

**Aus dem Querschnittgelähmten-Zentrum
des BG Klinikum Hamburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Lübeck und der
Universität Hamburg
Chefarzt: PD Dr. R. Thietje**

**Klinische Besonderheiten des
Harnblasenkarzinoms bei
querschnittgelähmten Menschen:
Eine Analyse der Hamburger Daten 04/1998 - 03/2017**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Kai Fiebag
aus Hamburg-Bergedorf

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Roland Thietje

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Kausch-Blecken von Schmeling

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2018

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.10.2018
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Unter fachlicher Unterstützung durch: Dr med. Ralf Böthig

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
1 EINLEITUNG.....	1
2 MATERIAL UND METHODEN.....	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.2 Ethik-Votum	7
2.3 Analyse-Methodik	7
3 ERGEBNISSE.....	8
3.1 Übersicht	8
3.2 Demographische Daten	13
3.3 Lähmungshöhe (Art der Blasenlähmung).....	13
3.4 Lähmungsmaß.....	14
3.5 Tumor-Subtypen.....	15
3.6 Tumorstadien	16
3.7 Latenzzeit Querschnittlähmung – Harnblasenkarzinom	17
3.8 Harnblasen-Management, Dauerkatheter	19
3.9 Weitere Risiko-Faktoren (Rauchen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteine)	20
3.10 Klinische Symptomatik	21
3.11 Diagnostik.....	22
3.12 Therapie	23
3.13 Verlauf / Prognose.....	24
4 DISKUSSION.....	27
4.1 Häufigkeit / Inzidenz	27

4.1.1 Studien zur Mortalität / Todesursache	30
4.2 Alters- und Geschlechtsstruktur.....	34
4.3 Lähmungshöhe (Art der Blasenlähmung).....	36
4.4 Lähmungsmaß.....	37
4.5 Tumor-Subtypen.....	39
4.6 Tumorstadien	40
4.7 Latenz QSL – Harnblasenkarzinom	41
4.8 Blasen-Management.....	42
4.9 Weitere Risikofaktoren (Rauchen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteine)	44
4.10 Klinische Symptomatik und Diagnostik	46
4.11 Therapie	48
4.12 Verlauf, Prognose	49
4.13 Prävention	50
4.14 Screening.....	51
5 SCHLUSSFOLGERUNGEN	56
6 ZUSAMMENFASSUNG	63
LITERATURVERZEICHNIS	64
TABELLENVERZEICHNIS	73
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
ANHÄNGE.....	75
1 Erfassungsbogen.....	75
2 Stellungnahme Ethikkommission Universität zu Lübeck	76
3 Publikation	77
DANKSAGUNG	78

Abkürzungsverzeichnis

AIS	ASIA Impairment Scale
ASIA	American Spinal Injury Association
BGKH	BG Klinikum Hamburg
C67	Diagnosekode für bösartige Neubildung der Harnblase
CT	Computertomografie
D09.0	Diagnosekode für Carcinoma in situ der Harnblase
D41.4	Diagnosekode für Neubildung unbekanntes Verhaltens der Blase
DK	Harnröhrendauerkatheter
DMGP	Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie
EAU	European Association of Urology
HWI	Harnwegsinfekte
IFK	Intermittierender Fremdkatheterismus
ISK	Intermittierender Selbstkatheterismus
KI	Konfidenzintervall
LMNL	Lower Motor Neuron Lesion
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
QSL	Querschnittlähmung
QZ	Querschnittgelähmten-Zentrum
RE	Reflexentleerung
RKI	Robert-Koch-Institut
SCC	Squamous cell carcinoma, Plattenepithel-Karzinom
SD	Standardabweichung
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SPK	Suprapubischer Katheter
TCC	Transitionalzell-Karzinom, Urothel-Karzinom
TUR-B	Transurethrale Resektion Blasentumor(e)
UMNL	Upper Motor Neuron Lesion
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Harnblasenkarzinome stellen weltweit die neunthäufigste Krebserkrankung [4] dar, bei Männern nehmen sie die fünfte und bei Frauen die 17. Stelle der häufigsten Karzinomdiagnosen ein [25]. Als gesicherte Risikofaktoren für Harnblasenkarzinome gelten das Rauchen und die Exposition gegenüber bestimmten beruflichen Noxen (z.B. aromatische Amine). 50% aller Harnblasenkarzinome sind geschlechtsunabhängig mit dem Rauchen [27] assoziiert. Die berufliche Exposition mit Karzinogenen ist bei Männern mit 7,1% und bei Frauen mit 1,9% der Tumorerkrankungen der Harnblase verbunden [59].

In Deutschland erkrankten 2013 fast 30.000 Personen an einem Harnblasenkarzinom, inklusive nicht-invasiver papillärer und in-situ-Tumoren der Harnblase [57]. Davon entfiel etwa ein Viertel auf Frauen. Die rohe Erkrankungsrate betrug 56,4/100.000 bei den Männern und 17,5/100.000 bei den Frauen. Die altersstandardisierten Raten berechneten sich mit 36,1/100.000 für die Männer und mit 9,1/100.000 für die Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei den Männern bei 71,9 Jahren, bei den Frauen bei 73,4 Jahren. Die Erkrankungsrate steigen bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter stetig an. Während die Inzidenz der T1- bis T4-Tumoren seit 2003 bei beiden Geschlechtern weitgehend stabil verläuft, steigt die Inzidenz der nicht-muskelinvasiven Formen (Ta/Tis) an.

In Deutschland leben etwa 100.000 querschnittgelähmte Menschen [66]. Hinsichtlich der Lähmungshöhe sind bei etwa 63% Rumpf und Beine betroffen (Paraplegiker), bei etwa 37% auch die Arme (Tetraplegiker). Etwa 70% der Querschnittgelähmten sind Männer, 30% Frauen.

Der Anteil unfallbedingter Querschnittslähmungen (traumatische Querschnittslähmung) beträgt im langjährigen Mittel etwa 68%, verschiedene Erkrankungen (Tumoren, Entzündungen, Durchblutungsstörungen, spinale Einblutungen etc.) verursachen 32% aller Querschnittslähmungen (nicht-traumatische Querschnittslähmungen). Dieser Anteil steigt kontinuierlich parallel zum zunehmenden Durchschnittsalter der Bevölkerung und der sich damit erhöhenden allgemeinen Morbidität.

Die Prävalenz der traumatischen Querschnittslähmung in Deutschland 2013 wird mit 500/Mio. Einwohner, die der nicht-traumatischen Querschnittslähmung mit

300/Mio. Einwohner angegeben [68]. Die Inzidenz der traumatischen Querschnittlähmung in Deutschland 2013 betrug 13/Mio. Einwohner, die Inzidenz für die nicht-traumatische Querschnittlähmung 12/Mio. Einwohner.

Jedes Jahr werden in Deutschland über 2000 Patienten mit einer frisch eingetretenen Querschnittlähmung in den zur Behandlung dieser Patienten hochspezialisierten Kliniken, sog. Querschnittgelähmten-Zentren (QZ) aufgenommen, im QZ des BG Klinikum Hamburg (BGKH) davon etwa 280.

Im Querschnittgelähmten-Zentrum erfolgt in der Regel die post-akute Erstbehandlung eines frisch querschnittgelähmten Patienten, gleichzeitig beginnt aber bereits während dieser Erstbehandlung die umfassende Rehabilitation mit dem Ziel der sozialen und im Idealfall auch beruflichen Integration bzw. Reintegration des Patienten (Komplexbehandlung). Das Konzept der umfassenden Behandlung Querschnittgelähmter beinhaltet jedoch darüber hinaus das Angebot eines regelhaften präventiven Nachsorgeprogramms („lebenslange Nachsorge“).

Patienten mit inkompletter oder kompletter Querschnittlähmung leiden nahezu obligat unter neurogenen Blasenfunktionsstörungen. Daher spielt die neurourologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge eine zentrale Rolle innerhalb des Konzeptes der umfassenden Behandlung Querschnittgelähmter. Allen Patienten des QZ des BGKH wird angeboten, sich in regelmäßigen, risikoadaptierten Abständen im Rahmen sogenannter „Uro-Checks“ neuro-urologisch nachuntersuchen zu lassen. Dieses Angebot wird sehr gut angenommen. Hier besteht bei den meisten Querschnittgelähmten eine enge Bindung an „ihr Zentrum“.

Ausgehend von der klinischen Erfahrung paraplegiologisch tätiger Urologen / Neuro-Urologen, dass Patienten, obwohl sie sich aufgrund einer Querschnittlähmung (QSL) in regelmäßiger urologischer Kontrolle („lebenslange Nachsorge“) befinden, relativ plötzlich an einem oft schon fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom erkranken können, stellen sich Fragen nach möglichen Zusammenhängen zwischen Querschnittlähmung und Harnblasenkarzinom.

Die Anzahl wissenschaftlicher Untersuchungen zu diesen Fragen ist begrenzt. Neben einigen Fallberichten und Reviews gibt es bisher nur sehr wenige retro-

spektive Untersuchungen mit $n > 3$ querschnittgelähmten Patienten, die im Verlauf an einem Harnblasenkarzinom erkrankten.

Allerdings wird das Risiko dieser Patienten, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, in der Literatur überwiegend als deutlich höher angegeben als in der Normalbevölkerung [21,29,72]. Die Tumorerkrankung tritt nach diesen Untersuchungen sehr häufig in einem jüngeren Lebensalter auf als in der Normalbevölkerung, darüber hinaus sind diese Tumoren zum Diagnosezeitpunkt in der Regel weit fortgeschritten und haben eine äußerst ungünstige Prognose [53,72].

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass Harnblasenkarzinome meist erst nach einer längeren Latenzzeit (Zeit zwischen Lähmungseintritt und Nachweis des Harnblasenkarzinoms) auftreten. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind unklar. Als Hypothese wird diskutiert, dass chronische Reizungen (Dauerkatheter, Harnsteine) eine epitheliale Hyperplasie auslösen, die wiederum das Risiko erhöht, einen malignen Zellklon hervorzurufen. Auch chronisch rezidivierende Harnwegsinfekte werden als Auslöser beschrieben. In Tiermodellen zeigten verschiedene Bakterien eine erhöhte Produktion von Nitrosaminen, die für ihre kanzerogene Potenz bekannt sind. Auch eine erhöhte Urinkontaktzeit sowie ein verändertes Immunsystem werden als potentielle Risikofaktoren bei Querschnittlähmung diskutiert [29,63,72]. Der wichtigste und bewiesene Risikofaktor für Blasenkrebs ist das Rauchen. Allerdings finden sich keine gesicherten Daten, dass der Anteil von Rauchern in der Population Querschnittgelähmter erhöht ist [29,37,64,65]

Da sich die Lebenserwartung querschnittgelähmter Patienten aufgrund der Fortschritte in der paraplegiologischen und neuro-urologischen Medizin verbessert [51,67], wird das Problem an Bedeutung zunehmen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei Menschen mit Querschnittlähmung schwanken in verschiedenen retrospektiven Untersuchungen zwischen 0,11% [53] und 2,43% [37].

Ein Screening nach einem Harnblasenkarzinom bei querschnittgelähmten Patienten ist bisher nicht definiert.

Prospektive Untersuchungen fehlen vollständig.

Daraus ergeben sich für die Analyse der eigenen Patienten-Datenbank folgende Fragestellungen:

1. Wie entwickelt sich das Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Dauer der vorbestehenden Querschnittlähmung?
2. Kann das Erkrankungsrisiko dieser Klientel durch geeignete Prävention reduziert werden?
3. Lassen sich innerhalb der heterogenen Gruppen der Menschen mit Querschnittlähmung Risikokategorien identifizieren, die von einem gezielten Screening profitieren könnten?
4. Gibt es besondere Therapieanforderungen des Harnblasenkarzinoms unter dem Aspekt der Querschnittlähmung?
5. Wie ist die versicherungsrechtliche Einordnung des Harnblasenkarzinoms bei Vorliegen einer Querschnittlähmung?

Das Ziel der folgenden Arbeit besteht darin, anhand einer Analyse der Patientendatenbank des Querschnittgelähmten-Zentrums des BG Klinikum Hamburg in der Zusammenschau mit den Daten der betreffenden Literatur die Möglichkeiten und Notwendigkeiten darzustellen, die genannten Fragen zu klären.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Grundlage der vorliegenden Analyse stellt die Auswertung der elektronischen Patienten-Akten im Querschnittgelähmten-Zentrum (QZ) des BGKH dar. In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 32 Patienten des Querschnittgelähmten-Zentrum des BGKH ausgewertet, bei denen im Zeitraum vom 01.04.1998 (Inbetriebnahme der elektronischen Patientenakte) bis 31.03.2017 ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert worden war. Eingeschlossen wurden alle querschnittgelähmten Patienten, die im genannten Zeitraum in unserer Klinik ambulant oder stationär behandelt wurden. Drei Patienten zeigten im Rahmen der Routine-Erstdiagnostik nach frisch eingetretener Querschnittlähmung zystoskopisch einen oberflächlichen Harnblasen-Tumor, der offenbar bereits zum Zeitpunkt des Lähmungseintritts bestand. Diese Patienten wurden von der weiteren Daten-Analyse ausgeschlossen.

Folgende Daten wurden erhoben:

Name, Vorname (erster Buchstabe)	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Geb.-Datum	
QSL-Höhe	
ASIA-Impairment-Scale (AIS)	
Lähmung seit	
Tag der Tm.-Diagnose	
Tumor-Stadium (TNM, G)	
Histologie	<input type="checkbox"/> TCC (Urothel-Ca.) <input type="checkbox"/> SCC (Plattenepithel-Ca.) <input type="checkbox"/> Andere:
Art der Blasenentleerung (wie viele Jahre jeweils?)	<input type="checkbox"/> ISK <input type="checkbox"/> IFK <input type="checkbox"/> RE (Kondom) <input type="checkbox"/> Andere:
Dauer-Katheter? (wenn ja, wie viele Jahre ?)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> DK Jahre bzw. Monate <input type="checkbox"/> SPK Jahre bzw. Monate

Raucher?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; package-years:
Blasenstein-Operationen ?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Rezidiv. Harnwegsinfekte ?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Symptomat. z. Zeitpunkt der Diagnose?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:
Diagnostik (in welcher Reihenfolge: 1.,2.,3. usw.)	<input type="checkbox"/> Zystoskopie <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> CT/MRT <input type="checkbox"/> Andere:
Therapie (in welcher Reihenfolge: 1., 2., 3. usw.)	<input type="checkbox"/> Radikale Zystektomie Wenn ja - Art der Harnableitung: <input type="checkbox"/> Ileum Conduit <input type="checkbox"/> Uretero-Cutaneostomie <input type="checkbox"/> Mainz I <input type="checkbox"/> Neoblase <input type="checkbox"/> andere: <input type="checkbox"/> TUR-B <input type="checkbox"/> Chemo-Therapie <input type="checkbox"/> Strahlen-Therapie <input type="checkbox"/> Andere:
Verlauf (verstorben am ?)	

Abbildung 1 zeigt die erhobenen Daten in tabellarischer Auflistung. Hierzu wurde ein ausfüllbares PDF-Formular erstellt (siehe Anhang 1)

Im genannten Zeitraum gab es am Querschnittgelähmten-Zentrum des BGKH keine Screening-Strategie nach Harnblasenkarzinomen, so dass die Harnblasen-Tumore entweder sonographisch oder zystoskopisch im Rahmen der regelmäßig durchgeführten neuro-urologischen Kontrolluntersuchungen der querschnittgelähmten Patienten oder infolge auftretender Symptome wie Hämaturie, Harnstauungsnieren oder rezidivierender Harnwegsinfekte diagnostiziert wurden.

Der Verlauf der Tumorerkrankung wurde durch einmal jährliche, telefonische Abfragen des Patienten bzw. des Hausarztes aktualisiert.

2.2. Ethik-Votum

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck hat die Daten-Erfassung und Auswertung unter dem Aktenzeichen 17-345A zur Kenntnis genommen und achtet eine Behandlung im normalen Antragsverfahren für nicht notwendig. Ferner wurde ein positives Ethik-Votum vom „Institutional Review Board“ (IRB), dem Hauptgeschäftsführer der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW, Pappelallee 33, 22089 Hamburg) eingeholt.

2.3 Analyse-Methodik

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank des Programms Microsoft™ Excel 2013™ tabellarisch erfasst und anschließend in das Statistikprogramm Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) überführt. Mittels SAS 9.2 und Excel™ wurden die Daten anschließend statistisch ausgewertet (Median, Mittelwerte und Standardabweichung, Kaplan-Meyer-Kurve). Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde das Vorliegen einer Normalverteilung der Datensätze überprüft. Der nicht-parametrische Wilcoxon-Scorewerte-Test wurde für die statistische Untersuchung der Differenz zwischen Medianwerten von zwei Gruppen angewendet. Das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Tests in dieser Arbeit auf $P < 0,05$ gesetzt.

Für die Box-Plots dieser Arbeit wurde ebenfalls die Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) benutzt. Die anderen Grafiken wurden mit der Software Microsoft® Excel (Microsoft, Redmond, USA) erstellt.

Daneben wurde eine computer-gestützte Literatur-Suche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library mit den Suchbegriffen „(bladder cancer) AND (spinal cord injury)“ in „All Fields“ durchgeführt (04.07.2017). In der PubMed-Datenbank fanden sich insgesamt 253 Treffer, darunter 65 „Case Reports“ und 24 „Reviews“. Nach Ausschluss aller redundanten Artikel sowie von Veröffentlichungen, in denen keine Original-Daten vorgestellt wurden, konnten insgesamt 16 Studien mit mehr als drei Tumor-Patienten identifiziert werden.

Im „Cochrane Central Register“ fanden sich keine relevanten Analysen.

Weitere dem Autor bekannte oder in den analysierten Originalarbeiten zitierte Veröffentlichungen bzw. Reviews wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Im Analysezeitraum vom 01.04.1998 bis 31.03.2017 wurden im QZ des BGKH 6432 verschiedene Patienten mit einer Querschnittlähmung (1745 weiblich, 4687 männlich) ambulant oder stationär behandelt.

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 32 Patienten mit QSL und Harnblasenkarzinom identifiziert. Daraus errechnet sich eine Häufigkeit von 0,50%. Das mediane Follow-up der Tumor-Patienten betrug 57,5 Monate (MW 81,94 Monate, SD 11,69 Monate, 95-%-KI 38,0 – 99,0 Monate). Die erhobenen Daten werden synoptisch in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Tab.1 Synopsis relevanter Daten der an Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten mit Querschnittlähmung im BG_Klinikum Hamburg

	Geschlecht	QSL-Höhe	AIS-Klassifikation	Alter bei Lähmung	Alter bei Tumor-Diagnose	Diagnose nach Lähmung	Tumor-Stadium	Histologie	Blasen-entleerung	Dauer-Katheter	Steine / HWI	Therapie	Harnableitung	Verlauf	Überleben
	m/ w			Jahre	Jahre	Jahre									Monate
1	m	C5	C	29	48	19	>T1	TCC	RE	nein	nein/nein	Pall. TURB	-	V	(2)
2	m	C3	B	26	44	18	pT1G3	TCC	ISK	nein	nein/nein	Rad. ZystE	IC	Rez.	lebt 46
3	m	C5	A	21	41	20	pT3aG3pN0	TCC	RE	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	Unauff.	lebt 57
4	m	C5	A	24	54	30	pT4aG3pN0	TCC	RE	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	V	(9)
5	m	D3	A	21	54	33	cT3-4G3cN2	TCC	RE	nein	nein/nein	Pall. TURB	-	V	(1)
6	m	D12	A	38	71	33	cT3bG3cN1	TCC	RE	nein	nein/nein	Pall. Chemo	-	V	(12)
7	m	C4	A	43	62	19	pT2aG2-3	SCC	RE	nein	nein/nein	Pall. TURB	-	V	(4)
8	m	D6	A	20	48	28	pT2aG3	TCC	RE, ISK	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	V	(13)
9	m	D10	A	15	61	46	pT3bG3pN0	TCC	RE, DK	2 Jahre	nein/ja	Rad. ZystE	UCN	V	(42)
10	m	C6	B	19	35	16	pT3aG3pN2	TCC	RE	nein	nein/nein	Rad. ZystE	IC	V	(11)
11	m	C5	C	18	51	33	cT4cN2M1	SCC	ISK, DK	2 Monate	nein/nein	Pall. Chemo	-	V	(7)
12	w	D4	A	18	51	33	pT2bG2pN0	TCC	RE, SARS	nein	nein/nein	Rad. ZystE	Mainz 1	Rev.	lebt 81
13	m	L1(L)	A	30	68	38	pT4G3	TCC	Crede, SPK	1o Jahre	ja/ja	Pall. TURB	-	V	(5)
14	m	C5	B	48	56	8	pTaG1	TCC	IFK	nein	nein/nein	Rez. TURB	-	Unauff.	lebt 141
15	w	D2	A	23	48	25	pT2a	TCC	ISK	nein	ja/ja	Rad. ZystE	Mainz 1	V	(12)
16	m	D4	A	36	72	36	pT4aG3pN0	TCC	RE	nein	nein/nein	Rad. ZystE	IC	V	(17)
17	m	C6	B	34	74	40	cT4bcN2	SCC	RE	nein	nein/ja	Pall. UCN	UCN	V	(1)
18	m	L1(L)	A	29	67	38	pT4aG3pN0	TCC	Crede, DK	21 Monate	ja/ja	Rad. ZystE	IC	V	(7)
19	m	D10	C	37	53	16	pTaG2+pTIS	TCC	ISK	nein	ja/nein	Rad. ZystE	IC	Unauff.	lebt 44

	Geschlecht	QSL-Höhe	AIS-Klassifikation	Alter bei Lähmung	Alter bei Tumor-Diagnose	Diagnose nach Lähmung	Tumor-Stadium	Histologie	Blasen-entleerung	Dauer-Katheter	Steine / HWI	Therapie	Harnableitung	Verlauf	Überleben
	m/w			Jahre	Jahre	Jahre									Monate
20	w	C7	A	22	73	51	pTaG1N0	SCC	RE	nein	ja/nein	Rad. ZystE	IC	V	(4)
21	m	C6	D	48	69	21	pT4aG3N2	TCC	RE	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	V	(115)
22	m	L1(L)	A	28	80	52	pT2G3N0	TCC	Crede, ISK	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	V	(18)
23	m	D2	A	21	49	28	cT4N2M0	-	RE	nein	nein/nein	Palliation		V	(1)
24	m	C4	C	20	55	35	pT3G3N2	TCC	RE	nein	nein/nein	Rad. ZystE	IC	V	(80)
25	m	C0	C	31	56	25	pT4aG3N1	TCC	RE	nein	nein/ja	Rad. ZystE	IC	Unauff.	lebt 8
26	m	T4	A	16	56	40	pT4aG3N2	TCC	RE	nein	nein/nein	Rad. ZystE	UCN	Unauff.	lebt 10
27	m	T7	C	28	53	25	pT2G3	TCC	RE	nein	nein/nein	Rad. ZystE	IC	unauff	lebt 11
28	m	L2(L)	A	0	57	57	pT2G3N2M1	TCC	ISK	nein	nein/nein	Chemo		V	(6)
29	m	C7	A	21	40	19	pTaG3	TCC	RE,IFK	SPK 10Mon.	nein/ja	Rez. TUR-B		Progr.	lebt 37
30	m	T2	B	21	50	29	pT1G3	TCC	RE	nein	nein/ja	Rez. TUR-B		Unauff.	lebt 26
31	m	T4	A	23	45	22	pT4aG3pN2	SCC	RE	DK 6 Mon.	nein(ja	Rad. ZystE	IC	unauff	lebt1
32	m	L2(L)	A	26	64	38	pT3aG3N0	TCC	ISK	DK 5Mon.	ja(/nein	Rad. ZystE	IC	V	(19)

Legende: QSL-Höhe- Höhe der Querschnittlähmung; (L) – LMNL; AIS-Klass. – Klassifikation der American Spinal Cord Association (e1); HWI- Harnwegsinfekt; RE – Reflex-Entleerung; ISK – Intermittierender Selbstkatheterismus; DK – transurethraler Dauerkatheter; SARS – Sakraler Vorderwurzelstimulator; SPK – suprapubischer Dauerkatheter; pall. – palliativ; rad. ZystE – radikale Zystektomie; IC – Ileum conduit; UCN – Uretero-Cutaneostomie; Mainz 1 – Mainz-1-Pouch; Rez. – Rezidiv; V – verstorben; Rev. – Revision; Progr – Progress; Zahlen in Klammern – verstorben nach () Monaten

Tab.2 weitere Daten der an Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten mit Querschnittlähmung im BG_Klinikum Hamburg

	Geschlecht	QSL-Höhe	AIS-Klassifikation	Alter bei Lähmung	Alter bei Tumor-Diagnose	Raucher	Symptome bei Diagnose	Diagnostik (Reihenfolge)
	m/ w			Jahre	Jahre	nein, ja (p-y)	sympt./asympt.	UC, Sono, CT/MRT, andere - Reihenfolge!
1	m	C5	C	29	48	k.A.	Stauung, Fieber	1.Sono, 2.UC, 3.CT
2	m	C3	B	26	44	ja (15)	Asympt.	1.UC, 2.CT
3	m	C5	A	21	41	k.A.	Hämaturie	1. Sono, 2.UC, 3. CT
4	m	C5	A	24	54	k.A.	Stauung bds.	1.Sono , 2.CT, 3.UC
5	m	D3	A	21	54	ja	Hämaturie	1.Sono, 2.UC, 3.CT
6	m	D12	A	38	71	k.A.	Hämaturie	1.UC, 2.CT
7	m	C4	A	43	62	k.A.	Hämaturie	1.UC, 2.MRT
8	m	D6	A	20	48	k.A.	k. A.	k.A.
9	m	D10	A	15	61	nein	rez.Hämaturie	1.UC, 2.MRT, 3.Skelett-Szintigraphie
10	m	C6	B	19	35	k.A.	k. A.	k.A.
11	m	C5	C	18	51	k.A.	Stauung, Fieber	1.Sono, 2.rZG., 3.CT
12	w	D4	A	18	51	ja	Hämaturie	1.Sono, 2.UC, 3.CT
13	m	L1(L)	A	30	68	k.A.	Asympt.	1. Sono, 2.CT, 3.UC
14	m	C5	B	48	56	k.A.	Asympt.	1.UC, 2.CT
15	w	D2	A	23	48	k.A.	Stauung, Gewicht↓	1.UC, 2.MRT
16	m	D4	A	36	72	k.A.	Hämaturie	1.UC, 2.MRT
17	m	C6	B	34	74	k.A.	Rez. Hämaturie	1.UC, 2.CT
18	m	L1(L)	A	29	67	ja	k.A.	k.A.
19	m	D10	C	37	53	k.A.	Asympt.	1.UC, 2.CT

	Geschlecht	QSL-Höhe	AIS-Klassifikation	Alter bei Lähmung	Alter bei Tumor-Diagnose	Raucher	Symptome bei Diagnose	Diagnostik (Reihenfolge)
	m/ w			Jahre	Jahre	nein, ja (p-y)	sympt./asympt.	UC, Sono, CT/MRT, andere - Reihenfolge!
20	w	C7	A	22	73	k.A.	Asympt.	1.UC, 2.CT
21	m	C6	D	48	69	nein	Asympt.	1.UC, 2.MRT
22	m	L1(L)	A	28	80	ja (25)	Hämaturie	1.UC, 2.MRT, 3.Skelett-Szintigraphie
23	m	D2	A	21	49	ja (60)	Harnstauung	1.MRT, 2.Sono
24	m	C4	C	20	55	ja (30)	Harnstauung	1.Sono, 2.MRT, 3.UC
25	m	C0	C	31	56	nein	Hämaturie	1.Sono, 2.UC, 3.CT
26	m	T4	A	16	56	k.A.	Stauung, Schmerz	1.Sono, 2.UC, 3.CT
27	m	T7	C	28	53	ja (8)	Hämaturie, rez. HWI	1.Sono, 2.UC, 3.CT
28	m	L2(L)	A	0	57	nein	Rez. HWI	1.Sono, 2.UC, 3.CT
29	m	C7	A	21	40	nein	Asympt.	1.Sono, 2.UC, 3.CT
30	m	T2	B	21	50	ja (30)	Hämaturie	1.UC, 2.CT
31	m	T4	A	23	45	nein	Hämaturie	1.UC, 2.CT
32	m	L2(L)	A	26	64	ja	Hämaturie	1.UC, 2.CT

Legende: QSL-Höhe- Höhe des Querschnittsyndroms; AIS-Klass. – Klassifikation der American Spinal Cord Association (e1); (p-y) – package years; k.A. – keine Angaben; rez. – rezidierte; HWI- Harnwegsinfekt; UC – Urethro-Zystoskopie; Sono – Sonographie; CT/MRT – Computertomographie/Magnetresonanztomographie; rZG – retrogrades Zystogramm

3.2 Demographische Daten

Es fanden sich drei Frauen und 29 Männer (Abb. 2). Das mediane Alter der querschnittgelähmten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Harnblasenkarzinoms betrug für die Gesamtgruppe 54,5 Jahre (Mittelwert 56,41 Jahre, Standardabweichung 11,02 Jahre), für Männer 55,0 Jahre (Mittelwert 56,31 Jahre, Standardabweichung 11,00 Jahre) und für Frauen 51,0 Jahre (Mittelwert 57,33 Jahre, Standardabweichung 13,65 Jahre).

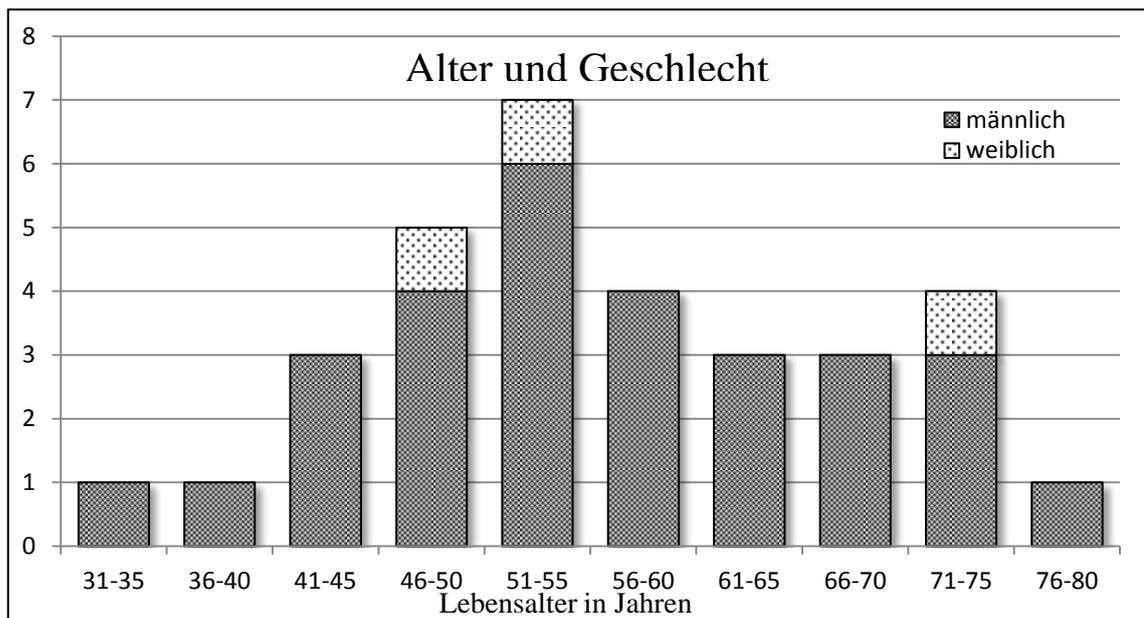
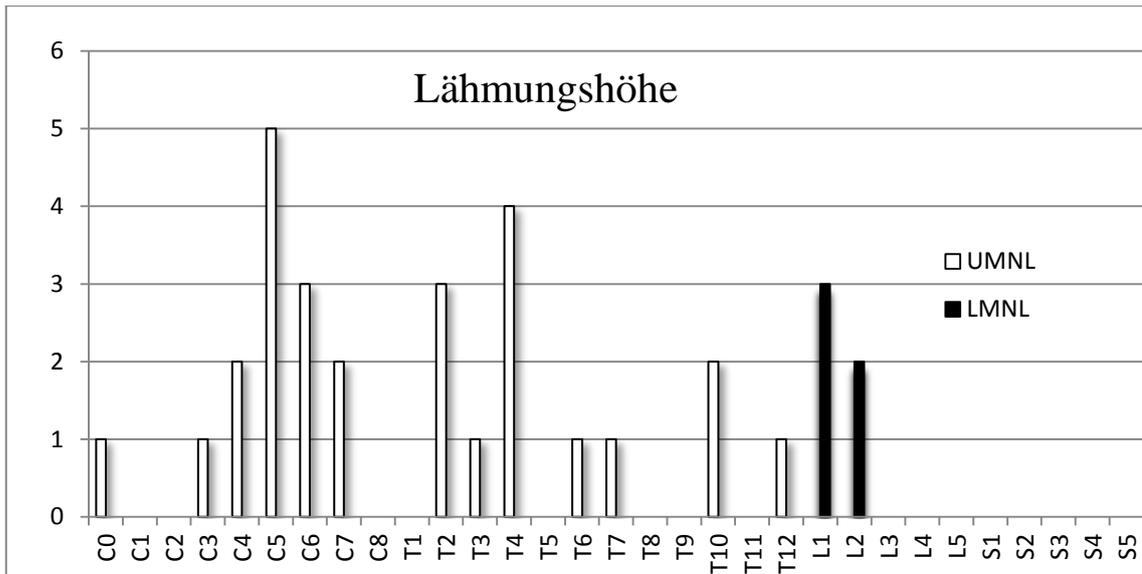


Abb.2: Alter und Geschlecht bei Tumor-Diagnose

3.3 Lähmungshöhe (Art der Blasenlähmung)

Die Verteilung der Lähmungshöhen der betroffenen Patienten zeigt Abb. 3. Während 27 von 32 Patienten an einer Blasenlähmung vom Typ der spinalen Reflexblase bei einer supranukleären Läsion (Upper Moto Neuron Lesion, UMNL) litten, wiesen fünf Patienten (alle männlich) mit einer Lähmungshöhe unterhalb L1 eine Blasenlähmung vom Typ der infranukleären Läsion (Lower Motor Neuron Lesion, LMNL) mit akontraktilen, areflexivem Detrusor auf.



Legende: UMNL – Upper Motor Neuron Lesion, LMNL – Lower Motor Neuron Lesion

Abb.3: Lähmungshöhe

3.4 Lähmungsmaß

Neben der Lähmungshöhe wurde auch der Grad der Lähmungsschwere, klassifiziert nach der American Spinal Injury Association Impairment Scale, AIS [2,3] erfasst (Abb. 4). Es fanden sich sensomotorisch komplette Lähmungen (AIS A) bei 20 Patienten (62,5%). Bei 37,5% der Patienten (AIS B, C und D) waren zumindest partiell erhaltene sensible Qualitäten unterhalb des Lähmungsniveaus vorhanden. Eine hochgradig inkomplette Lähmungsform mit funktionell relevanten Muskelfunktionen (AIS D) unterhalb des Lähmungsniveaus fand sich nur bei einem.

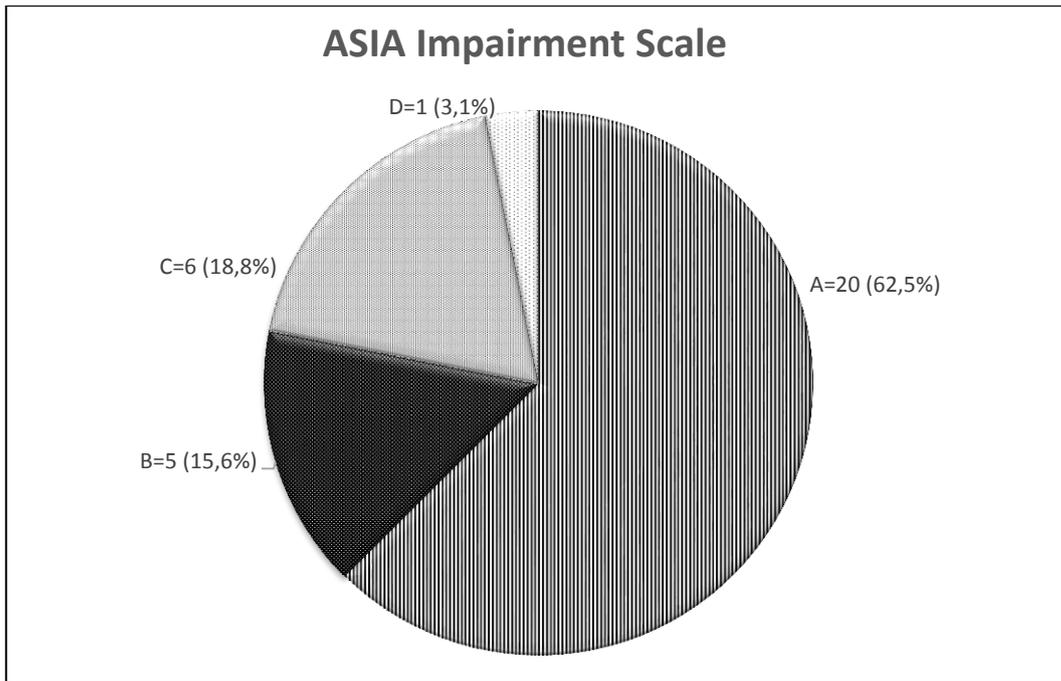


Abb.4: Lähmungsmaß nach AIS Typ A, B, C, D

3.5 Tumor-Subtypen

Histologisch zeigten sich 26 Urothel-Karzinome (Transitionalzell-Karzinome - TCC, Altersmedian 56,0 Jahre, Mittelwert 55,81 Jahre, Standardabweichung 10,19) und fünf Plattenepithel-Karzinome (squamöse Karzinome - SCC, Altersmedian 62,0 Jahre, Mittelwert 61,00 Jahre, Standardabweichung 12,94) sowie ein völlig undifferenziertes Karzinom (Abb. 5). Der Anteil der SCC betrug somit 15,6%.

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich mehr als 6 Jahre älter (Mittelwerte) als Patienten mit einem Urothelkarzinom.

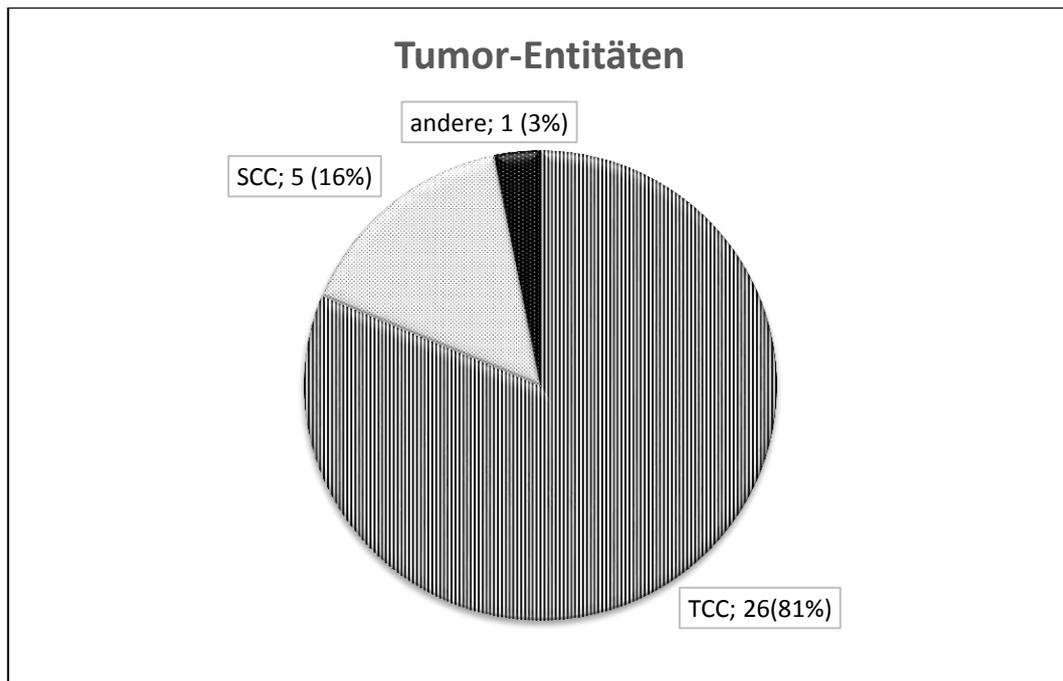


Abb.5: Tumor-Entitäten

3.6 Tumorstadien

Die untersuchten Patienten mit Querschnittlähmung zeigten folgende Verteilung (Abb. 6) der Tumorstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: 25/32 Patienten (78,2%) hatten bei der Diagnosestellung einen muskelinvasiven Tumor \geq T2 (20/25 TCC, 4/25 SCC und 1 vollständig entdifferenziertes Karzinom). Daneben fanden sich drei T1-Tumoren (alle TCC und schlecht differenziert (G3)) sowie vier pTa-Tumoren (2x G1 (1x TCC, 1x SCC), 1x G2 (TCC) und 1xG3 (TCC)).

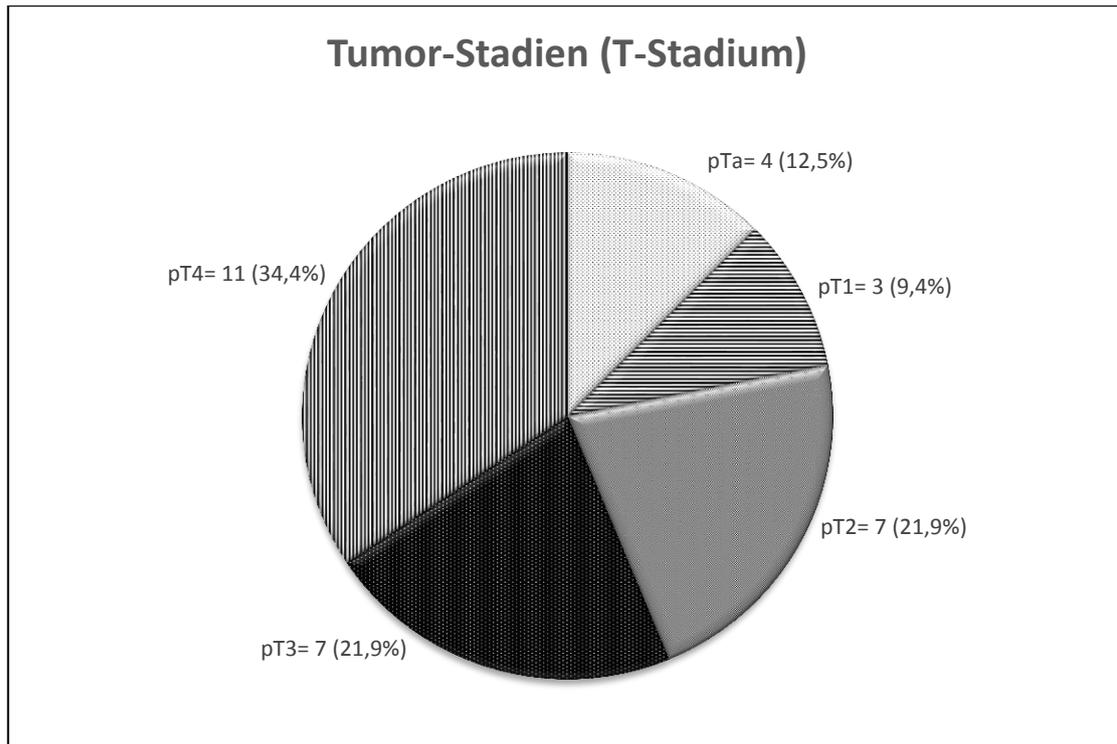


Abb.6: T-Stadien bei Erstdiagnose

3.7 Latenzzeit Querschnittlähmung – Harnblasenkarzinom

Die Latenzzeit (Abb. 7) zwischen Lähmungsbeginn und Zeitpunkt der Tumorentdeckung betrug median insgesamt 29,5 Jahre (Mittelwert 30,34 Jahre, Standardabweichung 11,51 Jahre), für die TCC 28,5 Jahre (Mittelwert 29,92 Jahre, Standardabweichung 11,6133 Jahre) und die SCC 33,5 Jahre (Mittelwert 33,00 Jahre, Standardabweichung 13,13 Jahre). Die Latenzzeit für das SCC war somit median 4,5 Jahre länger als für das TCC (Abb. 8). Statistisch zeigte sich (Wilcoxon-Test) kein signifikanter Unterschied ($p= 0,6141$).

Die geringste Zeitspanne zwischen Eintritt der Querschnittlähmung und Detektion eines Harnblasenkarzinoms (TCC) lag bei einem Patienten bei 8 Jahren. Nach 15 Lähmungsjahren kam es in unserem Patientengut zu einem sprunghaften Anstieg des Risikos der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.

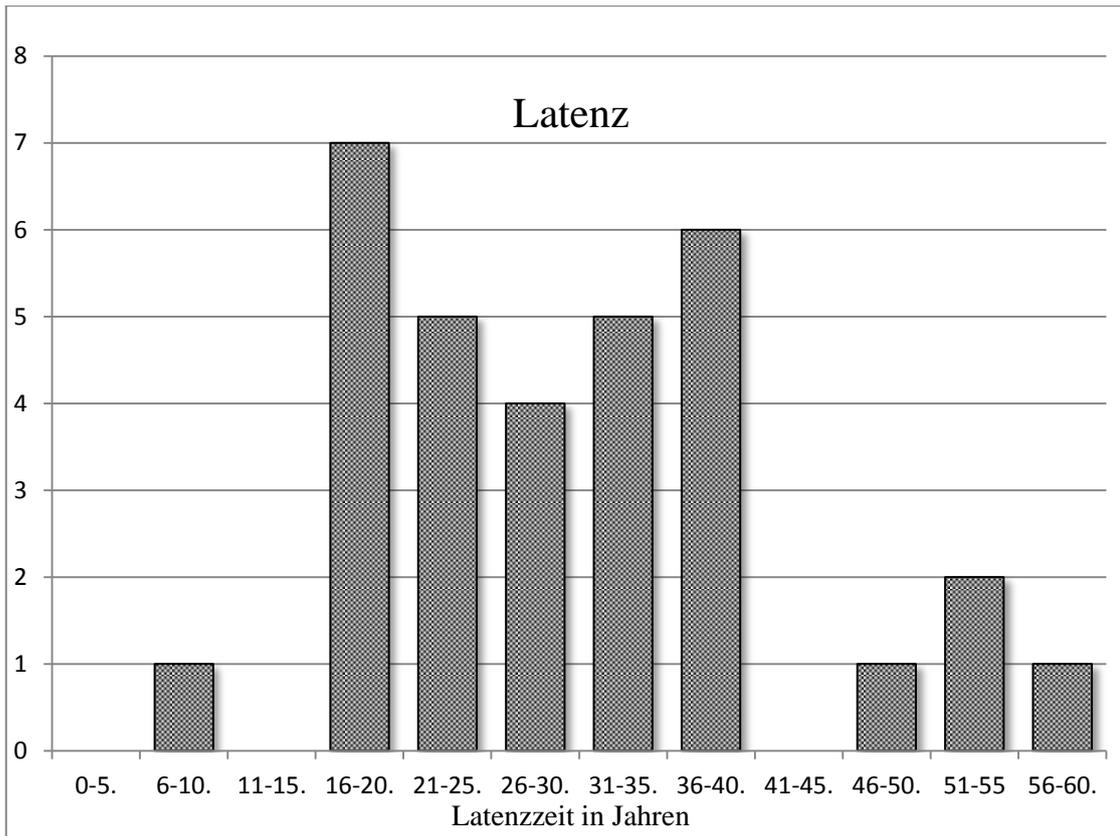


Abb.7: Latenzzeit zwischen Lähmungseintritt und Tumor-Erstdiagnose

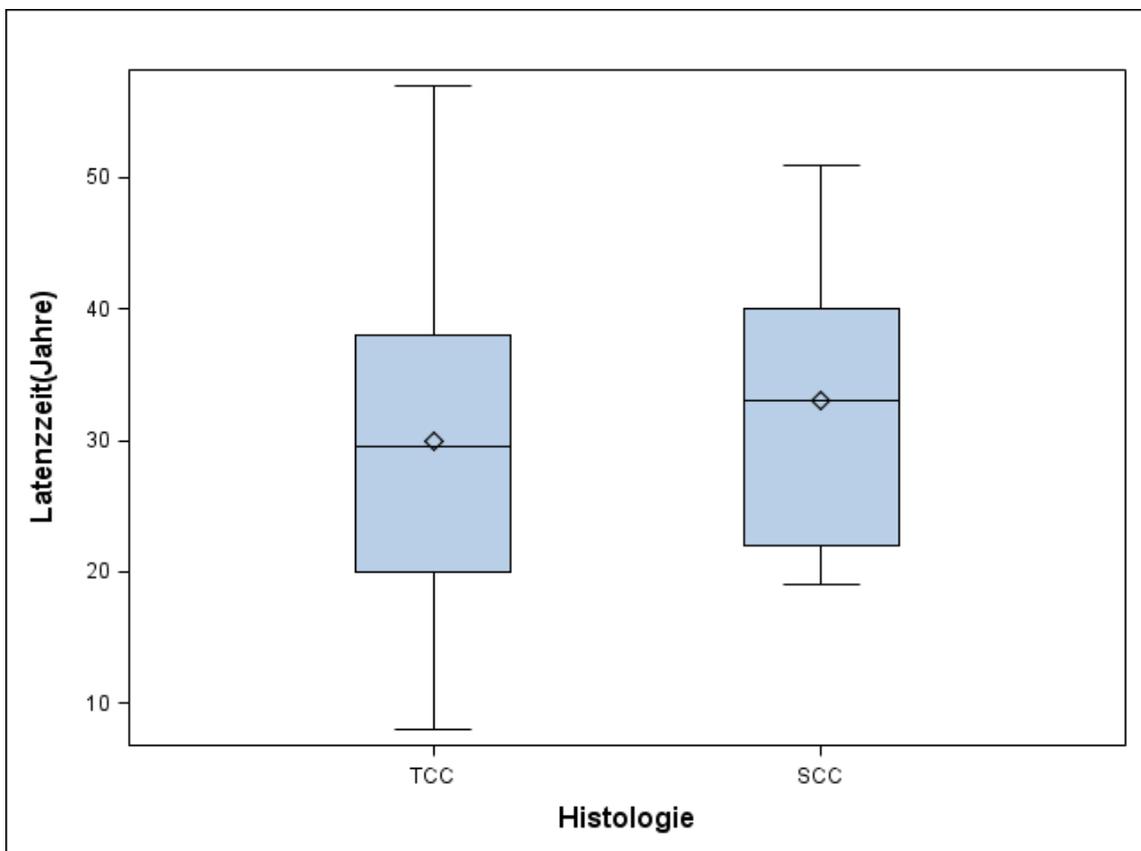


Abb.8: TCC / SCC vs. Latenzzeit (p= 0,6141)

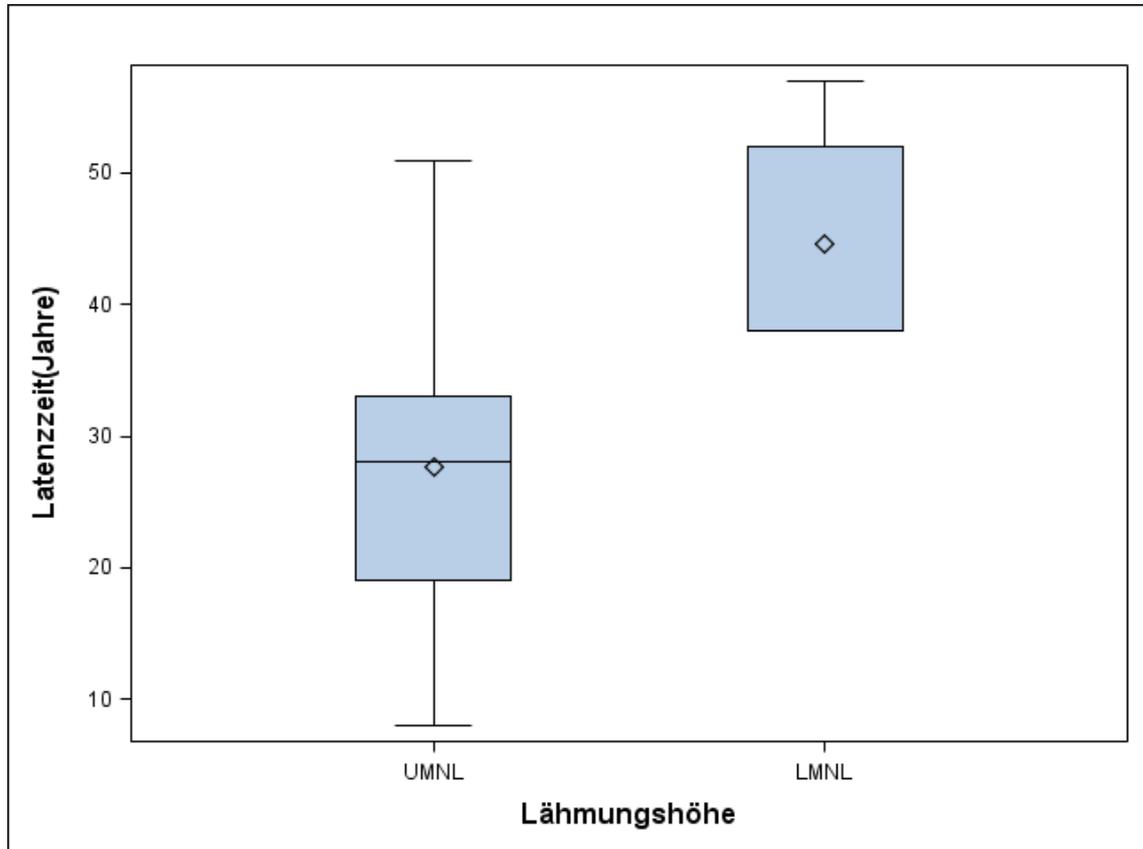


Abb.9: UMNL / LMNL vs. Latenzzeit (p= 0,0015)

Bei Vorliegen einer Rückenmarkschädigung oberhalb des sakralen Miktionszentrums mit Ausbildung einer Detrusorüberaktivität (UMNL) betrug die mediane Latenz zwischen Lähmungseintritt und Diagnose des Harnblasenkarzinom median 28 Jahre (Mittelwert 27,7 Jahre, Standardabweichung 9,93 Jahre). Patienten mit einer Läsion des unteren Motoneurons (LMNL) und areflexivem Detrusor wiesen dagegen eine mediane Latenzzeit von 38 Jahren (Mittelwert 44,6 Jahre, Standardabweichung 9,2 Jahre) auf. Die Lähmungshöhe bzw. die Art der Blasenlähmung zeigte somit einen signifikanten Einfluss (Wilcoxon Test, $p=0,0015$) auf die Latenzzeit (Abb. 9).

3.8 Harnblasen-Management, Dauerkatheter

Die Art der Blasenentleerung wurde ebenfalls erfasst (siehe Tab. 1). Die weit- aus überwiegende Mehrzahl der Patienten entleerte die Harnblase durch eine Reflex-Miktion oder intermittierenden Katheterismus. Unter einer Gesamt-Latenzzeit zwischen Lähmungseintritt und Diagnose des Harnblasenkarzinoms für alle erfassten Patienten von 971 Jahren (das entspricht 11 652 Monaten)

summierten sich die Monate, während der die Patienten vorübergehend einen transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheter zur Ableitung der Harnblase benutzten, auf gesamt 167 Monate („Dauerkatheter-Monate“, 1,68%).

Die Rate der „Dauerkatheter-Monate“ bei den Patienten mit SSC war noch niedriger: 8 von insgesamt 1 980 Latenzmonaten (0,4%) als bei Patienten mit TCC: 180 von 9 336 Latenzmonaten (1,93%).

Es zeigt sich, dass chronische Dauerableitungen der Harnblase nur eine untergeordnete Rolle in der Versorgung unseres querschnittgelähmten Patientenkollektivs spielen.

3.9 Weitere Risiko-Faktoren (Rauchen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteine)

Infolge der überwiegend retrospektiven Datenerfassung konnten die klassischen Risiko-Faktoren für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen leider nur unvollständig erfasst werden.

Insbesondere zum Rauchen (Tab. 2) ließen sich nur bei der Hälfte der Patienten valide Aussagen generieren: 10 von 16 Patienten waren Raucher, 6 von 16 Nichtraucher und bei 16 Patienten waren keine Angaben möglich. Eine genaue Bestimmung der „*package-years*“ gelang nur bei 6 Patienten.

„Rezidivierende Harnwegsinfekte“ werden bei querschnittgelähmten Patienten durch das Auftreten von 3 oder mehr Harnwegsinfekten pro Jahr definiert [8]. Diese Angabe fand sich bei 14 von 32 querschnittgelähmten Patienten mit einem Harnblasenkarzinom (Tab.1).

Eine operative Entfernung von Harnblasensteinen war anamnestisch bei 6 der 32 Patienten im Verlauf der querschnitt-spezifischen, neuro-urologischen Nachsorge notwendig geworden.

Auf der anderen Seite gaben 15 der 32 Patienten laut den untersuchten Patienten-Akten an weder unter rezidivierenden Harnwegsinfekten, noch unter Blasensteinen gelitten zu haben.

3.10 Klinische Symptomatik

Die Symptome, die zur Diagnostik bzw. zur Diagnose eines Harnblasenkarzinoms führten, wurden ebenfalls erfasst (Tab 2). Bei 3 Patienten ließen sich allerdings keine Angaben finden.

Führendes Symptom (Abb. 10) war eine Hämaturie mit 14 Nennungen. Eine sonographisch diagnostizierte Harnstauung einer oder beider Nieren führte in 7 Fällen zur Tumor-Diagnostik. Die sonographische Abklärung von rezidivierenden Harnwegsinfekten führte bei einem Patienten zu der Verdachtsdiagnose eines Harnblasenkarzinoms. Weitere Symptome waren Fieber bei 2 Patienten und retropubische Schmerzen bei einem Patienten, jeweils neben einer Harnstauung. Bei je einem Patienten bestanden ein Gewichtsverlust neben einer Harnstauungsniere bzw. rezidierte Harnwegsinfekte neben einer Makrohämaturie.

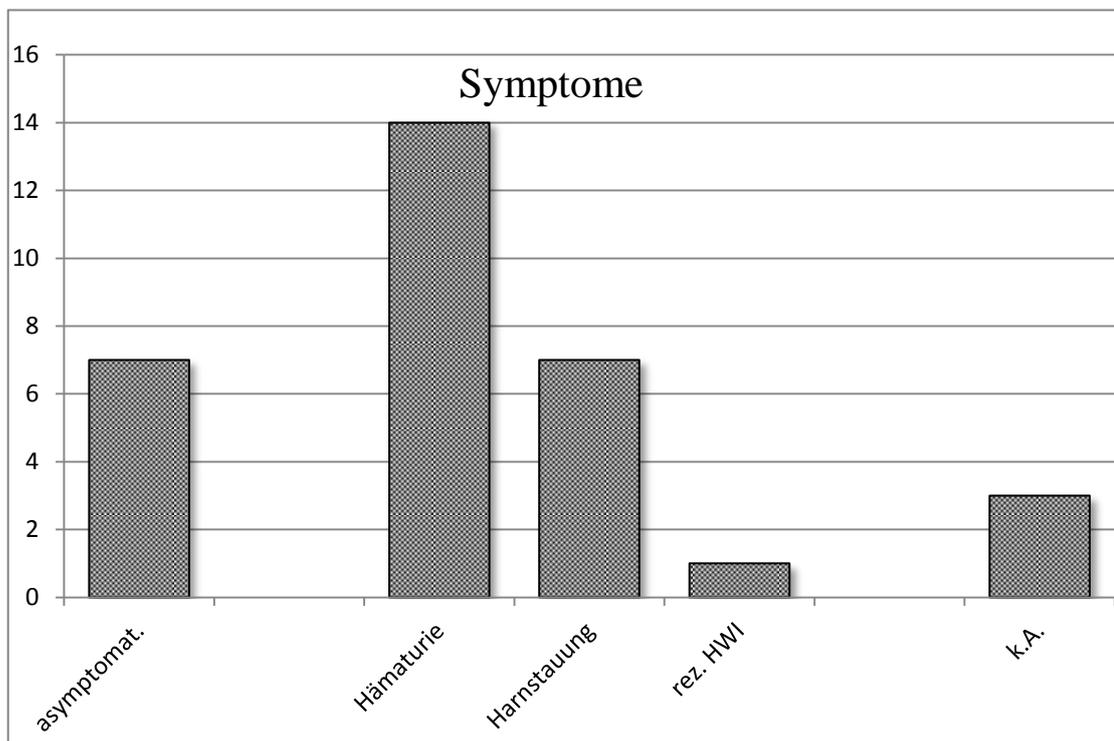


Abb.10: Symptome

Bei lediglich 7 querschnittgelähmten Patienten ohne Symptome, die auf ein Harnblasenkarzinom hinwiesen, wurde dieses im Rahmen der neurologischen, querschnittspezifischen Nachsorge-Untersuchungen („lebenslange Nachsorge“ – „Uro-Check“) diagnostiziert. Bei 5 dieser Patienten führte eine Routine-Zystoskopie (davon einmal vor einer geplanten Botulinumtoxin A-

Injektion in den Detrusor) und bei 2 Patienten die routinemäßig während bzw. nach der urodynamischen Untersuchung durchgeführte Sonographie der gefüllten Harnblase zur Detektion eines Harnblasen-Tumors.

3.11 Diagnostik

Das nächste Item der Datenerhebung untersuchte die Reihenfolge der diagnostischen Maßnahmen (Tab. 2) bei Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms. Hierzu waren bei 3 Patienten retrospektiv keine Angaben zu erheben.

Der erste diagnostische Schritt war in 15 Fällen die Durchführung einer Urethro-Zystoskopie (Abb. 11). In 13 Fällen erfolgte die Erstdiagnose durch eine Sonographie der Harnblase, zwölfmal gefolgt von einer Urethro-Zystoskopie. Bei einem Patienten war eine endoskopische Passage der Harnröhre nicht möglich. Hier wurde, bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor, ein retrogrades Zystogramm angefertigt. Bei einem weiteren Patienten mit Harnstauung der Nieren bei ebenfalls lokal weit fortgeschrittener Tumorerkrankung der Harnblase erfolgte die Primärdiagnostik durch eine Magnetresonanztomographie (MRT). Lediglich bei diesen beiden, palliativ behandelten Patienten wurde auch im Verlauf keine Urethro-Zystoskopie durchgeführt.

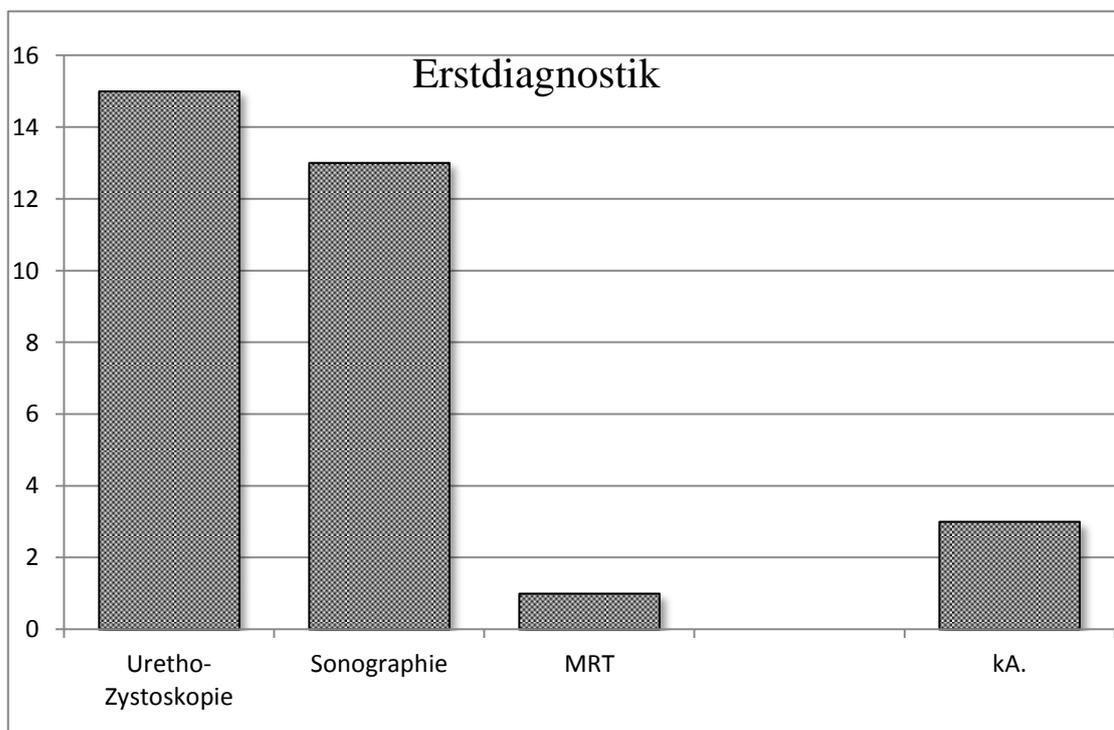
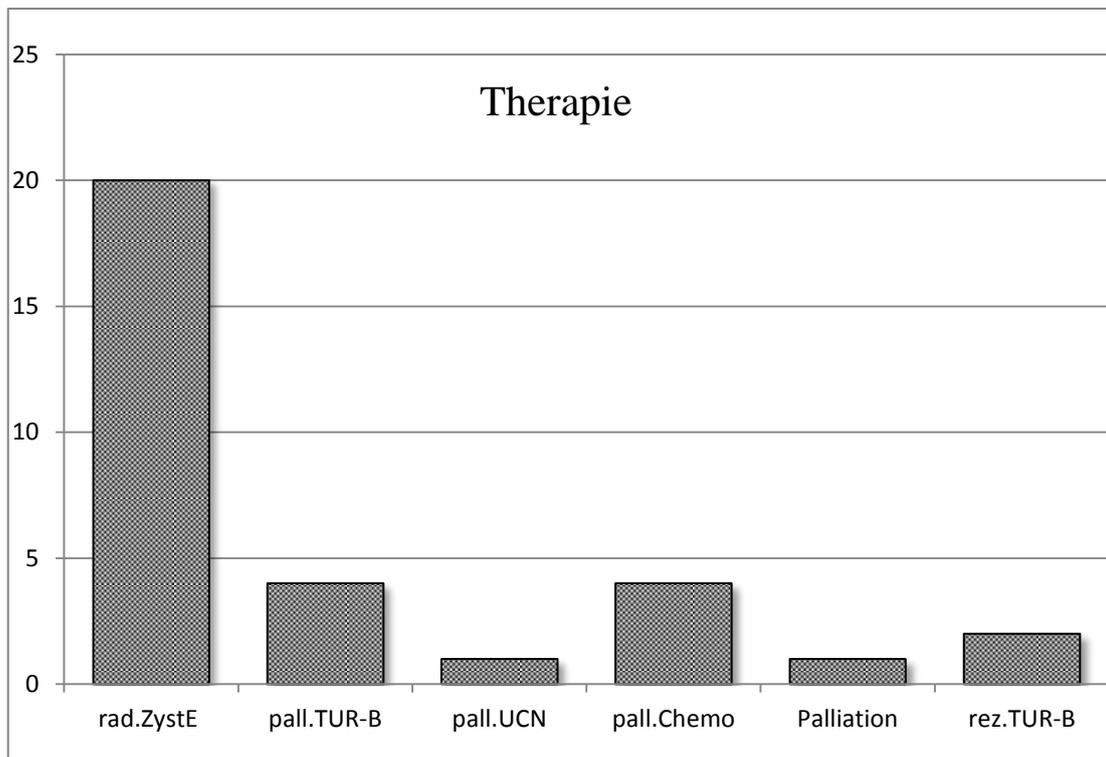


Abb.11: Erstdiagnostik. Eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgte in allen Fällen, 21-mal durch Computertomographie (CT), 8-mal durch MRT.

3.12 Therapie

Nachfolgend werden die definitiven Therapie-Modalitäten der 32 querschnittgelähmten Tumor-Patienten dargestellt (Tab. 1).

20 Patienten wurden radikal zystektomiert (Abb. 12), je 4 Mal erfolgte eine palliative transurethrale Tumor-Resektion bzw. palliative Chemotherapie. In je einem Fall war nur eine palliative Anlage einer Uretero-Cutaneostomie (ohne Zystektomie) bzw. eine rein palliative Therapie möglich. Bei 2 Patienten mit oberflächlichen Tumoren (pTa und pT1, jeweils G3) erfolgten wiederholte transurethrale Tumor-Resektionen (einschließlich BCG-Instillationen).



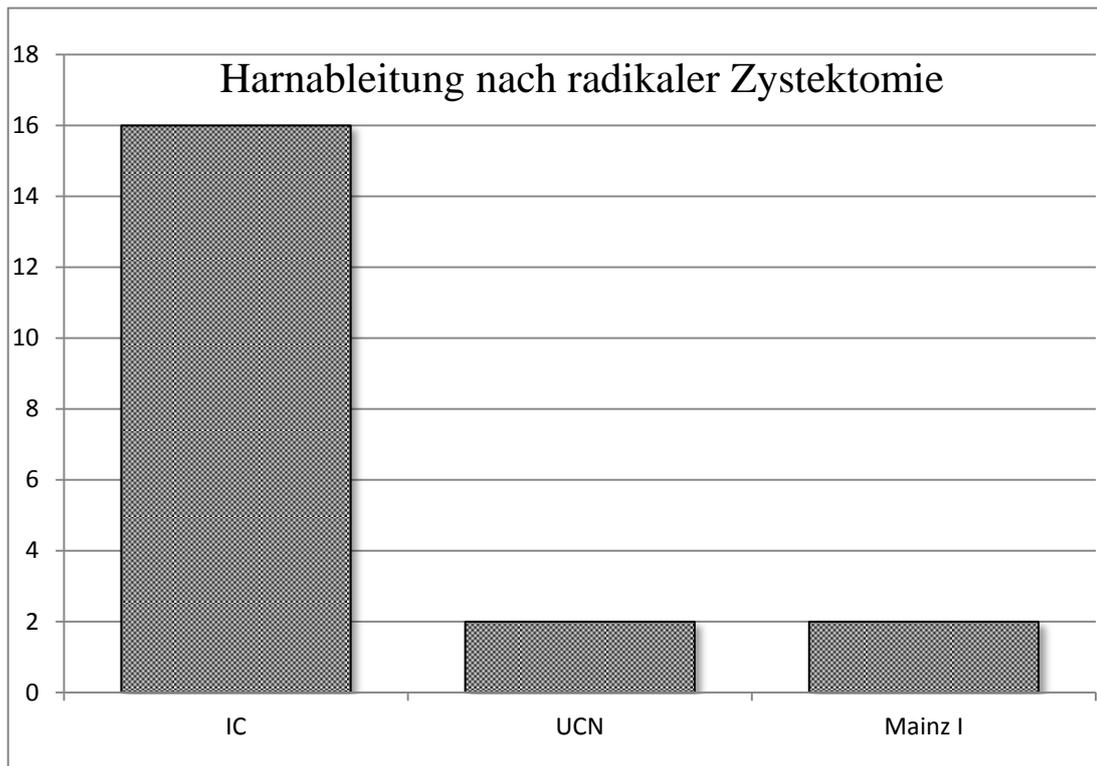
Legende: rad.ZystE – radikale Zystektomie, pall.TUR-B – palliative transurethrale Resektion Blasentumor, pall.UCN – palliative Ureterocutaneostomie, rez. - rezidivierende

Abb.12: Definitive Therapie

Als Harnableitung nach der radikalen Zystektomie wurde in 16 Fällen ein Ileum-Conduit angelegt (Abb. 13). Bei 2 Patienten wurden die Harnleiter direkt über eine Uretero-Cutaneostomie ausgeleitet (einer lebt seit 10 Monaten, der andere Patient verstarb 42 Monate nach der Operation). Bei 2 weiteren Patientinnen

erfolgte eine Rekonstruktion der ableitenden Harnwege durch einen Pouch aus Darmanteilen (MAINZ-Pouch 1) mit kontinentem, katheterisierbarem Bauchdeckenstoma.

Eine dieser beiden Patientinnen verstarb 12 Monate nach der Operation, bei der anderen Patientin wurde nach zweifachen Nippel-Revisionen (wegen Inkontinenz) die Dauerableitung der Pouch-Blase über einen eingelegten Dauerkatheter notwendig.



Legende: IC – Ileum Conduit, UCN – Ureterocutanoneostomie, Mainz I – Mainz Pouch I

Abb.13: Harnableitung nach radikaler Zystektomie

3.13 Verlauf / Prognose

Bei allen 32 Patienten konnte der Verlauf vollständig dokumentiert werden (Tab.1). Dabei wird die schlechte Prognose querschnittgelähmter Patienten, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankten, ersichtlich.

Nach einem Jahr waren 14 der 32 Patienten, nach 2 Jahren 18 der 32 Patienten verstorben. Die Hälfte der erfassten Patienten (n=16) verstarb innerhalb von 17 Monaten nach der Tumor-Diagnose (Abb. 15).

Das mittlere Überleben (Median) betrug für alle Patienten 11,5 Monate (Mittelwert 26,50 Monate, Standardabweichung 34,46 Monate). Patienten mit einem

TCC (n=26) zeigten ein medianes Überleben von 15,0 Monaten bei einem Mittelwert von 31,92 Monaten (Standardabweichung 36,17 Monate). Die Prognose der 5 Patienten mit SCC war schlechter: 4 von ihnen starben innerhalb von 7 Monaten (Medianes Überleben 4 Monate, Mittelwert 3,40 Monate, Standardabweichung 2,51 Monate). Mit dem Wilcoxon-Test ließ sich die schlechtere Prognose der Patienten mit SCC statistisch sichern ($p=0,0011$).

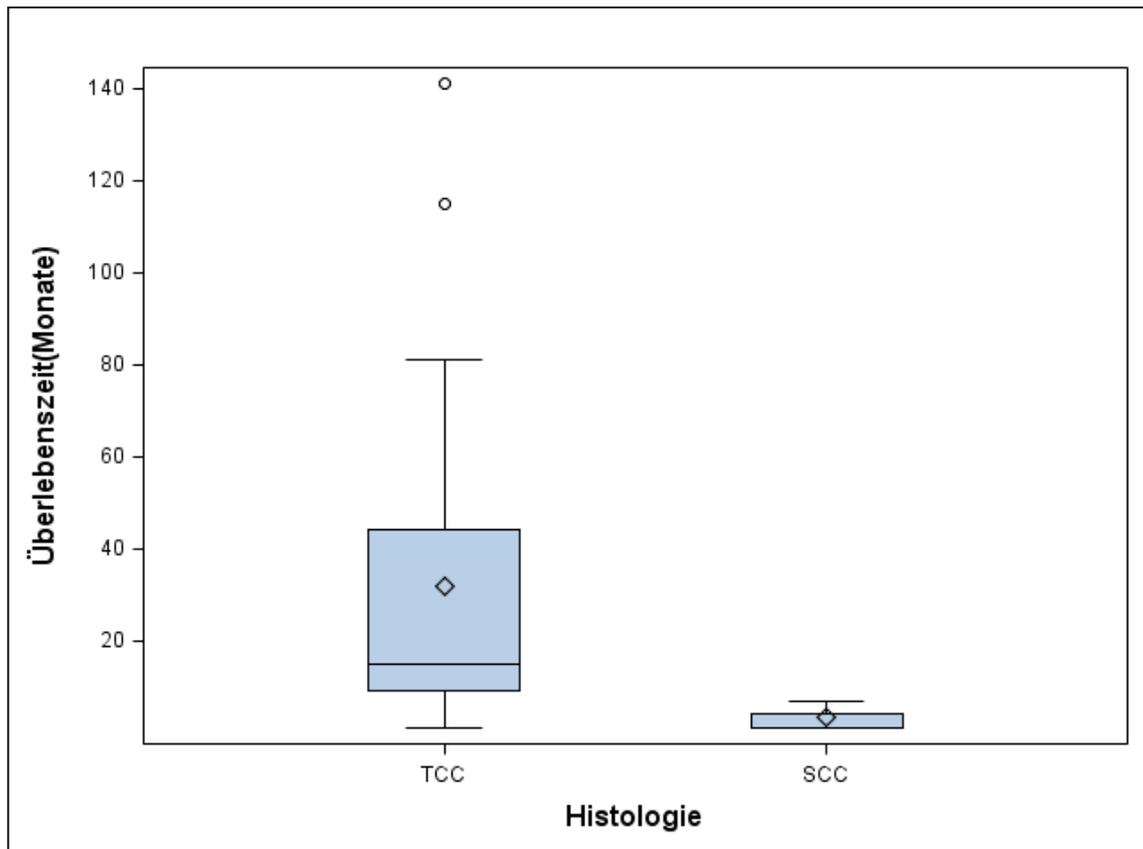


Abb.14 TCC / SCC vs. Überlebenszeit ($p=0,0011$)

Die beiden einzigen Langzeit-Überlebenden (bisher 141 und 81 Monate) waren ein Patient mit einem papillären pTaG1 Urothelkarzinom, bei dem im Rahmen der Zystoskopie vor einer Botulinumtoxin-A-Injektion in den Detrusor vesicae der Tumor zufällig entdeckt worden war, und eine Patientin mit einem radikal operierten pT2b-Urothel-Karzinom.

Auch die Patienten nach radikaler Zystektomie zeigten mit einem medianen Überleben von 15,0 Monaten (Mittelwert 32,50 Monate, Standardabweichung 31,45 Monate) nur eine unwesentliche Verbesserung der Prognose.

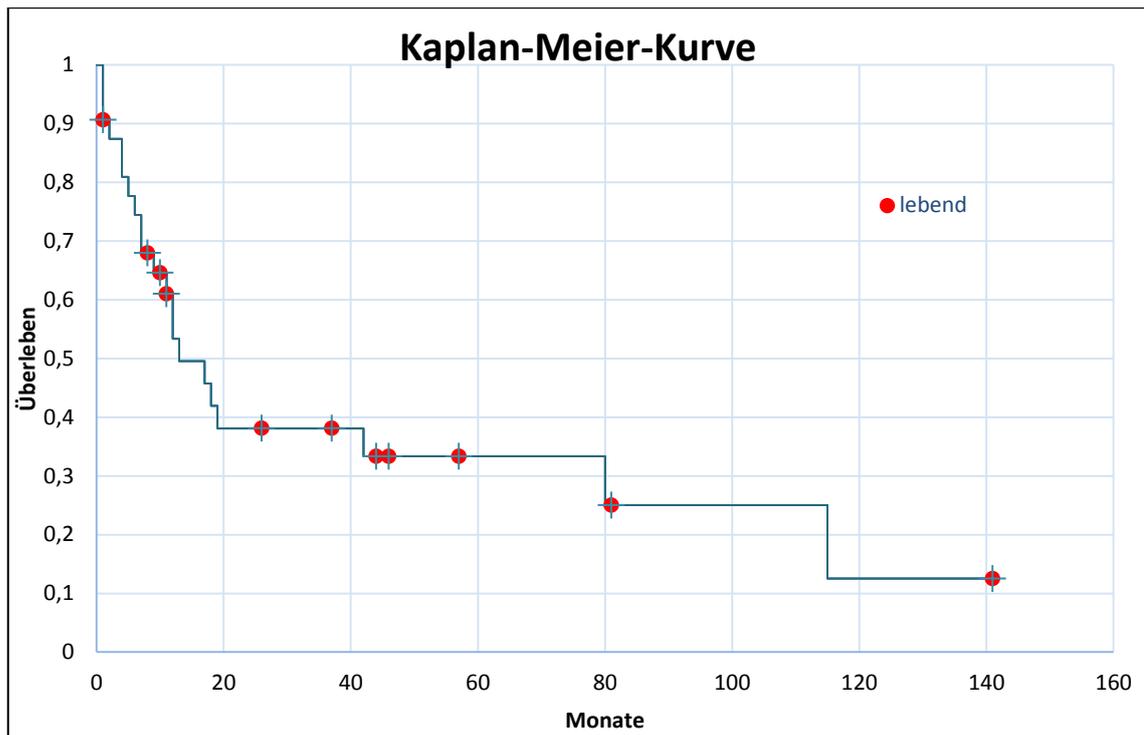


Abb.15: Im Kaplan-Meier-Verfahren ermittelte Überlebenszeitanalyse der Querschnittgelähmten mit Harnblasenkarzinom

4 Diskussion

Nachfolgend sollen die oben dargestellten Ergebnisse der Analyse der Unterlagen von 32 konsekutiven Patienten des QZ im BGKH mit den Ergebnissen einer umfassenden Recherche zur vorliegenden wissenschaftlichen Literatur in Bezug gesetzt werden. Die Literatur-Recherche erbrachte insgesamt 16 auswertbare Studien mit jeweils eigenen Patienten-Daten ($n > 3$). Die Daten dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

4.1 Häufigkeit / Inzidenz

Grundsätzlich zu betonen ist die Tatsache, dass es sich bei den in der Literatur angegebenen „Inzidenzen“ nicht um eine „Inzidenz“ im epidemiologischen Sinn handelt. Auch der epidemiologische Begriff der „Prävalenz“ ist nicht zutreffend. Angegeben werden vielmehr rohe Häufigkeiten. Die Inzidenz bezeichnet die Anzahl der Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum (Anzahl der Neuerkrankungen im Beobachtungszeitraum / Anzahl der Personen unter Risiko zu Beginn des Beobachtungszeitraums), während die Prävalenz ein Maß für den Bestand an Kranken zu einem definierten Zeitpunkt darstellt (Anzahl der Erkrankungsfälle / Bevölkerungsumfang). Die Prävalenz ist somit das Produkt von Inzidenz und Überlebenszeit seit Tumor-Diagnose.

Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten beziehen sich auf äußerst unterschiedliche Erhebungszeiträume, diese reichen von 2 Jahren [39] bis 47 Jahre [29]. Der eigene Beobachtungszeitraum betrug 19 Jahre (1998-2017). Innerhalb dieser unterschiedlichen Beobachtungszeiträume werden die aufgetretenen Fälle von Harnblasenkarzinomen summiert. Da diese „Summen“ sich aber nicht auf einen definierten Zeitraum (in der Epidemiologie üblicherweise ein Jahr) beziehen, ist der Begriff der Inzidenz nicht zutreffend.

Da sich andererseits die Zahl der beobachteten Tumor-Fälle nicht auf einen definierten Zeitpunkt, sondern auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezieht und auch zur Krankheitsdauer der betroffenen Patienten keinerlei Aussagen vorliegen, können die angegebenen Zahlen auch nicht als Prävalenz gewertet werden.

Auch die Gruppengröße, innerhalb derer die mitgeteilten Beobachtungsfälle auftraten, ist äußerst unterschiedlich. Sie reicht von 62 Querschnittgelähmten (Kaufman1977) bis 43.561 Querschnittgelähmten [53].

Die in der Literatur zur Frage der Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei querschnittgelähmten Patienten angegebenen Zahlen sind daher sehr heterogen und z.T. kontrovers (siehe Tab. 3).

In einigen älteren Untersuchungen wird ein exzessiv hohes Risiko angegeben. So berechneten z. B. Kaufman et al. [39] mit 6 Tumor-Fällen unter 62 Querschnittgelähmten innerhalb von 2 Jahren eine Häufigkeit von 9,68 % oder Chao et al. [13] mit ebenfalls 6 Fällen unter 81 querschnittgelähmten Patienten eine Häufigkeit von 7,41%. El-Masri und Fellows [21] schätzten, dass das Risiko für Querschnittgelähmte, an einem Harnblasenkarzinom zu sterben, 20-fach höher als in der Normalbevölkerung sei.

Spätere Studien (seit 1999) zeigten durchweg niedrigere Erkrankungsraten. West et al. [73] berichteten anhand einer populationsbasierten Studie an 33.565 querschnittgelähmten Patienten des *US Departments of Veteranen Affairs* (DVA) über eine Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms von 0,39%. Groah et al. (2002) fanden unter 3670 Querschnittgelähmten mit einem Follow-up von mindestens 1 Jahr 21 Fälle mit einem Harnblasenkarzinom. Das entspricht einer Häufigkeit von 0,57%. Pannek [53] ermittelte in einer Umfrage bei den neuro-urologischen Abteilungen aller Querschnittgelähmten-Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DMGP) über einen 5-Jahres-Zeitraum eine Häufigkeit von 0,11% (48 Tumor-Fälle [davon 37 Fälle vollständig dokumentiert und somit auswertbar] unter 43561 querschnittgelähmten Patienten.

Die „Inzidenz“, errechnet durch einfache Summation der neu aufgetretenen Fälle mit Harnblasenkarzinom während einer unterschiedlich langen Beobachtungszeit, geteilt durch alle behandelten Patienten mit einer Querschnittlähmung, variiert also fast um den Faktor 100 (0,11% bis 9,68%).

In einer Übersichtsarbeit und Meta-Analyse [31], die sich auf die gleichen Original-Artikel stützt (siehe Tab.3), kalkulieren die Autoren eine „Inzidenz“ für das Harnblasenkarzinom bei Querschnittlähmung von 6‰ (also 0,6%) mit einem 95%-Konfidenz-Intervall (95%-KI) von 5‰ - 6‰, allerdings mit einem „Heterogenitätsmass“ $I^2 = 49,2\%$. Diese Meta-Analyse unterliegt bezüglich der Begriff-

lichkeit ebenfalls der oben angeführten Kritik: So müsste es korrekterweise nicht „incidence“ sondern „frequency“ heißen. In diesem Rahmen liegt allerdings auch die in der eigenen, hier vorgestellten Untersuchung errechnete Häufigkeit von 0,50%.

In der Studie von Subramonian et al. [65] wird für invasive Harnblasenkarzinome bei querschnittgelähmten Patienten eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 30,7/100 000 Personenjahren (95%-KI 0,4 - 61,1) anhand des Gesamt-Follow-up errechnet. Diese unterschied sich statistisch nicht signifikant von der Inzidenzrate der lokalen Vergleichsbevölkerung von 14,4/100.000 Personenjahre (95%-KI 13,9 – 14,9, standardisiert gegen die Europäische Standardbevölkerung).

Auf der anderen Seite errechneten Groah et al. [29] in einer Studie an 21 Harnblasenkarzinomen bei 3670 Querschnittgelähmten für Patienten ohne Dauerkatheter eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 18,6/100 000 Personenjahre und für Patienten mit Dauerkatheter eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 77/100 000 Personenjahre. Nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung hatten Querschnittgelähmte damit eine um den Faktor 15,2-fach höhere Morbiditätsrate (95%-KI 9,2 – 23,3) als die Normalbevölkerung.

Eine bevölkerungsbasierte Studie an 54.401 Querschnittgelähmten aus Taiwan wiederum [43] anhand der National Health Insurance Research Database zeigte eine um 12% geringere Inzidenzrate des Harnblasenkarzinoms (2,56/100 000 Personenjahre vs. 2,82/100 000 Personenjahre) als in der Normalbevölkerung. Bei den unter 50-Jährigen war das Risiko der Querschnittgelähmten allerdings erhöht: Die rohe Hazard-Ratio betrug 1,52 (95%-KI 0,80 – 2,88), die alters-, geschlechts- und komorbiditäts-bereinigte Hazard-Ratio nur noch nicht-signifikante 1,28 (95%-KI 0,64 – 2,59).

Im Gegensatz hierzu fand eine andere, ebenfalls aktuelle populationsbasierte taiwanische Studie [35] an 1816 querschnittgelähmten Patienten mit einem maximalen Follow-up von 11 Jahren eine Inzidenzrate für Harnblasenkarzinome von 68,9/100 000 Personenjahre (rohe Häufigkeit $10/1816 = 0,55\%$). Die Inzidenz war damit um den Faktor 8,5 höher (95%-KI 3,66 – 19,97) als in einer Kontrollgruppe ohne Rückenmarkschädigung (Inzidenzrate von 12,0/100 000 Personenjahre, Inzidenzrate-Ratio 8,55, 95%-KI 3,66-19,97). Die bereinigte

Hazard-Ratio im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe betrug für die Querschnittgelähmten 6,51 (95%-KI 2,56 – 16,52). Interessanterweise war das Harnblasenkarzinom-Risiko Querschnittgelähmter nicht signifikant unterschiedlich zu einer Vergleichsgruppe von Patienten ohne Rückenmarksverletzung, aber mit Dauerkatheter mit einer Inzidenzrate von 102,53/100 000 Personenjahren bzw. einer bereinigten Hazard-Ratio von 9,11 (95%-KI 3,90 – 21,29).

Zum Vergleich: das Robert-Koch-Institut [57] gibt die (gegen die Europäische Standardbevölkerung) altersstandardisierte Rate für Harnblasen-Tumoren (einschließlich Carcinoma in situ [D09.0] und Neubildungen unsicheren und unbekanntes Verhaltens [D41.4]) für Deutschland 2013 mit 9,1/100.000 für Frauen und 36,1/100.000 für Männer an. Die RKI-Angaben für 2012 beziehen sich nur auf Harnblasenkarzinome (C67): altersstandardisierte Erkrankungsrate 4,9/100.000 für Frauen und 18,4/100.000 für Männer.

Das „Globocan-Projekt“ der International Agency for Research on Cancer (IARC), eine Einrichtung der WHO [25], schätzt die altersstandardisierte Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (C67) für Deutschland 2012 für beide Geschlechter mit 13,4/100.000, für Männer mit 22,7/100.000 und für Frauen mit 5,5/100.000.

Es bleibt zum heutigen Zeitpunkt festzustellen, dass evidenz-basierte, epidemiologische Aussagen zur Inzidenz oder Prävalenz des Harnblasenkarzinoms bei vorliegender Querschnittlähmung nur schwer möglich sind. Die Angaben sind entweder epidemiologisch „unsauber“ oder in erheblichem Maße widersprüchlich.

Ein Vergleich mit den RKI-Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (s. Tabelle 4) ist somit äußerst problematisch.

4.1.1 Studien zur Mortalität / Todesursache

Auch wenn in der eigenen Studie keine Untersuchungen zur Mortalitätsstatistik durchgeführt wurden, sollen im Folgenden die aus der wissenschaftlichen Literatur bekannten Daten vorgestellt und diskutiert werden. Diese Daten gewinnen insbesondere hinsichtlich der Diskussion zur Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen bei Querschnittlähmung an Bedeutung.

Die verfügbaren Daten zur Mortalität von Harnblasenkarzinomen bei Querschnittgelähmten stützen überwiegend die Annahme eines deutlich erhöhten Harnblasenkarzinomrisikos für querschnittgelähmte Patienten.

In einer Auswertung des National SCI Statistical Center und des National Center for Health Statistics der USA wurden die Daten von 45 486 Patienten mit traumatischer Querschnittlähmung (QSL) seit 1936 (ca. 92% davon seit 1970) analysiert [49], das entsprach 566 532 follow-up-Jahren. Unter 10 575 Verstorbenen waren 99 Todesfälle durch ein Harnblasenkarzinom verursacht worden. Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) betrug für alle Patienten mit Querschnittlähmung 6,69 (95%-KI 5,44-8,14). Die SMR für männliche QSL-Patienten wurde mit 5,96 (95%-KI 4,71-7,44), für weibliche QSL-Patienten mit 12,21 (95%-KI 7,56-18,66) errechnet. Die Harnblasenkarzinom-Mortalität war also um den Faktor 6,7 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Als besondere Risikofaktoren wurden eine Lähmungsdauer über 10 Jahre (1-9 Jahre SMR 1,42, 95%-KI 0,57-2,93; 10-19 Jahre SMR 3,96, 95%-KI 2,34-6,25; 20 Jahre und länger SMR 17,83, 95%-KI 14,00–22,39) und insbesondere ein Alter von 30- bis 59 Jahren (SMR 19,83, 95%-KI 15,49–25,02) herausgearbeitet.

Bei motorisch funktionell kompletter Querschnittlähmung (ASIA A, B oder C (e1)) zeigte die Lähmungshöhe einen Einfluss auf die Mortalitätsrate. Bei hohen Tetraplegikern mit Lähmungshöhe C1–C4 lag die SMR bei 6,03 (95%-KI 2,43–12,43), bei den etwas tiefer gelähmten Tetraplegikern C5–C8 bei 14,75 (95%-KI 10,09–20,82) und bei den Paraplegikern T1–S3 bei 12,63 (95%-KI 9,34–16,70). Die Harnblasenkarzinom-Mortalität war nicht signifikant erhöht bei Patienten mit inkompletter Lähmung (ASIA D; SMR 1,44, 95%-KI 0,62–2,84), Lähmungsdauer unter 10 Jahren (SMR 1,42, 95%-KI 0,57–2,93) oder dauerbeatmungspflichtigen Patienten.

In einer Studie aus England und Wales von 1994 [18] an 207 querschnittgelähmten Frauen betrug das Odds Ratio, an einem Harnblasenkarzinom zu versterben 12,0 (95%-KI 1,46-99,70). Bei 4 von den 6 an einem Harnblasenkarzinom verstorbenen Frauen mit Querschnittlähmung

Tabelle 3 Daten aus Studien zum Harnblasenkarzinom bei Querschnittlähmung mit n >3 (nach [72], erweitert)

Autoren	Studienzeitraum	Studientyp	Land	Studienkollektiv (n)	Fälle mit Harnblasenkarzinom	Rohe Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen (%)	Durchschnittsalter (Jahre)	Durchschnittl. Latenzzeit (Jahre)	Streuung der Latenzzeit (Jahre)	TCC/SCC/andere (%)
Morbiditätsstudien										
Melzak 1966 [47]	k. A.	retrospektiv, monozentrisch	GB	2 800	11	0,39	51	21	13-42	55/36/9
Kaufman et al. 1977 [39]	1975–1976	prospektiv, monozentrisch	USA	62	6	9,68	50	23	15-31	-/17/83
Broecker et al. 1981 [11]	1963–1978	retrospektiv, monozentrisch	USA	1 052	10 (7 ^a)	0,95	48	18	10-33	57/29/0
El-Masri et al. 1981 [21]	1940–1970	retrospektiv, monozentrisch	GB	6 744	25	0,37	k. A.	23	11-42	32/44/24
Bejany et al. 1987 [6]	1971–1986	retrospektiv, monozentrisch	USA	300	7	2,33	50	16	10-27	9/81/9
Bickel et al. 1991 [7]	1985–1990	retrospektiv, multizentrisch	USA	2 900	8	0,28	56	18	5-34	75/25/0
Chao et al. 1993 [13]	1986–1993	retrospektiv, monozentrisch	USA	81	6	7,71	k.A.	k.A.	k.A.	67/27/17
Stonehill et al. 1996 [64]	1988–1995	retrospektiv, monozentrisch	USA	5 000	17	0,34	58	32	21-46	29/59/12
Vereczkey et al. 1998 [71]	k. A.	prospektiv, multizentrisch	USA	149	11	7,38	61	33	k. A.	k. A.
West et al. 1999 [73]	1988–1992	retrospektiv, multizentrisch	USA	33 565	130 (42 ^a)	0,39	57	24	k. A.	55/33/12
Groah et al. 2002 [29]	1950–1997	retrospektiv, monozentrisch	USA	3 670	21	0,57	48	21	12-40	k. A.
Pannek 2002 [53]	1995–1999	retrospektiv, multizentrisch	D, A, CH	43 561	48 (37 ^a)	0,11	53	23	1-44	81/19/0
Hess et al.	1982-	retrospektiv,	USA	k. A.	16	k. A.	61	27	k. A.	44/38/19

2003 [33]	2001	monozentrisch								
Subramonian et al. 2004 [65]	1960–1998	retrospektiv, monozentrisch	GB	1 324	4	0,30	59	22	17-32	25/50/25
Cheng et al. 2010 [15]	1997–2008	retrospektiv, monozentrisch	USA	2569	9	0,35	56	21	k. A.	44/22/44
Kalisvaart et al. 2010 [37]	1983–2007	retrospektiv, monozentrisch	USA	1 319	32	2,43	k. A.	34	0 - 58	31/47/22
Fiebag, eigene Daten	1998–2017	retrospektiv, monozentrisch	D	6 432	32	0,50	54,5	29,5	8 - 57	81/16/3
Mortalitätsstudie										
Nahm et al. 2015 [49]	1960–2009	retrospektiv, multizentrisch	USA	45 486	99	0,22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

TCC - Transitionalzell-Karzinom / Urothelkarzinom; SCC - Plattenepithelkarzinom; k. A. keine Angaben; ^aausgewertete, vollständige Datensätze

Tabelle 4 Daten des Robert-Instituts zur Häufigkeit des Harnblasenkarzinom in Deutschland

Erkrankungsraten in der Normalbevölkerung in Deutschland								
Autoren	Studienzeitraum	Methodik	Bevölkerung (n)	Neuerkrankungen	Rohe Inzidenzrate (/100.000)	Altersstand. Inzidenzrate (/100.000)	Durchschnittsalter (Jahre)	5-Jahres-Prävalenz
RKI, 2015 [58]	2012	Schätzung ^a	81 757 000	♂ 11.270 ♀ 4.140	♂ 28,7 ♀ 10,1	♂ 18,4 ♀ 4,9	♂ 74 ♀ 76	♂ 35.100 ♀ 10.800
RKI, 2016 [57]	2013	Schätzung ^b	81 757 000	♂ 22 270 ♀ 7 210	♂ 56,4 ♀ 17,5	♂ 36,1 ♀ 9,1	♂ 71,9 ♀ 73,4	♂ 81.920 ♀ 24.710

^afür Diagnosen nach ICD-10 C67 (bösartige Neubildung Harnblase); ^bfür Diagnosen nach ICD-10 C67, D09.0 (Carinoma in situ der Harnblase) und D41.4 (Neubildung unbekanntes Verhalten der Harnblase)

war der histologische Tumor-Typ ein Plattenepithel-Karzinom.

Stonehill et al. [64] errechneten in ihrer Studien-Population eine erkrankungs-spezifische Mortalitätsrate von 2,9.

Groah et al. [29] berechneten an einer Studien-Population von 21 querschnitt-gelähmten Patienten mit Harnblasenkarzinom eine alters- und geschlechtsstan-dardisierte Mortalitätsratio (SMR) von 70,6 (95-%-KI 36,9–123,3) gegenüber der Normalbevölkerung. Unter den an dem Tumor Verstorbenen waren keine Pati-enten mit einer Dauerkatheter-Ableitung der Harnblase. Für verstorbene Patien-ten mit einem Dauerkatheter wurde eine alterstandardisierte Mortalität von 52/100.000 Personenjahren angegeben.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in allen Mortalitätsstudien das Sterbe-risiko an einem Harnblasenkarzinom für Querschnittgelähmte um den Faktor 6,67 bis 12,0 erhöht war, bei querschnittgelähmten Patienten mit Dauerkatheter sogar um das 70-fache.

4.2 Alters- und Geschlechtsstruktur

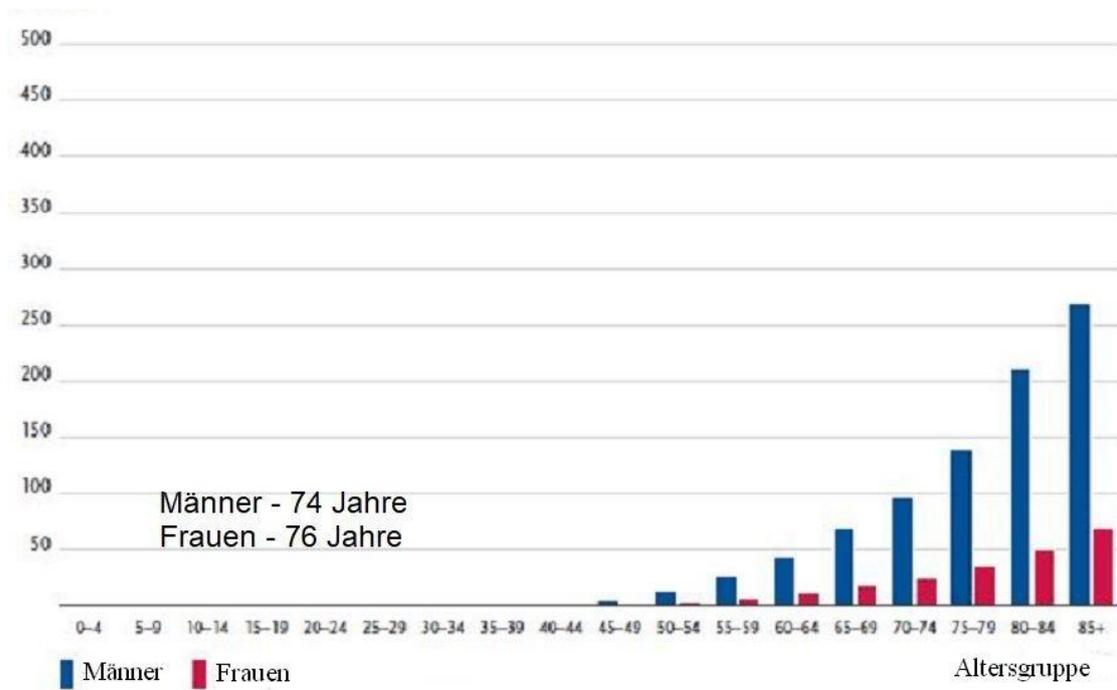


Abb.16: Altersspezifische Erkrankungs-raten nach Geschlecht ICD-10 C67, Deutsch-land 2011-2012 je 100.000 nach RKI 2015 [58]

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Tumor-Diagnose betrug in der eigenen Studienpopulation 56,41 Jahre (Männer 56,31 Jahre, Frauen 57,33 Jahre). Der Altersmedian lag für beide Geschlechter unter dem Mittelwert (s. Abb.2). Damit unterscheidet sich die altersabhängige Morbidität grundsätzlich von der der Normalbevölkerung, wie sie das Robert-Koch-Institut in „Krebs in Deutschland“ auf der Grundlage der Krebsregister der Bundesländer veröffentlicht (Abb. 16).

Übereinstimmend berichten auch alle internationalen Studien (Tab. 3), dass das Durchschnittsalter der Querschnittgelähmten zum Zeitpunkt der Karzinom-Diagnose zwischen 48 und 61 Jahren lag, somit um etwa 13 - 28 Jahre unterhalb des Altersdurchschnitts in der Normalbevölkerung (s. Tabelle 4).

Die Meta-Analyse der 16 verwertbaren Studien (s. Tabelle 3, [31]) errechnet ein mittleres Alter zum Zeitpunkt der Tumor-Diagnose mit 50,325 Jahren (95%-KI 45,295-55,345), allerdings mit einem Heterogenitätsfaktor I^2 von 92,7%.

Angaben zur Geschlechtsverteilung finden sich in der Literatur nur sehr spärlich. In der eigenen Untersuchung fanden sich 3 Frauen unter 32 Patienten, in Pannek's Umfrage unter den QZ innerhalb der DMGP wurden 8 Frauen und 29 Männer gemeldet. Subramonian et al. [65] beschrieben 3 Männer und 1 Frau, während die Datenbank-Analyse des „Spinal Cord Injury Service of the Veteran Boston Healthcare System“ nur männliche (Hess et al. [33], 16 von 16) Patienten umfasste.

In der populationsbasierten Studie aus Taiwan [43] fanden sich unter 84 querschnittgelähmten Patienten mit Harnblasenkarzinom 27 Frauen (32,1%) und 57 Männer (67,9%) bei einer Geschlechtsverteilung der Querschnittgelähmten von 37,2% Frauen zu 62,8% Männern. In der ebenfalls populationsbasierten, taiwanesischen Studie von Ho et al. [35] waren alle 10 querschnittgelähmten Patienten mit Harnblasenkarzinom Männer.

In der großen Mortalitätsstudie aus den USA (National SCI Database) von Nahm et al. [49] war der Anteil der an einem Harnblasenkarzinom verstorbenen Frauen und der Anteil der weiblichen Patienten unter allen Querschnittgelähmten nahezu identisch (21,2 zu 20,4%).

4.3 Lähmungshöhe (Art der Blasenlähmung)

Dezidierte Untersuchungen zur Art der Blasenlähmung von querschnittgelähmten Patienten mit Harnblasenkarzinom fehlen bisher vollständig. Lediglich eine grobe Unterteilung in tetraplegische und paraplegische Patienten wird in einigen Studien vorgenommen (Bickel et al. [7]: 4/8 zervikale, 4/8 thorakale Lähmungshöhe; West et al. [73]: 17/42 Tetraplegiker, 25/42 Paraplegiker; Hess et al. [33]: 5/16 Tetraplegiker, 11/16 Paraplegiker; Pannek [53]: 11/37 zervikale, 22/37 thorakale und 5/37 lumbale Läsionshöhe; Groah et al. [29]: je nach Art der Blasenentleerung zervikales Level bei 35%, 40% und 68%, thorakales Level bei 54%, 56% und 30%, lumbosakrales Level 11%, 4% und 2%). Diese Unterteilungen bleiben in fast allen Arbeiten rein deskriptiv. Lediglich Bickel et al. [7] teilten urodynamische Untersuchungsergebnisse ihrer Patientengruppe mit: Alle 8 Tumorpatienten hatten eine „detrusor hyperreflexia“, 4 von 8 zusätzlich eine „detrusor-sphincter dysreflexia“.

Hinweise auf die meist lähmungshöhen-spezifisch unterschiedliche Art der Blasenlähmung nach oberer oder unterer Läsion (UMNL oder LMNL) finden sich in der vorliegenden Literatur nicht. Lediglich Pannek [53] beschrieb 5 Blasenkarzinom-Patienten mit einer lumbalen Lähmungshöhe, ohne allerdings diese nach der Art der assoziierten Blasenlähmung zu differenzieren. Das gleiche gilt für die Analyse von Groah et al. [29], bei der Patienten mit lumbosakraler Lähmungshöhe je nach Art des Blasenmanagements („ohne Dauerkatheter“, „Wechsel der Entleerungsart“, „mit Dauerkatheter“) mit einem Anteil von 11%, 4% und 2% auftraten.

In der populationsbasierten Studie aus Taiwan [43] wird lediglich zwischen „höherem Level“ (oberhalb T6) und „niedrigerem Level“ (unter T7) der Querschnittslähmung unterschieden und ein geringeres Risiko für die Patienten mit höherem Lähmungsniveau errechnet (alters-, geschlechts- und komorbiditäts-bereinigte Hazard-Ratio 0,85; 95%-KI 0,62 – 1,18). Nach der Art der funktionellen Schädigung der Blaseninnervation wird nicht differenziert.

Auch die Mortalitätsstudie der National SCI Database der USA [49] unterscheidet nicht nach dem Lähmungstyp der Harnblase. Hier werden „motorisch funktionelle Lähmungen“ (AIS Typ A, B und C) nach den Lähmungshöhen C1-C4, C5-C8 und T1-S3 gruppiert und standardisierte Mortalitätsraten von 6,03

(95%KI 2,43 – 21,43), 14,75 (95%KI 10,09 – 20,82) und 12,63 (95%KI 9,34 - 16,70) angegeben. Auch hier wird der Einfluss der Lähmungshöhe auf die Form der Blasenlähmung nicht berücksichtigt.

Obwohl es zumindest nicht auszuschließen ist, dass die je nach Läsionstyp unterschiedliche Detrusorfunktion mit möglicher intravesikaler Hochdruck-Situation während der Speicherphase bei der UMNL bzw. der Notwendigkeit, diese durch medikamentöse (Anticholinergika) oder minimal-invasive operative (Botulinum-Toxin-Injektionen) Maßnahmen zu unterdrücken, einen Einfluss auf eine Tumorentstehung haben könnte, ist diese Frage bisher noch nicht untersucht worden.

Bemerkenswert ist daher die Tatsache, dass im eigenen Patientengut 5/32 Patienten mit einem unteren, infranukleären Läsionstyp mit schlaff gelähmtem, akontraktilen Detrusor zu finden sind. Querschnittgelähmte Tumorpatienten mit dieser Form der Blasenlähmung sind bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht explizit beschrieben worden.

Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Art der lähmungsbedingten Fehlfunktion des Detrusors (bzw. der entsprechenden Therapie) und einer Tumorgenese ist somit nicht wahrscheinlich.

Darüber hinaus muss die Tatsache, dass Harnblasenkarzinome bei querschnittgelähmten Patienten sowohl bei Blasenlähmungen vom Typ einer oberen als auch einer unteren motorischen Läsion auftreten können, bei der Suche nach einer sinnvollen Screening-Strategie bzw. der Definition einer Hochrisiko-Population Berücksichtigung finden.

Erwähnt sei abschließend, dass bis auf einen Patienten mit einem papillären pTaG1 Tumor, der als Zufallsbefund vor einer geplanten Botulinum-Toxin-Injektion in den Detrusor aufgefallen war, kein weiterer Patient der eigenen Kohorte Botulinumtoxin-Injektionen erhalten hatte.

4.4 Lähmungsmaß

Angaben zum Lähmungsmaß bzw. der Lähmungsschwere, klassifiziert nachdem Grad der motorischen und sensorischen Defizite unterhalb des Lähmungsniveaus (*ASIA Impairment Scale*, AIS), finden sich nur spärlich. Unter den 16 Tumorpatienten von Hess et al. [33] waren 14 mit kompletter Lähmung (AIS A) und nur 2 mit inkompletten Lähmungsformen (1x AIS B und 1x AIS D).

Pannek [53] erfasste bei seiner Umfrage 15 Tumorpatienten (40,5%) mit kompletter und 22 (59,5%) mit inkompletter Lähmung. Groah et al. [29] beschrieben 21 Patienten mit Blasenkarzinom. Darunter waren je nach Art der Blasenentleerung („ohne Dauerkatheter“, Wechsel der Entleerungsart“, „mit Dauerkatheter“) 47%, 60% und 65% mit einer kompletten Querschnittlähmung (ASIA Typ A).

Im eigenen Krankengut fanden sich 20 Patienten (62,5%) mit einem sensomotorisch kompletten Lähmungstyp AIS Typ A (siehe Abb.4).

Thietje und Hirschfeld [68] geben, unterschieden nach traumatischer und nicht-traumatischer Genese der Querschnittlähmung und Lähmungshöhe (Tetra- und Paraplegie) für Deutschland 2015 folgende Verteilung der Lähmungsgrade an: Bei traumatischer Querschnittlähmung finden sich bei 28,6% der Tetraplegiker und bei 30,1% der Paraplegiker komplette Lähmungen, bei nicht-traumatischer Genese bei 7,3% der Tetra- und 29,7% der Paraplegiker.

Auch wenn die Zahlen in einem gewissen Rahmen variieren, bleibt doch festzuhalten, dass der Anteil sensomotorisch kompletter Lähmungsformen bei den Tumorpatienten deutlich über dem Anteil dieses kompletten Lähmungstyps unter allen Querschnittgelähmten liegt.

Auf der anderen Seite schließen auch hochgradig inkomplette Lähmungen mit funktionell relevanten motorischen Funktionen und zumindest partiell erhaltener Sensibilität (AIS Typ D) unterhalb des Lähmungsniveaus das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms nicht aus.

Nahm et al. [49] beschrieben in ihrer Mortalitätsstudie an 45.486 querschnittgelähmten Patienten mit 99 an einem Harnblasenkarzinom verstorbenen Patienten, dass sich die Mortalitätsrate von Patienten mit inkompletter Lähmung nach AIS Typ D nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterschied (SMR 1,44; 95%KI 0,62 - 2,84).

Eine Unterscheidung nach traumatischer und nicht-traumatischer Ursache der Querschnittlähmung wurde im Rahmen der eigenen Studie nicht durchgeführt. Lediglich in einer einzigen Studie [33] mit 11 traumatischen und 5 nicht-traumatisch Querschnittlähmungen wurde nach der Lähmungsursache unterschieden. Hier zeigte sich mit 29,4 Jahren eine längere Latenzzeit zwischen Querschnittlähmung und Auftreten eines Harnblasenkarzinoms in der Gruppe

mit traumatischer Querschnittlähmung (22,8 Jahre bei nicht-traumatischer Querschnittlähmung).

4.5 Tumor-Subtypen

Eine auffällige Häufigkeit von plattenepithelialen Differenzierungen der Harnblasenkarzinome bei Querschnittgelähmten fanden bereits El-Masri und Fellows 1981. Unter den 25 von ihnen beschriebenen Tumoren waren 11 Plattenepithel-Karzinome (44%), 5 weitere waren zumindest teilweise squamös entdifferenziert. Die in verschiedenen Fallserien angegebenen Häufigkeiten von Plattenepithel-Karzinomen (SCC, siehe Tab.3) schwanken zwischen 17% [53] und 81% [6]. Im eigenen Krankengut fanden sich 5/32 Plattenepithel-Karzinome (15,6%), ein weiteres Karzinom wurde als histologisch völlig undifferenziert beschrieben (siehe Abb.5). 26/32 (81%) waren Urothel-Karzinome (TCC). Damit entsprechen die eigenen Daten recht genau den Umfrage-Ergebnissen unter den deutsch-sprachigen neuro-urologischen Zentren von Pannek [53].

Eine Meta-Analyse [31] der vorliegenden Studien berechnet die Häufigkeit von Plattenepithel-Karzinomen bei Querschnittgelähmten mit 36,8% (95%KI 31,6 – 42,5; $I^2=32,3\%$) und von Urothelkarzinomen mit 46,3% (95%KI 33,7 – 59,4; $I^2=40,5\%$). Andere pathologische Subtypen waren mit einer Häufigkeit von 17,1% (95%KI 12,8 – 22,6; $I^2=21,5\%$) vertreten.

In der eigenen Untersuchung fand sich bei Patienten mit SSC eine um durchschnittlich 4,5 Jahre längere Latenzzeit zwischen Eintritt der Querschnittlähmung und Auftreten des Harnblasenkarzinoms im Vergleich zu Patienten mit TCC. Diese Beobachtung wird durch Pannek [53] bestätigt. Das Intervall in seiner Patientengruppe war mit 32,7 Jahren bei SCC-Patienten (n=7) signifikant ($p=0,035$) länger als bei TCC-Patienten (20,7 Jahre, n=30). Kalisvaart et al. (2010) dagegen beschrieben an 32 Tumorpatienten (15 SCC, 10 TCC, 7 andere) ein längeres Intervall bei TCC-Patienten mit 50 Jahren (0-58 Jahre) gegenüber 44 Jahren (14-55 Jahre) bei SCC-Patienten.

Die Beobachtung in der eigenen Patienten-Population, dass SCC-Patienten zum Zeitpunkt der Tumor-Diagnose durchschnittlich 6 Jahre älter waren als TCC-Patienten, lässt sich in der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur nicht reproduzieren. Hierzu liegen keine weiteren Untersuchungen vor.

Diese Verteilung der pathologischen Subtypen des Harnblasenkarzinoms bei Querschnittgelähmten unterscheidet sich fundamental von der Häufigkeitsverteilung bei nichtgelähmten Patienten, die für westliche Länder angegeben wird. Hier ist mit einem Anteil des plattenepithelialen Subtyps von 3-6,7% aller Harnblasenkarzinome [45] zu rechnen. Diese Unterschiede stellen zumindest ein deutliches Indiz für eine spezifische Pathogenese des Harnblasenkarzinoms bei Vorliegen einer Querschnittlähmung dar.

Als Ursache dieser Häufung wurde in älteren Studien die hohe Anzahl von querschnittgelähmten Patienten gesehen, deren Blase mit einem Dauerkatheter abgeleitet wurde.

4.6 Tumorstadien

Auch hinsichtlich der Tumorstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose finden sich gravierende Unterschiede bei Querschnittgelähmten im Vergleich zu statistischen Daten der Bevölkerung. Im aktuellen „Bericht zum Krebsgeschehen in

Autoren	Anteil muskelinvasiver Tumore	
	n	%
Broecker et al. 1980	5/7	71,2
El-Masri, Fellows 1981	22/25	88
Bickel et al. 1991	4/8	50
Stonehill et al. 1996	10/17	58,8
Pannek 2002	23/37	62,2
Subramonian et al. 2004	4/4	100
Kalisvaart et al. 2010	23/32	71,9
Eigene Daten	25/32	78.1

Tab. 5 Anteil muskelinvasive Harnblasenkarzinome

Deutschland 2016“ des Robert-Koch-Instituts [57] wurden auch die in-situ-Tumore und die nicht-invasiven papillären Ta-Tumore sowie „Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhalten“ erfasst. Bei jedem vierten betroffenen Mann und bei jeder dritten Frau lag bei Diagnosestellung ein muskelinvasives Tumorwachstum (\geq T2) vor.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich im eigenen Patientengut bei 25 der 32 Querschnittgelähmten (78,1%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein muskelinvasiver Tumor \geq T2 (siehe Abb.6).

Diese ungewöhnliche und äußerst ungünstige Verteilung der Tumorstadien spiegelt sich in zahlreichen der vorliegenden Fallserien (Tab. 5) wieder:

Diese auffällige Verschiebung der Tumorstadien hin zu höheren Stadien mit schlechterer Prognose ist besonders vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass sich fast alle querschnittgelähmten Patienten im Rahmen des „Konzeptes der lebenslangen Nachsorge“ in regelmäßiger neuro-urologischer Kontrolle befinden. Hieraus lassen sich Hinweise auf eine pathophysiologisch abweichende Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms bei Vorliegen einer Querschnittlähmung ableiten. Offenbar kommt es nicht selten zu einer sehr raschen Tumorprogression, möglicherweise ohne oder zumindest mit sehr schnellem Durchschreiten der typischen Papillom-Karzinom-Sequenz.

4.7 Latenz QSL – Harnblasenkarzinom

Die durchschnittliche Latenzzeit lag in allen Studien mit größeren Patientenzahlen ($n \geq 10$ Tumor-Patienten) zwischen 16 und 34 Jahren. Die Bandbreite der angegebenen Latenzzeiten ist groß. Harnblasenkarzinome nach weniger als 10 Lähmungsjahren sind jedoch in allen Studien eine rare Ausnahme [72].

Die aktuelle Meta-Analyse der vorliegenden Fallserien [31] errechnete ein mittleres Intervall zwischen Querschnittlähmung und Diagnose des Harnblasenkarzinoms von 24 Jahren (95% KI 21 – 27 Jahre) mit einem Heterogenitätsfaktor I^2 von 85,3%.

Vereczkey et al. [71] berechneten den Einfluss verschiedener Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms bei Querschnittgelähmten. Unter verschiedenen untersuchten Risikofaktoren (wie Dauerkatheter-Ableitungen, Rauchen, Harnwegsinfekte oder Blasensteine) zeigte ausschließlich die Lähmungsdauer sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen einen signifikanten Effekt ($p=0.0006$).

Die Mortalitätsstudie von Nahm et al. [49] an 99 Patienten zeigte ein mittleres Intervall von 23,9 Jahren (SD 8,5 Jahre), vor allem aber einen deutlichen Anstieg des Mortalitätsrisikos mit zunehmender Lähmungsdauer. So betrug die

standardisierte Mortalitätsrate nach 1 bis 9 Lähmungsjahren 1,42 (95%KI 0,57 – 2,93), nach 10-19 Lähmungsjahren 3,96 (95%KI 2,34 – 6,25) und nach über 20 Lähmungsjahren 17,83 (95%KI 14,00 – 22,39). Diese Resultate deuten auf einen eindeutigen Zusammenhang im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Relation zwischen querschnittlähmungsspezifischen Risikofaktoren und der Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms hin.

4.8 Blasen-Management

Chronische Dauerkatheterableitungen der Harnblase durch transurethrale oder suprapubische Katheter gelten als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms (Vereczkey et al. [71], West et al. [73], Groah et al. [29], Ho et al. [35]). Nach einer relativ aktuellen Review- und Meta-Analyse [34] entwickeln 1% (95%KI 0,0 – 5,0; $I^2=0,0$) aller Querschnittgelähmten mit einer chronischen Dauerableitung der Harnblase im Verlauf ein Harnblasenkarzinom.

In vielen, insbesondere amerikanischen Studien waren mehr als die Hälfte der Karzinompatienten Dauerkatheterträger (Bejany et al. [6] 64%, Stonehill et al. [64] 88%, West et al. [73] 62%, Groah et al. [23] 71%, Hess et al. [33] 75%, Subramonian et al. [65] 75%, Kalisvaart et al. [37] 64%, Nahm et al. [49] 42,9%).

Problematisch bleibt daher auch in dieser Hinsicht die Datenlage, zumal viele Patienten die Art des Blasenentleerungsmodus im Laufe der Zeit ändern.

Stonehill et al. [64] gaben ein relatives Risiko für Querschnittgelähmte mit Dauerkatheter von 12,8 an. Groah et al. [29] errechneten ein relatives Risiko (RR) für Dauerkatheterträger gegenüber einem dauerkatheterfreien Blasenmanagement von 4,9 (95%KI 1,3 – 13,8). Um den Einfluss der Dauer des chronischen Katheterismus zu bestimmen, wurde die Katheterdauer in 10-Jahres-Inkrementen unterteilt. In den ersten 9 Jahren fand sich kein Patient mit Harnblasenkarzinom. Das Karzinom-Risiko stieg dann nach 10-19-jähriger Katheterdauer auf 86,8/100.000 Personenjahre und erreicht bei über 20 Jahren einliegenden Dauerkathetern 398,1/100.000 Personenjahre. Das relative Risiko für Dauerkatheter-Träger wurde mit 4,6 (95%KI 1,5 – 14,0) berechnet. Eine Berechnung des anteiligen Risikos ergab, dass chronische Katheterisierungen für 34,1 Blasentumor-Fälle pro 100.000 Personenjahre bei Querschnittgelähmten verantwortlich waren. Bei Patienten mit ausschließlicher Dauerkatheter-

Versorgung während der gesamten Lähmungszeit errechnete sich ein anteiliges Risiko von 58,4 Blasentumor-Fällen pro 100.000 Personenjahre.

In der Risiko-Analyse von Vereczkey et al. [71] zeigte eine Verweilkatheter-Ableitung der Harnblase über mehr als 10 Jahre in der univariaten Analyse einen signifikanten ($p=0,006$) prädiktiven Wert, in multivariaten Analysen war dagegen ein signifikanter Einfluss nicht messbar.

In der Studie aus dem deutschsprachigen Raum von Pannek [53] mit 37 Tumorpatienten waren zum Zeitpunkt der Umfrage dagegen nur 7 Patienten (18,9%) mit einem Dauerkatheter versorgt. Weitere 5 Patienten hatten allerdings in der Vorgeschichte eine zwischenzeitliche Katheterverweildauer von mindestens 3 Monaten.

In der eigenen Studie spielten Dauerableitungen der Harnblase nur eine äußerst unterordnete Rolle. Während des zeitlichen Intervalls zwischen Lähmungseintritt und Diagnose des Harnblasenkarzinoms für alle erfassten Patienten von 971 Jahren (das entspricht 11 652 Monaten) summierten sich die Monate, während der Patienten einen transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheter zur Ableitung der Harnblase benutzten, auf gesamt 167 Monate. Das entspricht einem zeitlichen Anteil von 1,68%.

Es kann als gesichert gelten, dass eine langfristige Ableitung der Harnblase über eine transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheter einen Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms darstellt. Dies gilt sogar in besonderem Maße für querschnittgelähmte Patienten [72]. Dieser Zusammenhang ist durch zahlreiche Studien belegt.

Auf der anderen Seite zeigen neuere Daten [37] und auch die eigene Studie, dass Dauerkatheter nicht den einzigen, wahrscheinlich sogar nicht den wichtigsten Risikofaktor für die Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms bei querschnittgelähmten Patienten darstellen. Die vorliegenden Studien weisen darauf hin, dass das Harnblasenkarzinom-Risiko auch für querschnittgelähmte Patienten ohne Dauerkatheter im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Offenbar existieren weitere, querschnittlähmungsassoziierte Pathomechanismen, die an der Onkogenese des querschnittlähmungsassoziierten Harnblasenkarzinoms beteiligt sind.

Zumindest dürfen sich Überlegungen zum Screening nach einem Harnblasenkarzinom oder beispielsweise zu der versicherungsrechtlich relevanten Zusammenhangsfrage nicht ausschließlich auf Querschnittgelähmte mit einem Dauerkatheter beschränken.

4.9 Weitere Risikofaktoren (Rauchen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteine)

Die Angaben zum Rauchen als dem mit Abstand wichtigsten Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom sind in den vorliegenden retrospektiven Studien spärlich und variieren in weiten Grenzen. Der Anteil der Raucher lag zwischen 32%-79% (Stonehill et al. [64]: 79%; Pannek [53]: 32%; Hess et al. [33]: 62,5% und Kalisvaart et al. [37]: 70%). In einer vergleichenden Untersuchung an überlebenden und nicht überlebenden Querschnittgelähmten nach Harnblasenkarzinom hatten Nichtraucher eine signifikant bessere Prognose [30].

In einer univariaten Risikoanalyse erwies sich Tabak-Konsum als signifikanter Risikofaktor ($p=0,0065$), verlor die Signifikanz allerdings in multivariaten Analysen [71].

Auch in der Hamburger Datenbank waren nur bei der Hälfte der Patienten valide Aussagen zum Tabakgebrauch zu erhalten: 10 von 16 Patienten gaben an, Raucher zu sein, 6 von 16 waren Nichtraucher und bei 16 Patienten waren keine Angaben zu generieren. Eine genaue Bestimmung der „package-years“ gelang nur bei 6 Patienten.

Zum Anteil des Risikofaktors Rauchen lassen sich somit infolge der schlechten Datenlage keine gesicherten Aussagen ableiten.

Querschnittgelähmte mit konsekutiven Blasenfunktionsstörungen leiden häufiger an Harnwegsinfektionen (HWI) als Menschen mit ungestörter Blasenfunktion [56, 63]. HWI erhöhen die Inzidenz von Harnblasenkarzinomen um das zwei- bis vierfache [36, 38, 42, 70]. Nur Kjaer et al. [40] konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Prospektive Studien zu diesem Zusammenhang fehlen [1].

In der retrospektiven Befragung von Pannek [53] in Querschnittgelähmten-Zentren Deutschlands, Österreichs und der Schweiz hatten 24,3% der Bla-

senkazinom-Patienten anamnestisch mehr als 10 HWI pro Jahr und weitere 40,6% litten an chronischen Harnwegsinfektionen. In der eigenen Studienpopulation gaben 14 von 32 Patienten (43,75%) anamnestisch chronisch-rezidivierende HWI (>3 HWI/Jahr) an.

In der univariaten Analyse von Vereczkey et al. [71] erwiesen sich Harnwegsinfekte als signifikanter Risikofaktor ($p=0.0115$), jedoch konnte dieser Effekt in multivariaten Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich des Einflusses von HWI auf die Tumorentstehung von Harnblasenkarzinomen bei Querschnittgelähmten insuffizient. Die Schwierigkeiten der Definition und der adäquaten Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie, die bei Querschnittgelähmten relativ häufig auftritt, verstärkt die genannte Problematik zusätzlich.

Patienten mit Querschnittlähmung leiden abhängig von der Art der Harnableitung überproportional häufig an Blasensteinen [5]. Im Vergleich zum intermittierenden Selbstkatheterismus [52] betrug die Hazard ratio bei suprapubischem Katheter 10,5 ($p < 0,0005$, 95%-KI 4,0 - 27,5) und bei transurethralem Katheter 12,8 ($p < 0,0005$, 95%-KI 5,1 - 31,9). Blasensteine stellen im Gegensatz zu Nierensteinen ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko dar (Relatives Risiko, RR 1,8; 95%-KI 1,1 - 2,8) [38].

Auch bei Querschnittgelähmten wurde über signifikant höhere Raten an Blasensteinen bei Patienten mit Harnblasenkarzinom berichtet (El-Masri and Fellows [21]: $11/25 = 44\%$; Bejany et al. [6]: $5/11 = 45\%$; Hess et al. [33]: $10/16 = 62,5\%$). In der Patientengruppe von Stonehill et al. [64] hatten die Tumorpatienten signifikant ($p < 0,001$) häufiger eine positive Blasenstein-Anamnese als die Patienten der Kontrollgruppe. Vereczkey et al. [71] berechneten auch für Blasensteine einen signifikanten Einfluss ($p=0,0185$) in der univariaten Risikoanalyse.

In der eigenen Studie hatten 6 von 32 Patienten (18,75%) eine positive Blasenstein-Anamnese.

Groah et al. [29] berechneten dagegen mit einem multivariaten Regressionsmodell keine signifikante Risikoerhöhung für Blasensteine (RR 1,1, 95%KI 0,5 – 2,9).

Eine Aussage, ob es sich hierbei um unabhängige Risikofaktoren handelt, ist derzeit nicht möglich. Die Daten weisen jedoch eher darauf hin, dass die klassischen „Risikofaktoren“ wie rezidivierende HWI oder Blasensteine zumindest keine „conditio sine qua non“ für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Querschnittgelähmten darstellen.

Zu weiteren möglichen Risikoexpositionen (berufliche Exposition am Arbeitsplatz, Cyclophosphamid, Becken-Bestrahlung, Schistosomiasis) existieren keine Studien bei Querschnittgelähmten.

4.10 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Offenbar erfolgte in der überwiegenden Mehrzahl der vorliegenden Fallserien, wie in der eigenen Studienpopulation auch, die Diagnose des Harnblasenkarzinoms erst im symptomatischen Stadium. Mit Abstand führendes Symptom war eine Makrohämaturie (siehe Tab. 6). Andere klassische Tumor-Symptome wie Harnabflussstörungen, fieberhafte Infekte des oberen Harntraktes, Schmerzen oder palpable retrosymphysäre Tumore treten dagegen deutlich in den Hintergrund.

Angaben zur Wertigkeit routinemäßiger Check-up-Untersuchungen im Rahmen der lebenslangen Nachsorge Querschnittgelähmter hinsichtlich der Tumor-Detektion sind rar. Kaufman et al. [39] berichteten über einen ihrer 10 Tumor-Patienten, der im Rahmen einer Routine-Zystoskopie aufgefallen war. Unter den 32 Patienten mit Harnblasenkarzinom von Kalisvaart et al. [37] waren 7 Patienten, deren Tumor im Rahmen von Screening-Zystoskopien diagnostiziert wurde. Die Daten der letzten Routine-Zystoskopie von insgesamt 15 der 32 Patienten waren verfügbar. Sie lagen im Mittel 1,6 Jahre (0,7 – 5,5 Jahre) vor dem Zeitpunkt der Tumor-Diagnose.

Auch im Hamburger Krankengut waren unter 32 Patienten nur 7 klinisch und anamnestisch symptomfreie Patienten, bei denen im Zusammenhang mit den routinemäßigen Nachsorge-Untersuchungen („Uro-Check´s“) der Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms geäußert wurde. Letztlich ist dies Ausdruck der Tatsache, dass bisher keinerlei Screening-Strategien etabliert sind (s.u.).

	Makro-hämat-urie	Andere Symptome	Routine-Assessment bei symptomlosen Patienten	Weiter-führende Diagnostik
Kaufman et al. [39]	4/10	1x PN + Harnstauung	1x UC mit Biopsie	k.A.
El-Masri und Fellows [21]	15/25	15x verschiedene	k.A.	k.A.
Bickel et al. [7]	6/8	5x rez.HWI, 2x andere	k.A.	alle Biopsie
Bejany et al. [6]	6/11	5x Blasensteine, 2x andere	k.A.	alle Biopsie Zytologie: 9/11neg.
Stonehill et al. [64]	10/17	1x Harnstauung	k.A.	Zytologie: 13/17 pos., 4/17 neg.
Hess et al. [33]	14/16	1x Harnstauung	k.A.	15x Biopsie
Subramonian et al. [65]	3/4	1x rez. HWI	k.A.	Zytologie: 4/4 neg.
Kalisvaart et al. [37]	7/32	2x andere	7x (3x UC mit Biopsie, 3x Sono/CT, 1x Zytologie)	k.A.
Eigene Daten	14/32	7x Harnstauung, 6x andere	7x (5x UC, 2x Sono)	k.A.

Legende: PN – Pyelonephritis; HWI – Harnwegsinfekt; UC – Urethro-Zystoskopie; k.A. – keine Angaben.

Tab.6 Symptome und Diagnostik

Nur 3 der ausgewerteten Fallserien berichten über die Ergebnisse zytologischer Urin-Untersuchungen mit divergenten Ergebnissen. Stonehill et al. [64] führten bei allen Patienten mit Tumorverdacht eine zytologische Untersuchung durch und fanden bei 13 von 17 Zytologien verdächtige („suspicious“) Befunde, 4 von 17 waren negativ. Im Gegensatz hierzu waren die Befunde der Urin-Zytologie bei 9 von 11 Patienten bei Bejany et al. [6] und von allen 4 Patienten mit muskelinvasiven Tumoren bei Subramonian et al. [65] negativ.

4.11 Therapie

In 5 der auswertbaren Studien wird, zumindest partiell, über das therapeutische Vorgehen berichtet. Die Rate der Radikalen Zystektomie liegt zwischen knapp der Hälfte der Tumor-Patienten (Pannek [53]: 18/37, alle muskel-invasiven Tumore) und 82,2% (Bejany et al. [6]: 9/11). In der Studiengruppe von Bickel et al. [7] waren es 5 von 8 Patienten, bei West et al. [73] wurden 25 von 43 Patienten radikal zystektomiert und in der von Kalisvaart et al. [37] 27 von 32 Patienten. Zur Art der definitiven Harnableitung nach der radikalen Zystektomie finden sich allerdings nur bei Bejany et al. [6] Angaben: bei allen 9 operierten Patienten wurden mit einem Ileum conduit versorgt. In der eigenen Patienten-Population erfolgte bei 20 der 32 Patienten eine radikale Zystektomie, 16-mal mit Ileum conduit und je zweimal mit einer Uretero-Cutaneoskopie bzw. einem Mainz-Pouch 1.

Grundsätzlich gelten sowohl bei oberflächlichen als auch bei muskelinvasiven Tumoren die gleichen Behandlungsrichtlinien wie für nicht gelähmte Patienten. Auch bei querschnittgelähmten Patienten mit muskelinvasivem Tumor sollte die radikale Zystektomie angestrebt werden. Die Morbidität der radikalen Zystektomie und die Patientenzufriedenheit nach dem Eingriff werden durch die vorliegende Querschnittlähmung nicht negativ beeinflusst [15].

Die Frage der Harnableitung nach radikaler Zystektomie muss in besonders hohem Maß individuell beantwortet werden. Hierbei spielt die lähmungsspezifische Situation des Patienten ebenso eine wesentliche Rolle wie mögliche funktionelle Defizite, die nach einer Zystektomie nicht mehr kompensiert werden können.

Die Möglichkeit eines orthotopen Blasenersatzes ist sehr kritisch zu prüfen. Sie bleibt nur wenigen Einzelfällen vorbehalten. Dies gilt auch für die Schaffung eines Pouches mit kontinentem, katheterisierbarem Stoma. Es existieren bisher nur einzelne Fallberichte zu einem derartigen Vorgehen [46].

In den meisten Fällen wird sicher auch unter dem Aspekt der Lebensqualität [28] die Anlage eines Ileum Conduit zur Harnableitung am ehesten zu empfehlen sein.

4.12 Verlauf, Prognose

Die schlechte Prognose querschnittgelähmter Patienten mit Harnblasenkarzinom steht in deutlichem Widerspruch zu den Zahlen des Robert-Koch-Instituts für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands 2016. Im eigenen Krankengut fanden wir bei einem medianen Follow up von 57,5 Monaten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 56,25% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 43,75%. Die Hälfte unserer Patienten (n=16) verstarb innerhalb von 17 Monaten nach der Tumor-Diagnose.

Überlebensraten	Frauen	Männer
Relatives 5-Jahres-Überleben	72%	77%
Relatives 10-Jahres-Überleben	69%	70%

Tab.7 Überlebensraten ICD-10 C67, D09.0, D41.4, Deutschland 2013 [57]

Ähnlich schlechte Überlebensraten bei Querschnittgelähmten finden sich allerdings auch in der Literatur. Broecker et al. [11] berichteten über ein medianes Überleben von 13 Monaten. 20 der 25 Patienten von El-Masri und Fellows [21] starben innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnose des Harnblasenkarzinoms. Stonehill et al. [64] errechneten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 70% bei einem medianen Überleben von 2 Jahren. Ähnliche Ergebnisse fanden West at al. [73] mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 61% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38% bei einem medianen Follow-up von 5,5 Jahren. In der Studien-Population von Hess et al. [33] betrug bei einem medianen Follow-up von 10,5 Jahren das mediane Überleben sogar nur 7,8 Monate (3 - 19 Monate), die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 56%. Kalisvaart et al. [37] untersuchten die Prognose ihrer Patienten getrennt nach Tumor-Subtyp. Von 10 Patienten mit TCC verstarben 7 im Median nach 1,7 Jahren (0 – 5 Jahre). Von 15 Patienten mit SCC verstarben 11 mit einem Median von 5,1 Jahren (0 – 20 Jahre). Dies steht im Gegensatz zu den eigenen Daten mit der schlechten Prognose der 5 SCC-Patienten.

Untersuchungen zum Verlauf und zur Prognose von querschnittgelähmten Patienten nach radikaler Zystektomie finden sich in der Literatur kaum. Die eigene Untersuchung zeigte jedoch, dass auch nach einer radikalen Zystektomie die

Prognose der Betroffenen (n=20) schlecht bleibt. Das mediane Überleben lag bei 15,0 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 75% und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 55 %. Die 9 radikal zystektomierten Patienten von Cheng et al. [15] wiesen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 66% auf.

4.13 Prävention

Da weder die Ätiopathogenese des Harnblasenkarzinoms sicher bekannt ist noch die spezifischen Bedingungen, die zu der beschriebenen, besonderen Ausprägung des Harnblasenkarzinoms bei Querschnittgelähmten beitragen, können gegenwärtig schlüssige Präventionsmaßnahmen nicht definiert werden.

Die geringste Risikoerhöhung für das Harnblasenkarzinom konnte in höchst spezialisierten Zentren zur Behandlung Querschnittgelähmter ermittelt werden [53]. Es kann daher vermutet werden, dass das Risiko zumindest teilweise vom Management der Querschnittbetreuung abhängt. So wiesen Frankel et al. [26] bei gleicher Auswertungsmethode in zwei verschiedenen Kliniken für Querschnittgelähmte ein um 41% unterschiedliches Risiko nach, an den Folgen von urologischen Komplikationen zu versterben. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Betreuung Querschnittgelähmter in höchst spezialisierten Zentren und die Bedeutung standardisierter neuro-urologischer Nachsorgemaßnahmen [19].

Im Vordergrund stehen in diesem Zusammenhang alle Maßnahmen, um gesicherte Risikofaktoren für die Karzinogenese zu vermeiden. Dazu zählt in erster Linie die möglichst weitgehende Vermeidung von transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheter-Ableitungen der Harnblase. Querschnittgelähmte Patienten, die sich nach entsprechender Aufklärung für eine dauerhafte Einlage eines Verweilkatheters entscheiden, sollten über das erhöhte Risiko, im Langzeitverlauf an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, ausdrücklich informiert werden.

Ein zweiter wichtiger Risikofaktor, der durch die konsequente Anwendung einer leitliniengerechten neuro-urologischen Behandlung und Nachsorge Querschnittgelähmter [8] eingegrenzt werden kann, sind rezidivierende oder chronische Harnwegsinfekte (HWI). Hierzu gehören erstens die strikten Umsetzungen der Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfekten bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen [24]. Problematisch bleibt allerdings die

Frage nach der Rolle der bei Querschnittgelähmten in bis zu 67,7% bis 89% anzutreffenden asymptomatischen Bakteriurie [55, 69]. Wegen des gesicherten Zusammenhangs zwischen einer Hochdrucksituation in der Harnblase während der Speicherphase und dem Auftreten von HWI [24] muss, zweitens, eine neurogene Detrusorüberaktivität adäquat behandelt werden. Und schließlich muss für eine regelmäßige, möglichst druck- und restharnarme Entleerung der Harnblase Sorge getragen werden. Eine wiederholte Überdehnung der Harnblasenwand ist ebenso zu vermeiden. Unerlässlich ist hierzu schließlich eine in quantitativer und qualitativer Hinsicht adäquate Hilfsmittelversorgung [9, 10].

Das Risiko, Harnblasensteine zu bilden, steht mit den beiden genannten Faktoren, Dauerkatheter und rezidierte bzw. chronische HWI, in engem Zusammenhang.

Vor dem Hintergrund einer durch eine Querschnittlähmung induzierten Immundefizienz (spinal cord injury-induced immune depression syndrome SCI-IDS, [48]) wird auch einer verlängerten Kontaktzeit zwischen Urin und Urothel eine mögliche pathogenetische Rolle in der Karzinogenese zugeschrieben. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen, möglichst vollständigen Entleerung der Blase bei Vorliegen einer neurogenen Funktionsstörung.

Durch die genannten Präventionsmaßnahmen lässt sich das Risiko Querschnittgelähmter, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, möglicherweise senken. Eine Reduktion auf das Risikoniveau rückenmarksgesunder Menschen ist dennoch offenbar nicht möglich bzw. bisher nicht gelungen.

4.14 Screening

Gesicherte Empfehlungen zu einem sinnvollen Screening nach Harnblasenkarzinomen bei Querschnittgelähmten können zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch Neuro-Urologen mit jahrelanger Erfahrung in der Betreuung und Nachsorge Querschnittgelähmter nicht geben.

Cameron et al. [12] kamen nach Durchführung eines systematischen Reviews zu dem Schluss, dass eine Methode für ein Blasenkrebs-Screening bei Querschnittgelähmten bislang nicht definiert ist.

Mehrere tumor-spezifische Urin-Marker wurden untersucht. Davies et al. [16] testeten Survivin (ein Tumor-Antigen) und BTA stat® („blader tumor-associated

antigen“) an 457 querschnittgelähmten Patienten. Survivin war bei 9 Patienten positiv, BTA bei 11,1 % der Proben. Bei keinem dieser Patienten fand sich zystoskopisch ein Blasen-Tumor, während im gleichen Untersuchungszeitraum 3 Patienten, bei denen beide Tests negativ waren, ein oberflächliches, nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom entwickelten.

Ein weiterer Tumor-Marker (BLCA-4, „Bladder cancer-associated nuclear matrix protein“) wurde am 202 querschnittgelähmten Patienten untersucht [41]. Eine Korrelation fand sich nur mit der Dauer der Querschnittlähmung und der Katheter-Liegedauer.

In einer Meta-Analyse von Cameron et al. [12] zur Wertigkeit der Urin-Zytologie anhand von 5 Studien an insgesamt 975 querschnittgelähmten Patienten (allerdings 46,5% mit Dauerkatheter) fanden sie eine Sensitivität von nur 46,2% bei einer Spezifität von 98,3%. Der positive prädiktive Wert betrug 42,8%, der negative prädiktive Wert lag bei 98,5%.

Navon et al. [50] führten konsequent jährliche Screening-Zystoskopien bei allen Patienten nach 10 Lähmungsjahren und bei denen mit rezidierten oder chronischen Harnwegsinfekten durch und konnten so 5 von 14 Patienten mit Harnblasenkarzinom detektieren.

Zwei weitere Studien untersuchten ein reguläres Screening-Protokoll mit jährlicher Urethro-Zystoskopie verbunden mit systematischen Blasen-Biopsien bei querschnittgelähmten Patienten. Yang und Clowers [74] fanden mit diesem Protokoll über 6 Jahre bei 56 querschnittgelähmten Patienten mit Dauerkatheter-Ableitung der Blase über mindestens 10 Jahre (bzw. bei Rauchern über mindestens 5 Jahre) kein Harnblasenkarzinom. Im gleichen Zeitraum trat allerdings bei 3 Patienten außerhalb der Studien-Population und bei einem Studien-Patienten 4 Monate nach negativer Zystoskopie mit Biopsie ein derartiges Karzinom auf. Darüber hinaus war die Studien-Adhärenz gering. Im Durchschnitt wurden nur 2,6 Zystoskopien pro Patient über den 6-jährigen Studienzeitraum durchgeführt. Auch Hamid et al. [32] konnten mit dem gleichen Screening-Protokoll bei 36 querschnittgelähmten Patienten mit mehr als 5-jähriger suprapubischer Dauerableitung der Harnblase über einen Studienzeitraum von 7 Jahren ebenfalls kein Karzinom detektieren.

Es existiert bisher somit keine Evidenz für den Einsatz von Urin-Tumormarkern oder der Urin-Zytologie. Auch jährlich durchgeführte Zystoskopien mit Biopsie erfüllen nicht die Kriterien eines sinnvollen Screenings.

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass durch eine Zystoskopie bei einer Querschnittläsion oberhalb von T6 eine „Autonome Dysreflexie“ ausgelöst werden kann, die infolge einer hypertensiven Entgleisung Komplikationen bis hin zur Hirnblutung oder lebensbedrohlichen Bradykardie nach sich ziehen kann [14]. In diesen Fällen muss die Zystoskopie meist in Narkose durchgeführt werden.

In nationalen und internationalen Leitlinien finden sich zurzeit nur wenige und sehr zurückhaltende Empfehlungen oder Hinweise zu einem Screening nach Harnblasenkarzinom bei Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen.

Im „Manual zur neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter“ [17] wird empfohlen, jährliche Zystoskopien bei Patienten mit über 10 Jahre liegenden transurethralem oder suprapubischem Katheter zu „erwägen“. Die S2k-Leitlinie „Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten“ [8] stellt fest: „Die Indikation zur Urethrocystoskopie sollte bei auffälligen Harnbefunden frühzeitig und großzügig gestellt werden, Ultraschall-Untersuchungen der (gefüllten) Harnblase sollten bei jeder Gelegenheit durchgeführt werden.“ Hierzu existiert allerdings keine studien-basierte Evidenz.

In den aktuellen EAU-Leitlinien „Neuro- Urology“ und „Urological Infections“ von 2016 [23, 24] wird ein Blasenkrebs-Screening nicht erwähnt. Vorsichtig formulieren auch die amerikanischen Veterans-Guidelines [54]: Bei Dauerkatheter-Patienten sollten Zystoskopien „häufiger“ durchgeführt werden. Auch das kanadische open-source-Projekt zur Evidenz der Rehabilitation Querschnittgelähmter („SCIRE“ [62]) weist lediglich auf ein höheres Krebs-Risiko bei Dauerkatheter-Trägern hin und stellt fest, dass für ein Screening neben der Zystoskopie auch Biopsien notwendig sein könnten.

Eine mathematische, computer-gestützte Analyse zur Kosten-Nutzen-Relation [44] von urin-basierten Markern zum Screening nach Harnblasenkarzinomen in Hoch-Risiko-Populationen über 5 Jahre ergab folgende Modell-Rechnung: Ein Screening ist eine kosten-effektive Strategie unter der Annahme einer jährlichen Inzidenz von >1,6%, Kosten der Tumor-Marker von <126 \$, Marker-Sensitivität

>26%, Spezifität >54%, Untersuchungskosten (ambulante Zystoskopie) < 694 \$ und einem Downstaging von muskelinvasiven zu nicht-muskelinvasiven Tumoren in >20%.

Grundsätzliche Voraussetzung für ein sinnvolles Screening-Programm sind eine substantielle Morbidität bzw. Mortalität der Erkrankung, eine hohe Prävalenz, eine akzeptable, wenig belastende (und kostengünstige) Methodik und die Chance, durch eine Früherkennung die Therapie der Erkrankung und somit die Prognose deutlich zu verbessern. Die vorliegenden Studien zeigen, dass die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms bei Querschnittgelähmten tatsächlich zu einer erheblichen Mortalität führt. Die Möglichkeit, durch eine Früherkennung Tumoren in früheren, nicht-muskel-invasiven Stadien zu detektieren, würde die Chancen einer kurativen Therapie deutlich steigern. Die Prognose ließe sich mit Sicherheit nachweisbar verbessern. Die Inzidenz erreicht allerdings nach neueren Untersuchungen wahrscheinlich doch nicht die Schwelle, die für einen sinnvollen Einsatz einer Screening-Strategie notwendig wäre [20]. Hier wäre daher die Definition einer Hoch-Risiko-Gruppe innerhalb der Population der Querschnittgelähmten notwendig.

Welche Hinweise für die weitere Evaluierung dieses Problems lassen sich nun aus den vorgestellten Daten ableiten?

Die aktuellen Daten und die eigenen Untersuchungen weisen darauf hin, dass zunächst für den Ressourcen-gerechten Einsatz von Screening-Instrumenten Subgruppen mit einer entsprechend hohen Inzidenz definiert werden müssen, bei denen der Einsatz dieser Mittel gerechtfertigt ist. Der methodische Schlüssel zur Klärung dieser Frage liegt in einer altersadjustierten Auswertung unter Berücksichtigung der Latenzzeit (Zeit vom Eintritt der Querschnittlähmung bis zur Diagnosesicherung des Harnblasenkarzinoms). Weitere Untersuchungen hierzu laufen im Rahmen des Arbeitskreises Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP) seit 2012, sind aber sicher erst in 2 bis 3 Jahren abgeschlossen. Derzeit deutet sich an, dass die Grenze bei einer Lähmungsdauer von 8 oder 10 Jahren liegen könnte.

Weiterhin zeigten die Auswertung der Literatur und der eigenen Daten, dass ein zu entwickelndes Screening-Protokoll alle Querschnittgelähmten, die den genannten Kriterien (Alter und Lähmungsdauer) entsprechen, einbezogen werden müssen, unabhängig vom Vorliegen klassischer Risikofaktoren wie Harn-

wegsinfekt-Rate oder Blasenstein-Anamnese und auch unabhängig von der Art der Blasenlähmung und des Blasenmanagements. Offenbar haben auch querschnittgelähmte Patienten ohne längerfristige Dauerkatheter-Ableitungen der Harnblase in Abhängigkeit von der Lähmungsdauer ein erhöhtes Risiko.

Der ideale Startpunkt und die Frequenz eines solchen Screenings müssen zukünftig festgelegt werden – hierzu sind prospektive Studien zu fordern [60].

5 Schlussfolgerungen

Die bisherigen internationalen Studien zur Untersuchung des Blasenkarzinoms bei Querschnittlähmung zeigen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens ein uneinheitliches Bild. Insbesondere ältere Untersuchungen mit kleineren Kohorten ergaben Spitzenwerte, die in der Folge durch Studien in dieser Höhe nicht mehr bestätigt werden konnten. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Häufigkeit von 0,50% liegt gemäß einer jüngsten Meta-Analyse [31] im Rahmen der 16 dieser Untersuchung zugrundeliegenden Studien.

Ein epidemiologischer Vergleich der Häufigkeit des Blasenkarzinoms bei Menschen mit und ohne Querschnittlähmung ist nur durch Erhebung sauberer Inzidenz- und Prävalenzwerte möglich, vorzugsweise altersstandardisiert. Methodenbedingt ist dieses durch den retrospektiven Analyse-Ansatz nicht möglich, so dass Vergleiche der Inzidenz und Prävalenz mit der Normalbevölkerung Deutschlands problematisch sind.

Verfügbare Daten zur Mortalität von Harnblasenkrebs bei Querschnittlähmung stützen überwiegend die Annahme eines deutlich erhöhten Harnblasenkarzinomrisikos in dieser Population.

Übereinstimmend mit allen internationalen Studien zeigte die vorliegende Arbeit, dass der Harnblasenkrebs bei Querschnittlähmung in der Regel deutlich jüngere Menschen betrifft. Das mittlere Alter der Hamburger Kohorte betrug 56,4 Jahre (Männer 56,3 Jahre, Frauen 57,3 Jahre). Damit sind Querschnittgelähmte zum Zeitpunkt der Blasenkrebsdiagnose im Durchschnitt um fast 20 Jahre jünger als Blasenkarzinom-Patienten der Normalbevölkerung Deutschlands.

Bisherige Studien untersuchten nicht die möglichen Einflüsse der Art der Blasenfunktionsstörung auf die Krebsentstehung. So wurde z.T. die Lähmungshöhe beschrieben, nicht jedoch zwischen spastisch oder schlaff gelähmten Harnblasen unterschieden. Bemerkenswert ist daher, dass die vorliegende Arbeit erstmals das Auftreten von Blasenkrebs bei akontraktilen Harnblasenmuskellähmungen nachweist (5 von 32 Fälle = 15%), wenn auch mit einer signifikant größeren Latenzzeit zwischen Lähmungsbeginn und Tumordiagnose.

Bezüglich des Lähmungsmaßes, das grob zwischen kompletter sensorischer und inkompletter Lähmungsform unterschieden wurde, lässt sich konstatieren, dass sich in der untersuchten Kohorte unter den Querschnittgelähmten mit Harnblasenkarzinom doppelt so viel Patienten mit kompletter Lähmungsform (AIS Typ A) fanden, als entsprechend der Häufigkeitsverteilung unter den Querschnittgelähmten zu erwarten wäre.

Herausstechend in Bezug auf die Tumor-Subtypen ist der Anteil der reinen Plattenepithelkarzinome. Während der Anteil dieses Krebstyps bei Harnblasenkarzinomen der Normalbevölkerung zwischen ca. 3-7% liegt, weisen die internationalen Studien bei Querschnittgelähmten Prozentwerte zwischen 17-81% auf. Die im Hamburger QZ erhobenen Daten lagen mit ca. 16% darunter, jedoch mindestens doppelt so hoch, als der Anteil in der Normalbevölkerung erwarten ließe. Ähnliche hohe Zahlen finden sich bei der Schistosomiasis haematobium als Ätiologie des Harnblasenkarzinoms. Interessanterweise finden sich bzgl. dieser Tumorursache weitere Parallelen zum Querschnitt. So sind ebenfalls deutlich jüngere Menschen von fortgeschrittenen Tumoren betroffen. Als Hypothese für die Entstehung wird die chronische Reizung und Gewebsfibrose der Harnblase diskutiert, die aus der Eiablage der Larve in der Blasenwand resultiert [22].

Übereinstimmung besteht in der Beobachtung, dass, im Vergleich zu statistischen Daten der Normalbevölkerung, zum Zeitpunkt der Diagnose ein deutlich höherer Anteil der Querschnittgelähmten ein fortgeschrittenes und aggressives Tumorstadium aufweist. So führen die RKI-Daten ein muskelinvasives Tumorstadium bei einem Viertel der Männer und einem Drittel der Frauen an. Im Gegensatz hierzu zeigte sich im eigenen Patientengut eine Blasenmuskelinfiltration bei 78% zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die eigenen, aktuellen Untersuchungsergebnisse zeigen übereinstimmend mit den internationalen Studien, dass das Erkrankungsrisiko für Harnblasenkarzinome nach einer Lähmungszeit von 10 Jahren deutlich ansteigt.

Ältere Studien machten im Falle der Querschnittlähmung insbesondere den Harnblasendauerkatheter für das erhöhte Krebsrisiko verantwortlich. Die Hamburger Daten können den Zusammenhang zwischen Dauerkatheter und Harnblasenkarzinom nicht stützen. In der untersuchten Kohorte berechnete sich der

zeitliche Anteil des Dauerkatheters (transurethral oder suprapubisch) auf lediglich 1,68%. Auch wenn zahlreiche Studien bei nicht gelähmten Patienten den Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und Dauerkatheterversorgung nahelegen, zeigen die eigenen Daten, dass Katheter nicht das einzig entscheidende Kriterium für die Karzinogenese bei Querschnittlähmung sind. Es müssen weitere querschnittspezifische Pathomechanismen bestehen, die die Onkogenese des querschnittlähmungsassoziierten Harnblasenkarzinoms auslösen. Im Hinblick auf den in der Normalbevölkerung wichtigsten Risikofaktor zur Entstehung eines Blasenkarzinoms, Rauchen, ist auf Basis der Hamburger Daten keine gesicherte Aussage möglich. Die Angaben zum Tabakkonsum waren nur bei der Hälfte der Patienten valide aus den Unterlagen zu erheben. Die Datenlage bezüglich rezidivierender Harnwegsinfekte als Risikofaktoren für die Karzinomentstehung ist uneinheitlich. Unschärfen entstehen insbesondere durch die Schwierigkeit der Definition und Abgrenzung der bakteriellen Blasenentzündung von der asymptomatischen Bakteriurie. Die positive Anamnese von Blasensteinen findet sich überproportional häufig bei einer Blasenfunktionsstörung durch Querschnittlähmung und ist der Studienlage zufolge mit einem erhöhten Harnblasenkarzinomrisiko assoziiert. Unwahrscheinlich erscheint es, dass es sich hierbei um einen unabhängigen Risikofaktor für die Karzinomentstehung handelt.

Führendes Symptom des Harnblasenkarzinoms ist auch bei Querschnittlähmung die Makrohämaturie. Da bei der Verwendung mechanischer Hilfsmittel zur Blasenentleerung nicht selten Hämaturie-Episoden auftreten, ist es denkbar, dass bei Querschnittgelähmten die Sensibilität für eine zugrundeliegende schwere Erkrankung der Harnblase weniger ausgeprägt ist als in der Normalbevölkerung. Eine zeitliche Verzögerung der Abklärung mit der Gefahr der Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium kann hieraus resultieren. Irritative Blasenbeschwerden, das in der Normalbevölkerung zweithäufigste Symptom der Blasenmorerkrankung, werden insbesondere bei komplett sensorisch Gelähmten nicht wie von einem Rückenmarksgesunden wahrgenommen. Auch durch diesen Umstand droht eine zeitliche Verzögerung der Diagnose.

Das maßgebliche diagnostische Verfahren stellt die Zystoskopie dar. Hierbei ist der hohe personelle Aufwand, die Belastung für den gelähmten Patienten und

die Gefahr einer Autonomen Dysreflexie (bei Lähmungshöhe oberhalb T6) zu berücksichtigen. Wünschenswert wäre daher ein Screening-Algorithmus, der eine Entscheidung für einen sinnvollen Einsatz weiterer diagnostischer Schritte ermöglichte.

Hinsichtlich der Therapie des Harnblasenkarzinoms bei querschnittgelähmten Patienten gilt zu beachten, dass nach einer Zystektomie die Indikation zu rekonstruierenden Eingriffen (Neoblase, Pouch mit kontinentem Stoma) streng zu stellen ist und eine Harnableitung über ein Ileum Conduit in der Regel die adäquate Lösung darstellt. Ansonsten existieren keine grundsätzlichen Unterschiede im Vergleich zu nicht gelähmten Patienten mit einem Harnblasenkarzinom.

Die Prognose der an einem Blasenkarzinom erkrankten querschnittgelähmten Patienten ist außerordentlich schlecht.

Auf Grundlage der bisher dargelegten Studienergebnisse und Diskussion ergeben sich für die in der Einleitung aufgeworfenen Fragenkomplexe folgende Antwortmöglichkeiten:

1. Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit der Latenzzeit

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage kann diese Frage wissenschaftlich nicht auf angemessenem Evidenzniveau beantwortet werden. Gesichert ist, dass das Risiko nach einer Latenzzeit von 10 Jahren deutlich ansteigt. Es wird je nach Latenzzeit eine SMR von 3,96-17,83 angegeben [49]. Hier fehlen prospektive Studien, um diese Frage sicherer beantworten zu können. Die Art der Blasenlähmung (Reflexblase oder schlaffe Lähmung) und die Form der Blasenentleerung (Dauerkatheter) scheinen nach den Hamburger Daten keine Risiko-Stratifizierung zuzulassen.

2. Prävention

Da die geringste Risikoerhöhung für das Harnblasenkarzinom in höchst spezialisierten Zentren ermittelt wurde (4), kann vermutet werden, dass das Risiko möglicherweise vom Management der Querschnittbetreuung abhängt. So ermittelten Frankel et al. [26] bei gleicher Auswertungsmethode in zwei verschiedenen Kliniken für Querschnittgelähmte ein um 41% unterschiedliches Risiko, an den Folgen von urologischen Komplikationen zu

versterben. Dies unterstreicht die Bedeutung standardisierter Präventivmaßnahmen (35).

3. Screening

Gesicherte Empfehlungen zu einem sinnvollen Screening nach Harnblasenkarzinomen bei Querschnittgelähmten können zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch Neuro-Urologen mit jahrelanger Erfahrung in der Betreuung und Nachsorge Querschnittgelähmter nicht geben.

Cameron et al. [12] kamen nach Durchführung eines systematischen Reviews zu dem Schluss, dass eine Methode für ein Harnblasenkarzinom-Screening bei Querschnittgelähmten bislang nicht definiert ist. Bisher existiert keine Evidenz für den Einsatz von Urin-Tumormarkern, Urin-Zytologien oder jährlich durchgeführten Zystoskopien mit Biopsie. Weder die aktuellen Leitlinien der EAU zur „Neuro-Urology“ noch die AWMF-S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms geben bislang eine Screening-Empfehlung [24].

4. Therapieanforderungen

Sowohl bei oberflächlichen als auch bei muskelinvasiven Tumoren gelten grundsätzlich die gleichen Behandlungsrichtlinien wie für nicht gelähmte Patienten. Die Frage nach der Harnableitung nach radikaler Zystektomie muss in besonders hohem Maße individuell beantwortet werden. In den meisten Fällen wird sicher auch unter dem Aspekt der Lebensqualität [28] die Anlage eines Ileum Conduit zur Harnableitung am ehesten zu empfehlen sein.

5. Versicherungsrechtliche Einordnung des Harnblasenkarzinoms bei Querschnittlähmung

Die vorliegenden Daten legen die Annahme nahe, dass bei Patienten mit einer Querschnittlähmung ein auftretendes Harnblasenkarzinom nach einer Lähmungsdauer von 8 – 10 Jahren rechtlich als Folge der Querschnittlähmung zu werten sein sollte. Grundlage wäre die Anerkennung der Querschnittlähmung als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasen-Malignoms. Selbstverständlich müssen bei einer rechtlichen Wertung anerkannte Risikofaktoren wie die Dauer von Katheterableitungen der Harnblase berücksichtigt werden. Wie die vorliegende Untersuchung jedoch zeigt, kann sich die Anerkennung allerdings nicht auf Patienten mit

Dauerkatheter oder auf Patienten mit einer neurogenen Detrusor-Überaktivität beschränken.

Dies gilt in gleicher Weise für die Definition von Risikogruppen zum sinnvollen Einsatz von Screening-Maßnahmen.

Möglicherweise sollte für die rechtliche Wertung als Lähmungsfolge eine Altersgrenze nach oben gezogen werden, da mit dem Lebensalter das Blasenkrebsrisiko auch ohne Vorliegen einer Querschnittlähmung ansteigt. Dies bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch spekulativ. Hierzu sind weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig, um diese Fragen definitiv zu klären.

Zur Gewinnung valider epidemiologischer Daten zum Blasenkrebs bei Querschnittlähmung sind prospektive, multizentrische Studien mit großen Fallzahlen erforderlich. Diese können dazu beitragen, Risikogruppen zu definieren, um individuelle Screening-Programme erstellen zu können. Die Errichtung der **ParaReg** (Paraplegie Register)-Datenbank [61] für eine multizentrische, projektübergreifende Dokumentation von Verläufen querschnittgelähmter Menschen könnte hierfür die Grundlage bilden. Voraussetzung ist die Definition zielführender neuro-urologischer und onkologischer Datenfelder mit Erfassung der relevanten Daten über die nachfolgenden Jahre.

Hoffnung besteht zudem, dass durch die Weiterentwicklung und Erprobung von Urin-Tumormarkern, zirkulierenden Tumor-DNA oder mikro-RNAs im Blut („liquid biopsy“) und hochauflösender Ultraschall- und Kernspintomografie-Verfahren die nicht-invasive Blasentumordiagnostik verbessert wird, um Malignome im Frühstadium erkennen zu können. Eine engere Kooperation der Urologie der Querschnittszentren mit der Pathologie zur weiteren Erforschung der Epigenetik des Blasenkarzinoms könnte dazu beitragen, Veränderungen des Urothels als Präkanzerosen zu erkennen.

Bereits jetzt können wir durch geeignete Informations-Kampagnen und empathische Beratung querschnittgelähmter Menschen auf das erhöhte Risiko der Blasenkrebskrankung hinweisen, damit die Betroffenen durch verbesserte Wahrnehmung und gesundheitsbewusstes Verhalten direkt und selbstständig an der Senkung der Krebsrate und Verbesserung der Prognose mitarbeiten.

Welche Faktoren hierbei in der neuro-urologischen Betreuung eine spezifische Rolle spielen, muss die weitere Forschung auf diesem Gebiet zeigen.

Die vorliegende Arbeit möge hierfür einen Beitrag leisten.

6 Zusammenfassung

Die Lebenserwartung Querschnittgelähmter steigt mit den Fortschritten in der medizinischen Betreuung. Die etablierten regelmäßigen und lebenslangen neuro-urologischen Kontrollen in den auf Querschnittgelähmte spezialisierten Zentren spielen dabei eine zentrale Rolle. Dennoch kommt es zum Auftreten von oft fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen mit meist schlechter Prognose. Die Anzahl der Studien zu dieser Beobachtung ist begrenzt, die Ergebnisse uneinheitlich. Retrospektiv wurden aus den Daten aller im Querschnittgelähmten-Zentrum des BG Klinikum Hamburg betreuten Patientinnen und Patienten im Zeitraum 01.04.1998 bis 31.03.2017 32 Fälle mit einem Blasenkarzinom ermittelt. Die Daten der Tumorerkrankung und deren Verläufe wurden untersucht, dargestellt und mit den bisherigen publizierten Studien verglichen. Es fanden sich 3 Frauen und 29 Männer mit einem mittleren Alter von 56,4 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. In Übereinstimmung mit den bisherigen internationalen Studien lag der Altersdurchschnitt damit deutlich unter dem der Normalbevölkerung. 85% wiesen eine neurogene Detrusorüberaktivität auf, 15% einen neurogen akontrakilen Detrusor bei infranukleärer spinaler Läsionshöhe. In Übereinstimmung mit den internationalen Daten war der Anteil von Plattenepithelkarzinomen bei den Gelähmten überproportional häufiger, das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschrittener und die Prognose ungünstiger im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der gemeinhin diskutierte Zusammenhang zwischen Dauerkatheterversorgung und Tumorentstehung konnte durch die erhobenen Daten nicht gestützt werden. Gesichert ist, dass das Risiko der Karzinomentstehung nach einer Latenzzeit der Lähmung von 10 Jahren deutlich ansteigt, was auch versicherungsrechtlich bei der Zusammenhangsbeurteilung von Blasenkarzinom und Querschnittlähmung zu berücksichtigen wäre. Hinweise bestehen, dass das Blasenkarzinomrisiko vom Management der Querschnittbetreuung abhängt, was die Bedeutung der Betreuung Querschnittgelähmter in spezialisierten Zentren unter standardisierten neuro-urologischen Nachsorgemaßnahmen unterstreicht. Evidenzbasierte Empfehlungen zum Tumor-Screening liegen zurzeit nicht vor. Die Frühdiagnostik des Blasenkarzinoms bei Querschnittgelähmten bleibt eine urologische Herausforderung.

Literaturverzeichnis

1. Abol-Enein H. Infection: Is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 218: 79-84.
2. American Spinal Injury Association. Reference manual for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. Chicago, IL: American Spinal Injury Association. 2003; 46-60
3. American Spinal Injury Association. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. Online verfügbar unter http://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2016/02/International_Stds_Diagram_Worksheet.pdf (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
4. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017 Jan; 71(1): 96-108
5. Bartel P, Krebs J, Wöllner J, Göcking K, Pannek J. Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study. *Spinal Cord.* 2014; 52: 295-297.
6. Bejany DE, Lockhart JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol.* 1987; 138: 1390-1392.
7. Bickel A, Culkin DJ, Wheeler JS. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1991; 146: 1240-1242.
8. Böthig R, Domurath B, Kaufmann A, Bremer J, Vance W, Kurze I. [Neurourological diagnosis and therapy of lower urinary tract dysfunction in patients with spinal cord injury : S2k Guideline of the German-Speaking Medical Society of Paraplegia (DMGP), AWMF register no. 179/001]. *Urologe A.* 2017 Jun; 56(6): 785-792

9. Bremer J, Böthig R, Domurath B, Kutzenberger J, Kaufmann A, Pretzer J, Klask JP, Geng V, Vance W, Kurze I. [Objective and subjective requirement of aids and appliances in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction : Multicenter study to determinate the daily necessity of urological aids and appliances]. *Urologe A*. 2016 Dec; 55(12): 1553-1563.
10. Bremer J, Domurath B, Böthig R, Kaufmann A, Geng V. [Medical quality standards for selected urological aids and devices: Consensus for patients with neurogenic urinary bladder dysfunction]. *Urologe A*. 2017 Jul; 13. doi: 10.1007/s00120-017-0457-6. [Epub ahead of print]
11. Broecker BH, Klein FA, Hackler RH. Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1981; 125: 196-197.
12. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol*. 2012; 187: 391-397.
13. Chao R, Clowers D, Mayo ME. Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. *Urology*. 1993; 42: 259-262.
14. Cragg J, Krassioukov A. Autonomic dysreflexia. *CMAJ*. 2012; 184: 66.
15. Cheng JN, Lawrentschuk N, Gyomber D, Rogerson J, Bolton DM. Cystectomy in patients with spinal cord injury: indications and long-term outcomes. *J Urol*. 2010; 184: 92-98.
16. Davies B, Chen JJ, McMurry T, Landsittel D, Lewis N, Brenes G, Getzenberg RH. Efficacy of BTA stat, cytology, and survivin in bladder cancer surveillance over 5 years in patients with spinal cord injury. *Urology*. 2005; 66: 908-911.
17. DMGP. Arbeitskreis Neuro-Urologie. Domurath B, Böthig R, Bremer J, Kaufmann, A, Pannek J. Manual zur neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter. Online verfügbar unter

- <http://www.dmgp.de/index.php/neuro-urologie> (Tag des Zugriffs 16.10.2016)
18. Dolin PJ, Darby SC, Beral V. Paraplegia and squamous cell carcinoma of the bladder in young women: findings from a case-control study. *Br J Cancer*. 1994; 70: 167-168.
 19. Domurath B, Kutzenberger J. Modern neurological treatment strategies for patients with spinal cord injury. *Urologe A*. 2012; 51: 184-188. German.
 20. Elliott SP. Screening for bladder cancer in individuals with spinal cord injury. *J Urol*. 2015; 193: 1880-1881.
 21. El-Masri WS, Fellows G. Bladder cancer after spinal cord injury. *Paraplegia*. 1981; 19: 265–270.
 22. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 20–25
 23. EAU. Guidelines on Urological Infections. Online verfügbar unter <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf> (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
 24. EAU. Guidelines on Neuro-Urology. Online verfügbar unter <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neuro-Urology-2015-v2.pdf> (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
 25. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M , Dikshit R, Eser S, Mathers C. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Online verfügbar unter <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)

26. Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW, Whiteneck GG, Gardner BP, Jamous MA, Krishnan KR, Nuseibeh I, Savic G, Sett P. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord*. 1998; 36: 266-274.
27. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011; 306: 737-745.
28. Guillotreau J, Castel-Lacanal E, Roumigué M, Bordier B, Doumerc N, De Boissezon X, Malavaud B, Marque P, Rischmann P, Gamé X. Prospective study of the impact on quality of life of cystectomy with ileal conduit urinary diversion for neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2011; 30: 1503-1506.
29. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: Evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehab*. 2002; 83: 346-351.
30. Groah SL, Lammertse DP. Factors associated with survival after bladder cancer in spinal cord injury. *Spinal Cord Med*. 2003; 26: 339-344.
31. Gui-Zhong L, Li-Bo M. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries: a meta-analysis. *Spinal Cord*. 2017 Apr; 55(4): 341-345.
32. Hamid R, Bycroft J, Arya M, Shah PJ. Screening cystoscopy and biopsy in patients with neuropathic bladder and chronic suprapubic indwelling catheters: is it valid? *J Urol*. 2003; 170(2 Pt 1): 425-427.
33. Hess MJ, Zhan EH, Foo DK, Yalla SV. Bladder cancer in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2003; 26: 335-338.
34. Hollingsworth JM, Rogers MA, Krein SL, Hickner A, Kuhn L, Cheng A, Chang R, Saint S. Determining the noninfectious complications of in-

- dwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 401–410.
35. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, Wu CC. Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1736.
36. Kälble T. Etiopathology, risk factors, environmental influences and epidemiology of bladder cancer. *Urologe A.* 2001; 40: 447-450
37. Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, Hovey RM. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 2010; 48: 257-261
38. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 1984; 119: 510-515.
39. Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, Rossier AB. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1977; 118: 967-971.
40. Kjaer SK, Knudsen JB, Sørensen BL, Møller Jensen O. The Copenhagen case-control study of bladder cancer. V. Review of the role of urinary-tract infection. *Acta Oncol.* 1989; 28: 631-636.
41. Konety BR, Nguyen TS, Brenes G, Sholder A, Lewis N, Bastacky S, Potter DM, Getzenberg RH. Clinical usefulness of the novel marker BLCA-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol.* 2000; 164(3 Pt 1): 634-639.
42. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. *Cancer.* 1992; 69: 1776-1790.
43. Lee WY, Sun LM, Lin CL, Liang JA, Chang YJ, Sung FC, Kao CH. Risk of prostate and bladder cancers in patients with spinal cord injury: a population-based cohort study. *Urol Oncol.* 2014; 32: 51.e1-7.

44. Lotan, Y., Svatek, R. S. and Sagalowsky, A. I. (2006), Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?. *Cancer*, 107: 982–990.
45. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guillé F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int.* 2005; 95: 497–502,
46. Maurice MJ, Meeks JJ, Smith ND. Orthotopic neobladder for bladder cancer and neurogenic bladder dysfunction. *Can J Urol.* 2008; 15: 4194-4195
47. Melzak J. The incidence of bladder cancer in paraplegia. *Paraplegia.* 1966; 4: 85-96
48. Monahan R, Stein A, Gibbs K, Bank M, Bloom O. Circulating T cell subsets are altered in individuals with chronic spinal cord injury. *Immunol Res.* 2015 Dec; 63(1-3): 3-10
49. Nahm LS, Chen Y, DeVivo MJ, Lloyd LK. Bladder cancer mortality after spinal cord injury over 4 decades. *J Urol.* 2015; 193: 1923-1928.
50. Navon JD, Soliman H, Khonsari F, Ahlering T. Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder. *J Urol.* 1997 Jun; 157(6): 2109-11.
51. National Spinal Cord Injury Statistical Center: Spinal Cord Injury (SCI) Facts and figures at a glance. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham, February 2014. Online verfügbar unter https://www.nscisc.uab.edu/PublicDocuments/fact_figures_docs/Facts%202014.pdf (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
52. Ord J, Lunn D, Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2003; 170: 1734-1737.
53. Pannek J. Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy? *Urology.* 2002; 59: 240-244.

54. Paralyzed Veterans of America. Bladder Management for Adults with Spinal Cord Injury: A Clinical Practice Guideline. Online verfügbar unter http://www.pva.org/media/pdf/CPGBladderManageme_1AC7B4.pdf (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
55. Previnaire JG, Soler JM, Chouaki L, Pawlicki L, Le Berre M, Hode E, Denys P. Validity of urine dipstick test to assess eradication of urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Prog Urol.* 2017 Jun; 27(7): 424-430
56. Rabadi MH, Aston C. Complications and urologic risks of neurogenic bladder in veterans with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2015; 53: 200-203.
57. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 ISBN: 978-3-89606-279-6. DOI 10.17886/rkipubl-2016-014. Online verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
58. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012 10. Ausgabe, 2015. Online verfügbar unter http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
59. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, Bevan R, Slack R, Holmes P, Bagga S, Cherrie JW, Van Tongeren M. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer.* 2012; 107 Suppl 1: S3-7.
60. Sammer U, Walter M, Knüpfer SC, Mehnert U, Bode-Lesniewska B, Kessler TM. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction?. *PLoS One.* 2015 Oct 29; 10(10): e0140970. doi: 10.1371/journal.pone.0140970. eCollection 2015.

61. Schuld C , Schweidler J, Tiedemann S, Ketter G, Michel F, Lustenberger H, Walter M, Hensel C, Hug A, Roch S, Liebscher T, Rupp R. Die multi-zentrische, projektübergreifende ParaReg-Datenbank - von EMSCI über Beatmungsverläufe hin zum DMGP-Paraplegie-Register. Vortrag, Abstr. V21 in: 29. Jahrestagung der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie - DMGP, 2016. Online verfügbar unter <http://www.dmgp.de/index.php/archiv/jahrestagungen> (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
62. SCIRE. Bladder Management Following Spinal Cord Injury. Online verfügbar unter https://scireproject.com/wp-content/uploads/bladder_management.pdf (Tag des Zugriffs: 16.09.2017)
63. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med.* 2002; 113 Suppl. 1A: 67S-79S.
64. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, Cox CE. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1996; 155: 1248-1250.
65. Subramonian K, Cartwright RA, Harnden P, Harrison SC. Bladder cancer in patients with spinal cord injuries. *BJU Int.* 2004; 93: 739-743.
66. Thietje R. „Der Boberger Qualitätsscore (BobScore)“ - Entwicklung und Anwendung eines Ergebnisqualitätsscores zur Förderung einer erfolgreichen Rehabilitation und gesellschaftlichen (Re-)Integration von querschnittgelähmten Patienten. *Med. Habil. Schr. Lübeck*, 2011
67. Thietje R, Pouw MH, Schulz AP, Kienast B, Hirschfeld S. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J Spinal Cord Med.* 2011; 34: 482-487.

68. Thietje R, Hirschfeld S. Epidemiology of Spinal Cord Injury. In: Weidner N, Rupp R, Tansey KE (Hrsg.): Neurological aspects of Spinal Cord Injury. 1. Aufl., 3-17, Springer 2017, (ISBN 978-3-319-46293-6)
69. Togan T, Azap OK, Durukan E, Arslan H. The prevalence, etiologic agents and risk factors for urinary tract infection among spinal cord injury patients. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Jan; 7(1): e8905. doi: 10.5812/jjm.8905. Epub 2014 Jan 1
70. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, Mysorekar IU, Kiemeny LA. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015; 112: 594-600.
71. Vereczkey ZA, Schmeidler J, Binard JE, Bauman WA. Bladder cancer risk in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1998; 21: 230-239.
72. Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord.* 2013; 51: 516-521.
73. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999; 53: 292-297.
74. Yang CC, Clowers DE. Screening cystoscopy in chronically catheterized spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 1999; 37: 204-207.

Tabellenverzeichnis

- Tab.1 Synopsis relevanter Daten der an Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten mit Querschnittlähmung im BG-Klinikum Hamburg
- Tab.2 weitere Daten der an Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten mit Querschnittlähmung im BG-Klinikum Hamburg
- Tab.3 Daten aus Studien zum Harnblasenkarzinom bei Querschnittlähmung (nach (3-Welk2013), erweitert) und Erkrankungsraten in Deutschland
- Tab.4 Daten des Robert-Instituts zur Häufigkeit des Harnblasenkarzinom in Deutschland
- Tab.5 Anteil muskelinvasive Harnblasenkarzinome
- Tab.6 Symptome und Diagnostik
- Tab.7 Überlebensraten ICD-10 C67, D09.0, D41.4, Deutschland 2013

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 Erhobene Daten in tabellarischer Auflistung
- Abb.2 Alter und Geschlecht bei Tumor-Diagnose
- Abb.3 Lähmungshöhe
- Abb.4 Lähmungsmaß
- Abb.5 Tumorentitäten
- Abb.6 T-Stadien bei Erstdiagnose
- Abb.7 Latenzzeit zwischen Lähmungseintritt und Tumor-Erstdiagnose
- Abb.8 TCC / SCC vs. Latenzzeit
- Abb.9 UMNL / LMNL vs. Latenzzeit
- Abb.10 Symptome
- Abb.11 Erstdiagnostik
- Abb.12 Definitive Therapie
- Abb.13 Harnableitung nach radikaler Zystektomie
- Abb.14 TCC / SCC vs. Überlebenszeit
- Abb.15 Im Kaplan-Meier-Verfahren ermittelte Überlebenszeitanalyse der Querschnittgelähmten mit Harnblasenkarzinom
- Abb.16 Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C67, Deutschland 2011-2012 je 100.000 nach RKI 2015

Anhänge

1 Erfassungsbogen

Querschnittlähmung - Blasenkarzinom

Formular-Manager
www.fh-hamburg.de

Name (erster Buchstabe):

Vorname (erster Buchst.):

Geschlecht:

Geb.-Datum:

QSL-Höhe:

ASIA:

Lähmung seit:

Tag der Tumordiagnose:

Tumor-Stadium (TNM, G):

Histologie:

Andere:

Art der Blasenentleerung:

Andere:

Dauer-Katheter? DK/Jahre: SPK/Jahre:

Blasenstein OPs?

Rezidiv HWI? (>3/Jahr)

Diagnostik (Reihenfolge): Zystoskopie
 Sonographie
 CT/MRT
 Andere:

Symptomatisch b. Diagnostik? Harnstauung Hämaturie
 Andere:

Therapie (Reihenfolge): Radikale Zystektomie, wenn ja: Harnableitung: Ileum-Condukt
 TUR-B Uretero-Cutanostomie
 Chemotherapie Mainz I
 Strahlentherapie Neoblase
 Andere:

Verlauf:

Verstorben am:

Erfasser:

Klinik:

Datum:

Bitte ausdrucken und per E-Mail an k.fiebag@bgk-hamburg.de oder als Fax an 2502 senden

2 Stellungnahme Ethikkommission Universität zu Lübeck

Unter **Aktenzeichen 17-345A** hat die Ethikkommission der Universität zu Lübeck die Untersuchung zur Kenntnis genommen und achtete eine Behandlung im normalen Antragsverfahren für nicht notwendig.

3 Publikation

Author's personal copy

Int Urol Nephrol
DOI 10.1007/s11255-017-1570-6

UROLOGY - ORIGINAL PAPER

Clinical characteristics of bladder cancer in patients with spinal cord injury: the experience from a single centreRalf Böhlig¹ · Ines Kurze² · Kai Fiebag¹ · Albert Kaufmann³ · Wolfgang Schöps⁴ · Thura Kadhum⁵ · Michael Zellner⁶ · Klaus Golka⁵Received: 2 February 2017 / Accepted: 8 March 2017
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2017**Abstract**

Introduction Life expectancy for people with spinal cord injury has shown a marked increase due to modern advances in treatment methods and in neuro-urology. However, since life expectancy of people with paralysis increases, the risk of developing of urinary bladder cancer is gaining importance.

Materials and methods Single-centre retrospective evaluation of patient data with spinal cord injuries and proven urinary bladder cancer and summary of the literature.

Results Between 1998 and 2014, 24 (3 female, 21 male) out of a total of 6599 patients with spinal cord injury were diagnosed with bladder cancer. The average age at bladder cancer diagnosis was 57.67 years, which is well below the average for bladder cancer cases in the general population (male: 73, female: 77). All but one patient had a latency period between the onset of the spinal paralysis and tumour diagnosis of more than 10 years. The median latency was

29.83 years. The median survival for these patients was 11.5 months. Of the 24 patients, 19 (79%) had muscle invasive bladder cancer at $\geq T2$ at the time of diagnosis. The type of neurogenic bladder (neurogenic detrusor overactivity or acontractility) and the form of bladder drainage do not appear to influence the risk. Long-term indwelling catheter drainage played only a minor role in the investigated patients.

Conclusions The significantly younger age at onset and the frequency of invasive tumours at diagnosis indicate that spinal cord injury influences bladder cancer risk and prognosis as well. Early detection of bladder cancer in patients with spinal cord injury remains a challenge.

Keywords Bladder cancer · Spinal cord injury · Neurogenic bladder dysfunction · Bladder management · Risk factors

Introduction

Urinary bladder cancer is the 5th most common cancer in men and the 17th most common cancer in women [1] worldwide. Main risk factors for bladder cancer are tobacco smoking, associated with about 50% of all bladder cancer cases in men and women [2], and exposure to occupational carcinogens, associated with 7.1% of the cases in men and 1.9% of the cases in women [3]. Bladder cancer in patients with spinal cord injury (SCI) was subject of up to now only 17 published studies [4–20]. It was concluded that SCI may be a risk factor for urinary bladder cancer. As the life expectancy of people with SCI is improving due to medical advances in the management of paraplegia and neuro-urology [21, 22], this issue is likely to become increasingly important. However, the pathomechanism

✉ Ralf Böhlig
r.boehlig@bgk-hamburg.de

¹ Department Neuro-Urology, Centre for Spinal Cord Injuries, BG Trauma Hospital Hamburg, Hamburg, Germany

² Department of Paraplegiology and Neuro-Urology, Centre for Spinal Cord Injuries, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Germany

³ Department of Neuro-Urology, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach, Germany

⁴ Urological Practice, Sankt Augustin, Germany

⁵ Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors at TU Dortmund (IfADo), Dortmund, Germany

⁶ Urological Department, Johannesbad Fachklinik Bad Füssing, Bad Füssing, Germany

Published online: 22 March 2017

Springer

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. R.Thietje für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Meinem Kollegen Herrn Dr. Ralf Böthig danke ich für die Hilfe und Unterstützung bei der Beschaffung und Bearbeitung der Daten sowie die zahlreichen und unermüdlichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen. Auch die vielen nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben meine Arbeit gefördert.

Frau Kowald aus dem biomechanischen Labor unserer Klinik danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Darstellung und dem Umgang mit dem Statistikprogramm SAS.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem verstorbenen Bruder, die mich auf meinem Weg durch das Studium und in meiner ärztlichen Tätigkeit begleitet und stets unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich meiner Frau danken, ohne deren Liebe und Stärke diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.