (Referenz: 0 – 1)	6,65	1,45 – 30,56	0,015
ECOG, kontinuierlich	2,17	1,41 – 3,32	<0,001
ECOG 2-3 (Referenz: 0 – 1)	6,86	2,11 – 22,26	0,001
Tandem < 10 s (Referenz: > 10 s)	6,62	1,82 – 23,98	0,004
TUG > 10 s (Referenz: < 10 s)	10,5	2,64 – 41,42	0,001
Handkraft (kg), kontinuierlich	0,95	0,91 – 0,99	0,011
Handkraft frail (Referenz: nicht - frail)	2,82	0,84 – 9,43	0,093

Univariate Analyse des Gesamtüberlebens der Studienkriterien (univariates Cox-Modell)

Barthel-Index, kontinuierlich	0,97	0,05 – 0,97	0,053
Barthel-Index < 100 (Referenz: 100)	6,06	1,888-19,42	0,002
GFI, kontinuierlich	1,63	1,06 – 1,73	0,014
GFI \geq 4 (Referenz: < 4)	4,57	1,44 – 14,49	0,010
Sarkopenie, sarkopen (Referenz: nicht - sarkopen) nach Martin et al.	3,47	1,11 – 10,82	0,032
Modifiziertes Frailty-Modell, frail (Referenz: non – frail + prefrail)	5,43	1,69 – 17,43	0,004
Adjuvante CHT (Referenz: keine adjuvante CHT)	2,50	0,77 – 8,1	0,126
Tumorrezidiv (Referenz: kein Tumorrezidiv)	5,286	1,819 – 15,36	0,002

Mittels der univariaten Analyse im Cox-Modell konnten klinische und pathologische Parameter mit deutlich signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben der Kohorte nach radikaler Zystektomie ermittelt werden. Zunehmendes Alter (HR 1,14, 95 %-KI: 1,06 - 1,24, $p = 0,001$) zeigte sich als ein signifikant negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben. Bei den pathologischen Faktoren erwiesen sich ein positiver Lymphknotenstatus ($p = 0,011$) und die Tumorgrößen pT3 und pT4 ($p = 0,017$, vs. \leq pT2) als statistisch erheblich in Bezug auf das Gesamtüberleben. Eine Hypoalbuminämie wirkte sich signifikant negativ auf das Überleben der Patienten aus ($p = 0,004$). Alle vier erhobenen Komorbiditätsindizes zeigten signifikante Werte bei steigenden Komorbiditätsstadien der Patienten (vgl. Tabelle 6). Die Frailtyparameter Tandemstand, TUG, Handkraft, Sarkopenie, Barthel-Index und GFI waren alle signifikante prognostische Marker bezüglich des Gesamtüberlebens. Fasste man die Frailtyparameter im modifizierten Frailty-Modell in Anlehnung an Fried et al. in die Kategorien nicht-frail, prefrail und frail zusammen und dichotomisierte diese drei Gruppen in nicht-frail + prefrail vs. frail, so zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich des Gesamtüberlebens bei der gebrechlichen Gruppe (HR 5,43, 95 %-KI: 1,69 - 17,43, $p = 0,004$). Als signifikant negativer Einflussparameter für das Überleben erwies sich außerdem das Auftreten eines Tumorrezidivs ($p = 0,002$). Bei den Parametern Geschlecht, BMI, Anwesenheit von CIS und Lymphgefäß-/Veneninvasion (LVI), Blutverlust, Operationsdauer, Art der Harnableitung und adjuvante Chemotherapie konnte kein erheblicher Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben festgestellt werden.

3.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens (multivariates Cox-Modell)

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben der Studienpopulation zu bestimmen, wurde zudem eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Zur Vermeidung einer Überspezifizierung des Modells bei einer geringen Anzahl an Ereignissen ($n = 14$) wurden nur die drei wichtigsten binären Kovariaten, die sich in der univariaten Regression als signifikant erwiesen, in die multivariate Regression eingeschlossen. Als Kovariaten wurden das mediane Alter bei OP, die pTNM-Einteilung (\leq pT2 vs. pT3/pT4) und die Frailty-Einteilung des modifizierten Frailty-Modells in nicht-frail und prefrail vs. frail gewählt.

Tabelle 7: Multivariates Regressionsmodell bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben

Kovariaten	Hazard Ratio (HR)	95 %- Konfidenzintervall (95%-KI)	p-Wert
Alter bei OP, Median	9,74	1,18 – 80,44	0,035
pT3/4 (Referenz: \leq pT2)	2,59	0,68 – 9,94	0,165
Modifiziertes Frailty-Modell, frail (Referenz: nicht – frail + prefrail)	2,08	0,61 – 7,15	0,244

Als unabhängiger Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben der Patienten im Gruppenvergleich stellte sich mit einem signifikanten p-Wert von 0,035 das Alter in Abhängigkeit vom Median dar. Patienten ab dem medianen Alter von 70,5 Jahren hatten ein 9,74-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 70,5 Jahre alt waren. Sowohl die pTNM-Einteilung als auch die Frailty-Einteilung zeigten auf einem 5 %-Signifikanzniveau keine signifikanten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben ($p = 0,165$, $p = 0,244$). Dennoch konnte bei beiden Kovariaten ein um mehr als zweifach erhöhtes Risiko bezüglich des Gesamtüberlebens festgestellt werden (siehe Tabelle 7). Das Gesamtmodell mit diesen drei Kovariaten stellte sich mit einem p-Wert von 0,001 als hochsignifikant dar.

3.5 Auswirkung verschiedener Variablen auf das krebspezifische Überleben

Die Überlebensverteilungen hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens bei Anwendung verschiedener Studienkriterien wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve überprüft. So zeigte sich eine höhere krebspezifische Mortalität bei Patienten, deren Alter über dem Median der Studienpopulation lag (> 70 Jahre). Nach einem Jahr waren fast 30 % der Patienten über 70 Jahre am Harnblasenkarzinom verstorben, während das krebspezifische Überleben bei den unter 70-Jährigen über 90 % lag (vgl. Abbildung 10). Der Log-Rank-Test zeigte sich signifikant mit einem p-Wert von 0,02.

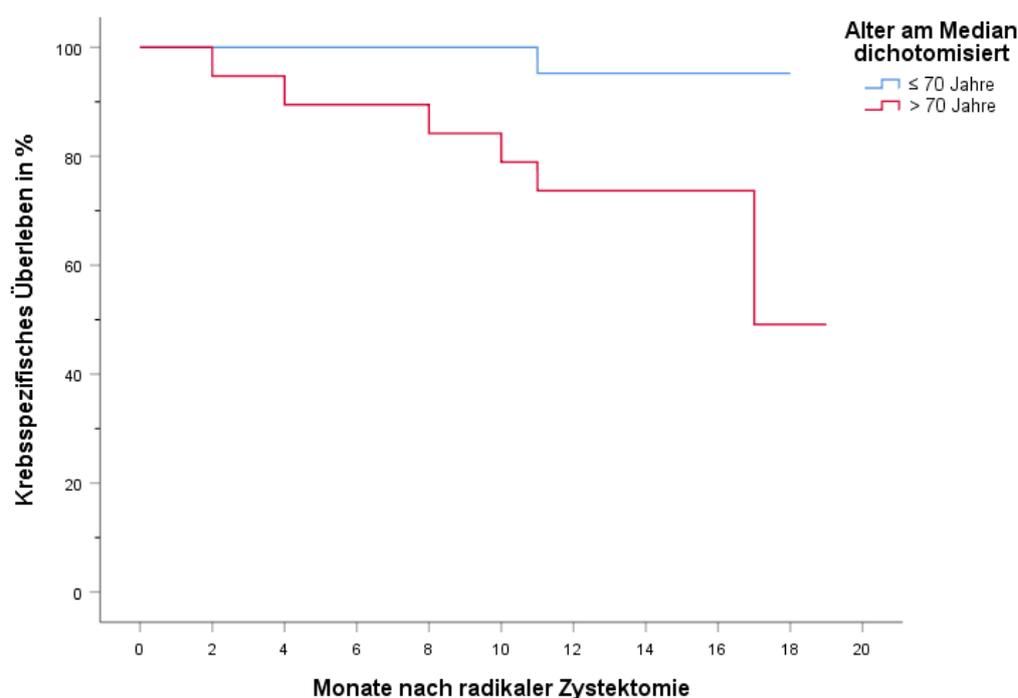


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen Alter über und unter dem Median

Im Gruppenvergleich bezüglich der pTNM-Einteilung zeigte sich ein Jahr postoperativ ein 100 %-iges krebspezifisches Überleben bei einem Tumorstadium \leq pT2, während über 30 % der Patienten mit den Stadien pT3 und pT4 innerhalb dieser Zeit am Harnblasenkarzinom verstarben. Im Log-Rank-Test fiel dieser Gruppenvergleich signifikant aus mit einem p-Wert von 0,016 (siehe Abbildung 11).

Der Vergleich der Überlebensverteilungen beim krebspezifischen Überleben zwischen Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall fiel im Log-Rank-Test hochsignifikant mit einem p-Wert $< 0,0001$ aus. In Abbildung 12 ist veranschaulicht, dass bis zu

60 % der Studienteilnehmer mit positivem Lymphknotenstatus am Krebs verstarben. Bei den Probanden mit negativem Lymphknotenstatus waren es weniger als 10 %.

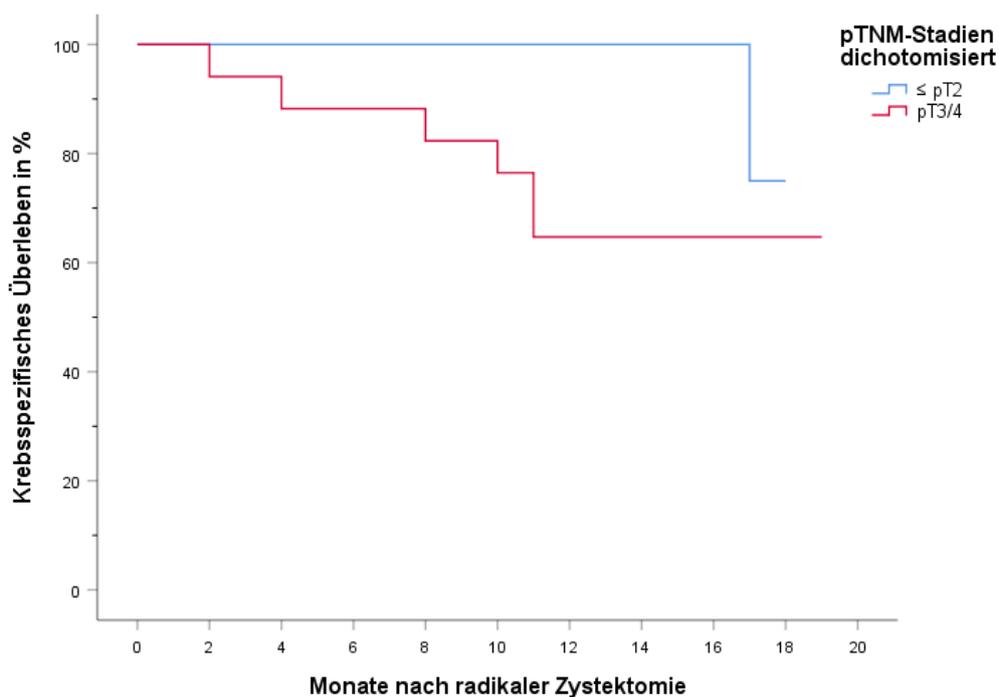


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen Patienten mit Tumorstadium $\leq pT2$ und $pT3/4$

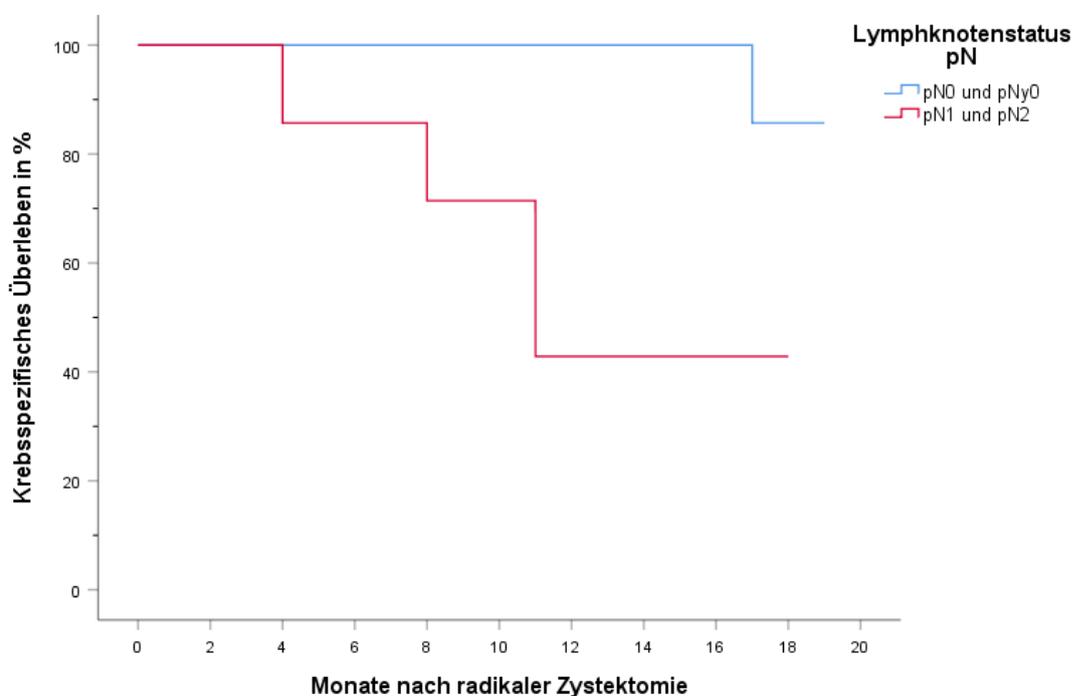


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen positivem und negativem Lymphknotenstatus

Univariate Analyse des krebsspezifischen Überlebens der Studienkriterien (univariate Cox-Regression)

Veranschaulicht man die Gruppen nicht-frail und prefrail mit der Gruppe frail in Bezug auf das tumorabhängige Überleben mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve, so lassen sich keine bedeutenden Unterschiede im Überleben erkennen (p-Wert im Log-Rank-Test 0,312) (vgl. Abbildung 13). Nach einem Jahr waren von den als gebrechlich klassifizierten Patienten circa 75 % am Leben, bei der Vergleichsgruppe waren es 90 %.

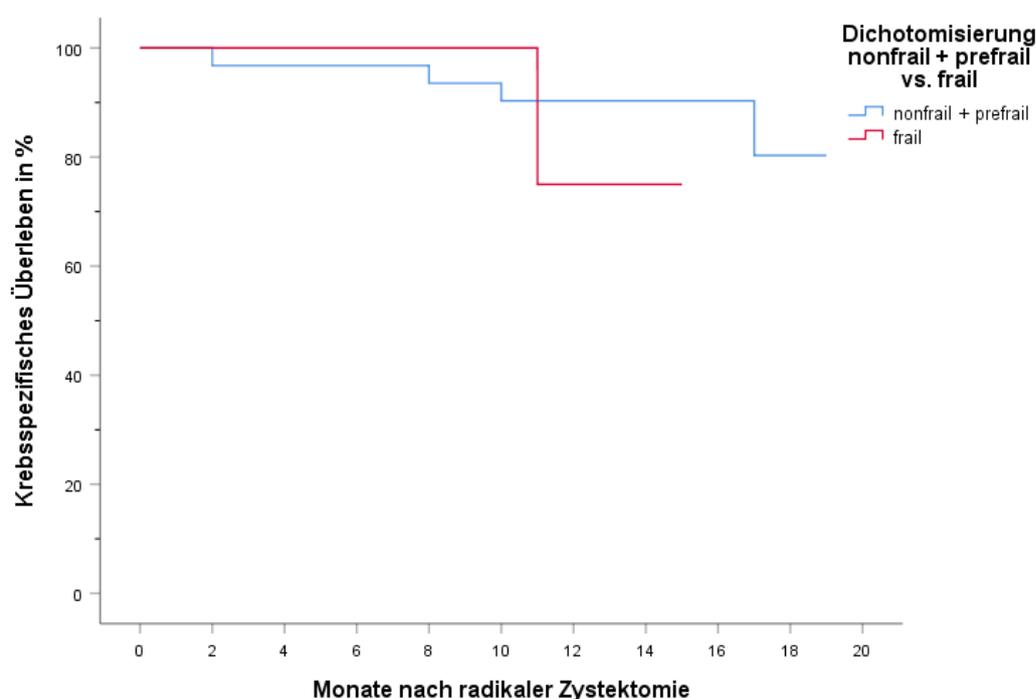


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den krebsspezifischen Überlebensvergleich der Gruppen nicht-frail und prefrail vs. frail

3.6 Univariate Analyse des krebsspezifischen Überlebens der Studienkriterien (univariate Cox-Regression)

In einer univariaten Cox-Regression wurden für den Endpunkt krebsspezifisches Überleben das individuelle Hazard Ratio und das Konfidenzintervall mit p-Wert für die wichtigsten Parameter der Studie berechnet und in Tabelle 8 abgebildet.

Die univariate Cox-Regression mit dem Endpunkt krebsspezifisches Überleben konnte zeigen, dass steigendes Alter mit einem signifikant höheren Risiko verbunden ist, am Harnblasenkarzinom zu versterben (HR 1,15, 95 %-KI: 1,02 – 1,29, $p = 0,019$). Ebenfalls wiesen die Tumorstadien pT3/4 ($p = 0,045$), ein positiver Lymphknotenstatus ($p = 0,005$) und eine Hypoalbuminämie ($p = 0,007$) einen signifikant negativen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben auf. Bei Betrachtung der einzelnen Komorbiditätsindizes, Frailtyparameter und der Frailty-Einteilung konnte kein signifikant gesteigertes

Univariate Analyse des krebsspezifischen Überlebens der Studienkriterien (univariate Cox-Regression)

Risiko erkannt werden. Lediglich der Barthel-Index ($p = 0,053$) und der ECOG ($p = 0,064$) ließen eine Tendenz zur Assoziation mit einem erhöhten Risiko für tumorbedingte Mortalität vermuten.

Tabelle 8: Univariate Regressionsanalyse mit dem Endpunkt krebsspezifisches Überleben

Variablen	Hazard Ratio (HR)	95 %-Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Alter bei OP, kontinuierlich	1,15	1,02 – 1,29	0,019
Alter bei OP, Median	8,20	0,98 – 68,44	0,052
pT3/4 (Referenz: \leq pT2)	8,77	1,05 – 73,34	0,045
pN+ (Referenz: pN0)	22,50	2,50 – 202,33	0,005
Hypoalbuminämie (Referenz: Serumalbumin > 5200 mg/dl)	14,87	2,09 – 105,58	0,007
Modifiziertes Frailty-Modell (Referenz: nicht – frail + prefrail)	2,43	0,41 – 14,55	0,331

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 44 Patienten, welche sich einer radikalen Zystektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase unterzogen, anhand eines modifizierten Frailty-Modells aus verschiedenen Frailty-Parametern und Komorbiditätsindizes in frail, prefrail und nicht-frail klassifiziert, was mit dem postoperativen Gesamtüberleben und krebsspezifischen Überleben nach einer Follow-up-Phase verglichen wurde. Insgesamt blieben 68 % der Patienten über den Beobachtungszeitraum hinweg am Leben. In 16 % der Fälle war die Todesursache auf das Karzinom zurückzuführen. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate lag bei 20,5 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate.

Die Frailty gilt als bedeutender prädiktiver Vorhersagewert hinsichtlich der Funktionsfähigkeit und der Mortalität älterer Menschen (97). Die Frailty-Erhebung zeigte sich bisher in verschiedenen Studien als prognostischer Marker für postoperatives Outcome (68, 88–90). Deshalb wurden in dieser Studie unmittelbar vor der radikalen Zystektomie in der Literatur häufig verwendete Frailty-Tests durchgeführt (68, 91). In der univariaten Cox-Regression zeigten sich sowohl TUG ($p = 0,001$), Tandemstand ($p = 0,004$), als auch die kontinuierliche Handkraft ($p = 0,011$) als signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie. Ebenfalls durchgeführt wurden der GFI und der Barthel-Index, da diese Untersuchungen die Faktoren geistige Leistungsfähigkeit, soziales Umfeld, Depression und Einschränkungen bei ADL abdecken, welche beim FRP vernachlässigt werden, aber den Vorhersagewert der Frailty-Erhebung verstärken (71, 94). Dichotomisiert zeigten sich beide Parameter in der univariaten Regression signifikant ($p = 0,01$ und $p = 0,002$). Zusätzlich erfolgte eine Quantifizierung der Muskelmasse, da die somit gemessene Sarkopenie ein Schlüsselfaktor der Pathophysiologie der Frailty ist und das Risiko für Mortalität, Morbidität und ungünstiges postoperatives Outcome erhöht (71, 117). In der univariaten Analyse fielen sarkopene Patienten mit einem signifikant höheren Risiko für postoperative Mortalität auf ($p = 0,032$). In der Onkologie hat sich das Komorbiditäts-Assessment als Überlebensvorhersage etabliert, deswegen wurden die vier verschiedenen Komorbiditätsindizes (ASA-Score, ACE-27, CCI, ECOG) zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie erhoben, welche sich alle als signifikante Prädiktoren für die Vorhersage des Überlebens nach Rezidiv eines Harnblasenkarzinoms eignen (108, 123). Auch in dieser Studie erwiesen sich diese vier Komorbiditätsindizes sowohl kontinuierlich als auch

dichotomisiert in der univariaten Regression als signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben. Der Frailty Phenotype nach Fried et al. ist neben dem Frailty Index von Rockwood et al. die meist verwendete Messmethode für Frailty (68, 95, 96). Deshalb wurden die in dieser Studie erhobenen Parameter in Anlehnung an den FRP zu einem modifizierten Frailty-Modell zusammengefasst. Die Einteilung der Patienten erfolgte analog zum FRP anhand eines Punktescores in frail, prefrail und nicht-frail. Bei Anwendung dieses Modells zeigten sich 51,2 % als prefrail, 23,3 % als nicht-frail und 25,6 % als frail. Weiterhin wurde im Rahmen des Follow-ups die Rezidivhäufigkeit in der Studienpopulation ermittelt. 22,7 % der Patienten erlitten ein Rezidiv, 15,9 % verstarben am Karzinom. Als signifikante Prädiktoren für das krebsspezifische Überleben zeigten sich in der univariaten Analyse Alter, hohes Tumorstadium, positiver Lymphknotenstatus und Hypoalbuminämie. Für das modifizierte Frailty-Modell konnte keine signifikante Vorhersagekraft bezüglich des krebsspezifischen Überlebens ermittelt werden.

Aus dieser Studie lassen sich vier Hauptergebnisse ableiten. Das Alter zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie stellte als einziger Faktor einen unabhängigen prognostischen Marker im multivariaten Modell bezüglich des Gesamtüberlebens dar ($p = 0,035$). Das modifizierte Frailty-Modell fiel im univariaten Modell als signifikanter Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben auf ($p = 0,004$), das sich allerdings im multivariaten Modell als vom Alter beeinflusst zeigte. Mit Zunahme der Frailty zeigte sich eine hochsignifikante Verringerung der Überlebenszeit ($p = 0,001$).

Makary et al. untersuchte im Zeitraum von einem Jahr 594 Patienten im Alter von über 65 Jahren, die für eine elektive Operation aufgenommen wurden, auf ihre Gebrechlichkeit (88). Dafür orientierte er sich an dem Frailty Phenotype nach Fried et al. (68). Endpunkt der Studie stellte die 30-Tage-Komplikationsrate postoperativ dar. Für die präoperativ erhobene Frailty-Messung ergaben sich folgende Ergebnisse: nicht-frail 58 %, prefrail 31,3 %, frail 10 %. Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (nicht-frail 23,3 %, prefrail 51,2 %, frail 25,6 %), so zeichnet sich bei Makary et al. eine Gesamtverschiebung in Richtung nicht-frail ab. Diese Unterschiede könnten zum einen an der veränderten Frailty-Scala bei Makary et al. liegen (nicht-frail: 0 – 1, prefrail: 2 – 3, frail: 4 – 5), zum anderen in der Wahl der Studienpopulation. Während in dieser Studie eine zügige Tumorsektion bei onkologischen Patienten vorrangig war, wurden bei Makary et al. elektive Operationen durchgeführt. Zusätzlich kann ein Unterschied in der Sensitivität der beiden Frailty-Erhebungen die

Abweichungen erklären. Handforth et al. untersuchte in einem Review aus 20 Studien und insgesamt 2916 onkologischen Patienten u.a. die Prävalenz und das Outcome bei Frailty (81). Bei den untersuchten Studien konnte eine mediane Prävalenz von frail bei 42 % (6 – 16 %), prefrail bei 43 % (13 – 47 %) und nicht-frail bei 32 % (11 – 78 %) ermittelt werden. Bei den Studien, die ausschließlich den Phenotype nach Fried et al. verwendeten, lag die mediane Frailty-Prävalenz bei 13 % (6 – 86 %). Insgesamt zeichnete sich ein gesteigertes Mortalitätsrisiko für Patienten der Kategorien frail und prefrail ab. Im Vergleich decken sich diese Ergebnisse mit denen der vorliegenden Studie. Lediglich die Aussage, dass Frailty einen unabhängigen Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben darstellt, ließ sich nicht bestätigen. Buettner et al. bildeten einen modifizierten Frailty Index für 1326 onkologische Patienten, die sich einem gastrointestinalen Eingriff unterzogen und integrierten ebenfalls eine Sarkopenie-Messung. Die 1-Jahres-Mortalität lag mit 9,4 % deutlich unter den 20,5 % dieser Arbeit, was u.a. einem sowohl deutlich höheren medianen Alter (62,5 vs. 70,5 Jahre) als auch einer geringeren Patientenzahl geschuldet sein kann. Außerdem konnte bei Buettner et al. steigendes Alter als unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität festgestellt werden, was den Ergebnissen dieser Studie entspricht (130).

Die vorliegende Arbeit ist nicht frei von Limitationen. So konnte nur eine geringe Patientenanzahl in die Studie eingeschlossen werden. Außerdem wurden Patienten mit neoadjuvanter Therapie nicht ausgeschlossen, woraus sich ein postoperativer Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ergeben haben kann. Die Stärken der Studie sind zum einen die prospektive Erhebung der Daten, zum anderen wurden lediglich Parameter im modifizierten Frailty-Modell verwendet, die sich in der univariaten Regression signifikant zeigten. Die Administration der Tests ließ sich ohne viel Zeit- und Materialaufwand in den Krankenhausalltag integrieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine höhere Gebrechlichkeit mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach radikaler Zystektomie einhergeht, was in Zusammenhang mit steigendem Patientenalter gebracht werden kann. In Kombination mit dem Tumorstadium und dem Alter stellt sich die Frailty-Messung als hochsignifikanter Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben dar.

Zusammenfassend stellt diese Studie ein Frailty-Modell vor, welches physische und psychische Faktoren berücksichtigt und in Zusammenhang mit dem Patientenalter und dem Tumorstadium einen guten prognostischen Marker hinsichtlich des

Gesamtüberlebens nach radikaler Zystektomie darstellt. Projiziert man diese Ergebnisse auf die klinische Praxis, so könnten anhand des einfach zu administrierenden Frailty-Modells, des Alters und des Tumorstadiums gefährdete Patienten detektiert werden. Risikobehafteten Patienten sollte eine entsprechende präoperative Therapie zur Verringerung des Risikos angeboten und ermöglicht werden. Ein Beispiel einer solchen Therapie stellt die Studie von Yamamoto et al. dar, die mit älteren, sarkopenen Magenkrebspatienten ein präoperatives Trainings- und Ernährungsprogramm durchführten, welches eine Reduktion der Sarkopenie und einen positiven Einfluss auf das postoperative Outcome zeigen konnte (131). Um die postoperative Mortalität nach radikaler Zystektomie zu verringern, bedarf es weiterer prospektiver Studien mit größeren Studienpopulationen, um den Effekt einer Kombination aus präoperativem Frailty-Assessment und physischem Aufbauprogramm zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom ist eine Erkrankung des Alters. Die Standardbehandlung beim muskelinvasiven und beim instillationsrefraktären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase ist die radikale Zystektomie mit Harnableitung, die vor allem bei Patienten um das 70. Lebensjahr durchgeführt wird (1). Dieser Eingriff geht allerdings mit einer hohen perioperativen Mortalität und einer hohen Komplikationsrate einher (103, 132). In anderen Studien zeigte sich die Erhebung von Gebrechlichkeitskriterien als erfolgreiches Mittel, um das postoperative Outcome insbesondere bei älteren Patienten einzuschätzen (88, 105, 106).

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie untersucht den Einfluss der Frailty auf das Gesamtüberleben und das krebsspezifische Überleben für 44 Patienten, die sich aufgrund eines Urothelkarzinoms im Zeitraum Februar 2015 bis März 2016 einer radikalen Zystektomie mit Harnableitung in der Abteilung für Urologie am Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg unterzogen. Zur Evaluation der Patientengebrechlichkeit wurden in der Literatur häufig verwendete Frailty-Parameter, Patientenfragebögen, Komorbiditätsindizes und eine Sarkopenie-Messung zu einem modifizierten Frailty-Modell in Anlehnung an den Frailty Phenotype von Fried et al. zusammengefasst (68). Anhand dieses Modells ließen sich die Patienten in die Kategorien nicht-frail, prefrail und frail einordnen.

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein signifikanter Überlebensnachteil für die jeweils gebrechlichere Gruppe. Außerdem konnte ein stark erhöhtes Risiko für Patienten der Kategorie frail hinsichtlich der Gesamtmortalität verzeichnet werden (HR 5,43, 95 %-KI 1,69 – 17,43, p-Wert 0,004). Ein signifikanter Einfluss der Frailty auf das krebsspezifische Überleben konnte nicht nachgewiesen werden. Als unabhängiger Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben stellte sich lediglich zunehmendes Alter dar. Gemeinsam mit Alter und Tumorstatus erwies sich das modifizierte Frailty-Modell als hochsignifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben.

In Zusammenschau der Ergebnisse ist das modifizierte Frailty-Modell unter Einbeziehung des Patientenalters und des Tumorstadiums ein geeignetes Instrument, um präoperativ das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Urothelkarzinom nach radikaler Zystektomie abzuschätzen. Dieses Assessment sollte in Zukunft mit der Möglichkeit einer präoperativen Rehabilitation für gefährdete Patienten zur Risikoreduktion vor der radikalen Zystektomie durchgeführt werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland nach dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI), Deutschland 2013 - 2014 (1)	3
Abbildung 2: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland nach dem Krebsregister des RKIs, Deutschland 2013 – 2014 (1)	4
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht beim Harnblasenkarzinom nach dem Krebsregister des RKIs, Deutschland 2013 – 2014 (1)	4
Abbildung 4: CT-Schnittbilder eines männlichen Patienten mit Anfärbung der Skelettmuskelmasse.....	28
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung verschiedener Alterskategorien für das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung der nach pTNM-Klassifikation dichotomisierten Tumorstadien bei \leq pT2 und pT3/4.....	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung positiver und negativer Lymphknotenstatus für das Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensverteilung der Kategorien des modifizierten Frailty-Modells	40
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Überlebensverteilung mit Rezidiv und ohne Rezidiv.....	40
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen Alter über und unter dem Median	44
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen Patienten mit Tumorstadium \leq pT2 und pT3/4.....	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich zwischen positivem und negativem Lymphknotenstatus	45
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den krebspezifischen Überlebensvergleich der Gruppen nicht-frail und prefrail vs. frail	46

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC 2009	6
Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikationen hinsichtlich der Tumordifferenzierung.....	7
Tabelle 3: Vergleich des Frailty Phenotypes nach Fried et al. und des modifizierten Frailty-Modells (Fried et al. 2001)	25
Tabelle 4: Einteilung der Handkraft (Fried et al. 2001)	26
Tabelle 5: Patientendaten und Untersuchungskriterien	32
Tabelle 6: Univariates-Regressions-Modell bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben	41
Tabelle 7: Multivariates Regressionsmodell bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben	43
Tabelle 8: Univariate Regressionsanalyse mit dem Endpunkt krebsspezifisches Überleben	47

6.3 Abkürzungsverzeichnis

ACCI	Age adjusted Charlson Comorbidity Index
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27
ADL	activities of daily living
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	body mass index
BSC	best supportive care
CCI	Charlson Comorbidity Index
CHS	Cardiovascular Health Study
CIS	Carcinoma in situ
CRP	C-reaktives Protein
CSS	cancer specific survival
CT	Computertomographie
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Frailty	Gebrechlichkeit
FRP	Physical Frailty Phenotype
GC	Gemcitabine, Cisplatin
GFI	Groningen Frailty Indicator
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	hazard ratio
HU	Houndsfield Unit
IGF-1	insulin like growth factor 1
IL-6	Interleukin-6
IQR	interquartile range
ISUP	International Society of Urological Pathology
kcal	Kilokalorien
KI	Konfidenzintervall
LVI	Lymphgefäß- und Veneninvasion
MIBC	muskelinvasives Blasenkarzinom
MMC	Mitomycin C

MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin
NAC	neoadjuvante Chemotherapie
NMIBC	nicht-invasives Blasenkarzinom
OS	overall survival
PD	programmed cell death
pTNM.....	pathologische Tumorklassifikation
PUNLMP.....	papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	Regions of Interest
RZE	radikale Zystektomie
SI	single installation
SMI	Skeletal Muscle Index
TUG	Timed-up-and-go-Test
TUR	transurethrale Resektion
TURB.....	transurethrale Blasenresektion
UICC.....	Union International Contre le Cancer
WHO.....	World Health Organisation

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2017.
2. Pelucchi C et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3(6):327–40.
3. Freedman ND et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306(7):737–45.
4. Cumberbatch MG et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016; 70(3):458–66.
5. Kogevinas M et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003; 14(10):907–14.
6. Pira E et al. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(14):1096–9.
7. Travis LB et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(7):524–30.
8. Aben KK et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98(2):274–8.
9. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003; 44(6):672–81.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. 7. ed., 1. publ. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009 [erschienen] 2010.
11. Wittekind C, Hrsg. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
12. Eble J et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: World Health Organization Classification Tumours 2004:110 [Stand: 08.01.2016]. Verfügbar unter: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>.
13. Epstein JI et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12):1435–48.
14. Miyamoto H et al. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathol Int* 2010; 60(1):1–8.
15. Sylvester RJ et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1):90–107.

16. Lamm D et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998; 4(4-5):130–8.
17. Khadra MH et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163(2):524–7.
18. Babjuk M et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2016.
19. Alfred WJ et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016.
20. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008; 102(9 Pt B):1242–6.
21. Miladi M et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003; 43(3):241–5.
22. Sfakianos JP et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2014; 191(2):341–5.
23. Datta SN et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(3):203–5.
24. Lammers RJM et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011; 60(4):713–20.
25. Brausi M et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41(5):523–31.
26. Abern MR et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(4):477–84.
27. Perlis N et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013; 64(3):421–30.
28. Sylvester RJ et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1):2186.
29. Huncharek M et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21(1B):765–9.

30. Malmstrom P-U et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56(2):247–56.
31. Ratliff TL. Mechanisms of action of intravesical BCG for bladder cancer. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310:107–22.
32. Prescott S et al. Immunopathological effects of intravesical BCG therapy. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310:93–105.
33. Sylvester RJ et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5):1964–70.
34. Sylvester RJ et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57(5):766–73.
35. Houghton BB et al. Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guerin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU Int* 2013; 111(6):977–83.
36. van der Meijden, Adrian P M et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003; 44(4):429–34.
37. Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. *Surg Annu* 1990; 22:363–78.
38. Stenzl A et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005; 3(3):138–46.
39. Dhar NB et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008; 179(3):873.
40. Leissner J et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004; 171(1):139–44.
41. Wallmeroth A et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2):69–75.
42. Donat SM et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010; 183(6):2171–7.
43. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):89–93.

44. Kassouf W et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2006; 175(6):2058–62.
45. Rodel C et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20(14):3061–71.
46. Pagano F et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145(1):45–50.
47. Griffiths G et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2171–7.
48. Eur Urol. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48(2):202-5; discussion 205-6.
49. Apolo AB et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol* 2014; 32(5):637–44.
50. Leow JJ et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66(1):42–54.
51. Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(9):859–66.
52. Maase H von der et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3068–77.
53. Santis M de et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2):191–9.
54. Moore MJ et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(12):3441–5.
55. Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4454–61.
56. Lundgren KT et al. Pembrolizumab in the treatment of advanced urothelial cancer. *Future Oncol* 2017; 13(30):2745–58.

57. Gust KM, Shariat SF. Re: Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients with Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-label, Single-arm, Phase II Study. *Eur Urol* 2019.
58. May M et al. Influence of older age on survival after radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder: survival analysis of a German multi-centre study after curative treatment of urothelial carcinoma of the bladder. *Urologe A* 2011; 50(7):821–9.
59. Madersbacher S et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4):690–6.
60. Stein JP et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):666–75.
61. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol* 2006; 24(5):557–64.
62. Froehner M et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009; 56(3):443–54.
63. Takada N et al. Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU Int* 2012; 110(11 Pt B):64.
64. Stimson CJ et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010; 184(4):1296–300.
65. Rochon PA et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care* 1996; 34(11):1093–101.
66. Soukup V et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62(2):290–302.
67. Kassouf W et al. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer-International Bladder Cancer Network recommendations. *Urol Oncol* 2016; 34(10):460–8.
68. Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):56.
69. Clegg A et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381(9868):752–62.
70. Walston J et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(6):991–1001.
71. Ruiz M et al. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci* 2012; 344(5):395–8.

72. Lang T et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21(4):543–59.
73. Leng SX et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16(2):153–7.
74. Lanfranco F et al. Ageing, growth hormone and physical performance. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(9):861–72.
75. Puts MT et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(4):403–11.
76. Leng SX et al. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. *Exp Gerontol* 2009; 44(8):511–6.
77. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51:245–70.
78. Walston J et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(20):2333–41.
79. Varadhan R et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(6):682–7.
80. Burks TN et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med* 2011; 3(82):82.
81. Handforth C et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26(6):1091–101.
82. Collard RM et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(8):1487–92.
83. Woods NF et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(8):1321–30.
84. Cawthon PM et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(8):1216–23.
85. Kiely DK et al. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(9):1532–9.
86. Evenhuis HM et al. Frailty and disability in older adults with intellectual disabilities: results from the healthy ageing and intellectual disability study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(5):934–8.
87. Boyle PA et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2):248–55.

88. Makary MA et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2010; 210(6):901–8.
89. Garonzik-Wang JM et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2012; 147(2):190–3.
90. Kim DH et al. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016; 165(9):650–60.
91. Sternberg SA et al. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(11):2129–38.
92. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med* 2015; 13:185.
93. Buta BJ et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016; 26:53–61.
94. Avila-Funes JA et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(3):453–61.
95. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7):722–7.
96. Blodgett J et al. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(3):464–70.
97. van Abellan Kan G et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1):29–37.
98. Shamliyan T et al. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2):719–36.
99. Gill TM et al. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):418–23.
100. Cesari M et al. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons—results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(2):216–22.
101. Fiatarone MA et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330(25):1769–75.
102. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005; 26(3):203–19.
103. Aziz A et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol* 2014; 66(1):156–63.
104. Johnson MS et al. A frailty index identifies patients at high risk of mortality after tracheostomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150(4):568–73.

105. Reisinger KW et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2015; 261(2):345–52.
106. Arya S et al. Frailty increases the risk of 30-day mortality, morbidity, and failure to rescue after elective abdominal aortic aneurysm repair independent of age and comorbidities. *J Vasc Surg* 2015; 61(2):324–31.
107. Psutka SP et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* 2014; 120(18):2910–8.
108. Mayr R et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2012; 110(6 Pt B):7.
109. Chung CJ et al. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail* 2014; 20(5):310–5.
110. Sasaki H et al. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *Am J Med* 2007; 120(4):337–42.
111. Steverink et al. Measuring frailty: Developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator). *Gerontologist* 2001; (41):236–7.
112. Schuurmans H et al. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(9):M962-5.
113. Savva GM et al. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(4):441–6.
114. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(2):142–8.
115. Hubbard RE et al. Assessing balance and mobility to track illness and recovery in older inpatients. *J Gen Intern Med* 2011; 26(12):1471–8.
116. Brown M et al. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(6):M350-5.
117. Hasselager R, Gogenur I. Core muscle size assessed by perioperative abdominal CT scan is related to mortality, postoperative complications, and hospitalization after major abdominal surgery: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(3):287–95.
118. Martin L et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31(12):1539–47.
119. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965; 14:61–5.

120. Good DC et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27(2):252–9.
121. Granger CV et al. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979; 60(1):14–7.
122. Saklad M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology* 1941; 2(3):281–4.
123. Piccirillo JF et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291(20):2441–7.
124. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996; 77(5):834–42.
125. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
126. Repetto L et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):494–502.
127. Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373–83.
128. Charlson M et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245–51.
129. Herold G. Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2014.
130. Buettner S et al. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg* 2016; 222(4):397.
131. Yamamoto K et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017; 20(5):913–8.
132. Johnson DC et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World J Urol* 2014.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn PD Dr. med. Roman Mayr angeregt und in ihrer Ausarbeitung überwacht.

Erlangen, den 22. August 2019

Jana Hauser

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Roman Mayr für die Überlassung des Themas und die engagierte und intensive Betreuung, die ich in den vergangenen Jahren erfahren durfte.

Von ganzem Herzen danken möchte ich auch meinen Eltern Martina und Günter Voit, sowie meinen Geschwistern Nina und Anne, für ihre bedingungslose und fortwährende Unterstützung auf meinem beruflichen und privaten Lebensweg.

Vor allem möchte ich meinem Mann Alexander Hauser danken, der mir in den letzten Jahren nicht nur eine emotionale Stütze war, sondern mir auch bei wissenschaftlichen Themen und IT-Fragen stets mit Rat und Tat beiseite stand.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.