

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Urologie

Direktorin: Prof. Dr. med. Margit Fisch

Reporting and grading of complications for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: an in-depth short-term morbidity assessment using the novel Comprehensive Complication Index®

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Mikolaj Mendrek
aus Bielsko-Biala, Polen

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.02.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Graefen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah

Inhalt

1. Publikation (Originalversion).....	4
2. Abkürzungsverzeichnis	14
3. Einführung und Vorstellung der Publikation	15
4. Zusammenfassung (Deutsch)	28
5. Zusammenfassung (Englisch).....	29
6. Erklärung des Eigenenanteils	30
7. Literaturverzeichnis.....	33
8. Danksagung	38
9. Lebenslauf.....	39
10. Eidesstattliche Versicherung	42



Reporting and grading of complications for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: an in-depth short-term morbidity assessment using the novel Comprehensive Complication Index®

Mikolaj Mendrek¹ · Jorn H. Witt¹ · Sergey Sarychev² · Nikolaos Liakos¹ · Mustapha Addali³ · Christian Wagner¹ · Theodoros Karagiotis¹ · Andreas Schuette¹ · Armin Soave⁴ · Margit Fisch⁴ · Julian Reinisch² · Thomas Herrmann^{2,5,6} · Malte W. Vetterlein⁴ · Sami-Ramzi Leyh-Bannurah¹

Received: 4 January 2022 / Accepted: 9 May 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract

Objective To assess suitability of Comprehensive Complication Index (CCI®) vs. Clavien–Dindo classification (CDC) to capture 30-day morbidity after robot-assisted radical cystectomy (RARC).

Materials and methods A total of 128 patients with bladder cancer (BCa) undergoing intracorporeal RARC with pelvic lymph node dissection between 2015 and 2021 were included in a retrospective bi-institutional study, which adhered to standardized reporting criteria. Thirty-day complications were captured according to a procedure-specific catalog. Each complication was graded by the CDC and the CCI®. Multivariable linear regression (MVA) was used to identify predictors of higher morbidity.

Results 381 complications were identified in 118 patients (92%). 55 (43%), 43 (34%), and 20 (16%) suffered from CDC grade I–II, IIIa, and ≥ IIIb complications, respectively. 16 (13%), 27 (21%), and 2 patients (1.6%) were reoperated, readmitted, and died within 30 days, respectively. 31 patients (24%) were upgraded to most severe complication (CCI® ≥ 33.7) when calculating morbidity burden compared to corresponding CDC grade accounting only for the highest complication. In MVA, only age was a positive estimate (0.44; 95% CI = 0.03–0.86; *p* = 0.04) for increased cumulative morbidity.

Conclusion The CCI® estimates of 30-day morbidity after RARC were substantially higher compared to CDC alone. These measurements are a prerequisite to tailor patient counseling regarding surgical approach, urinary diversion, and comparability of results between institutions.

Keywords Clavien–Dindo classification · Quality improvement · Urinary bladder neoplasm · Outcome reporting · Complication assessment

Mikolaj Mendrek and Jorn H. Witt share first authorship.

✉ Mikolaj Mendrek
mikolaj.mendrek@gmail.com

¹ Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-Oncology, St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany

² Department of Urology, Kantonsspital Frauenfeld, Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Switzerland

³ Department of Urology, Kreisklinikum Siegen, Germany

⁴ Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁵ Department of Urology, Stellenbosch University, Western Cape, South Africa

⁶ Hannover Medical School MHH, Hannover, Germany

Abbreviations

ACCI	Age-adjusted Charlson comorbidity index
BCa	Bladder cancer
CCI®	Comprehensive Complication Index
CDC	Clavien–Dindo Classification
EAU	European Association of Urology
ERAS	Enhanced recovery after surgery
PLND	Pelvic lymph node dissection
MVA	Multivariable linear regression
ORC	Open radical cystectomy
RARC	Robot-assisted radical cystectomy
RC	Radical cystectomy

Introduction

Open radical cystectomy (ORC) is a key surgery in the curatively intended treatment of high-risk non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer (BCa) [1]. Procedure-associated morbidity remains substantial since the majority of patients are elderly [2] and suffers from comorbid conditions [3]. Moreover, RC represents a particularly complex procedure, e.g., based on the no-touch technique, utilization of intestinal segments for urinary tract reconstruction, (super-) extended pelvic lymph node dissection (PLND) and potential bowel, renal, stomal, infectious, structural, and metabolic complications. Robot-assisted RC (RARC) was introduced in an attempt to improve patient-centered results, i.e., to minimize surgical morbidity and shorten recovery without compromising the functional and oncological outcomes [4–8], including patients following neoadjuvant systemic therapy [9].

As a prerequisite for such evidence, a standardized complication reporting methodology is mandatory, e.g., such as these defined by the European Association of Urology (EAU) Guidelines on Reporting and Grading of Complications after Urological Surgical Procedures [10]. Despite the fact that the guidelines were already published in 2012, none of the studies reporting on complications after RARC in the current literature fulfills all 14 proposed criteria of standardized complication reporting methodology [11]. Furthermore, most studies rely on the Clavien–Dindo classification (CDC), which describes five grades of severity [11–13], but only mirrors the one most severe adverse event and does not account for additional inferior complications. This leads to a systematic underreporting of cumulative morbidity of an individual over a predefined time period or treatment course [14]. In consequence, urologic surgical reports on complications are often insufficient for prediction of important metrics such as length of stay, readmission, surgical re-exploration or death [15]. These metrics are indispensable for institutional benchmarking and evolving quality, health-economics considerations, patient counseling and quality of life.

Moreover, such loss of granularity is particularly counter-intuitive if applied to very complex surgery such as RARC. Recent series successfully applied the Comprehensive Complication Index (CCI[®]) or modified version thereof for cumulative morbidity assessment in patients treated with ORC [14, 16–18]. However, there are great differences between ORC and RARC and respective procedure-specific complications [5, 6]. The CCI[®] summarizes all complications during a specific time frame and is based on the CDC [16]. Accordingly, CCI[®]-based measurement standards are urgently needed for RARC as well. Thus, we relied on exclusively intracorporeal RARC-treated BCa patients to compare and assess suitability of CDC vs. CCI[®] to capture 30-day morbidity.

Patients and methods

Patient selection

Patients with BCa were treated with RARC with complete intracorporeal urinary diversion and bilateral PLND in two robotic referral centers between 02/2015 and 09/2021. The study cohort consisted of BCa patients with complete data on clinicopathological characteristics and complications with a follow-up of at least 30 days. Exclusion criteria were distant metastases, RARC for locally advanced prostate cancer, and benign or palliative indications ($n=28$). Prior neoadjuvant chemotherapy or prior pelvic/abdominal surgery or radiotherapy did not represent exclusion criteria [9, 19]. The detailed institutional workflow of RARC patients is described in the Supplementary Methods. All the patients followed the same standardized ERAS[®] (Enhanced Recovery After Surgery) protocol [20] and the same surgical technique of RARC was used at both institutions [21]. The procedures were performed by three surgeons with an experience of at least 500 robotic cases. The study was approved by the local ethics committee review board.

Data collection and complication grading

We performed a retrospective analysis of prospectively collected data, based on paper- and digital-charts (iMED[®], KISIM[®]), outpatient data and medical interview, according to a procedure-specific catalog. For the vast majority of the events, if applicable, definitions by Vetterlein et al. [14] were utilized. Moreover, before data extraction, five working group members (MM, SRLB, MWV, NL, SS) predefined additional ORC- and RARC-specific complications, based on critical review of landmark studies on morbidity assessment after both ORC and RARC [4, 14]. Any complication within the first 30 days after RARC was recorded for each individual and was graded according to CDC [12]. Based on those CDC grades, the 30-day CCI[®] was calculated for each patient as previously described [16, 17]. The CCI[®] represents the cumulative morbidity of the perioperative course on a scale ranging from 0 (uneventful) to 100 (death), in which a CCI[®] of ≥ 33.7 denotes a severe complication, corresponding to a CDC grade \geq IIIb. The study was performed in accordance with the EAU criteria of standardized reporting [10].

Statistical analyses

Clinical, surgical, and pathological characteristics were defined and assessed as previously described and are shown in Table 1 [14]. The RARC cohort was stratified according

Table 1 Baseline characteristics of 128 bladder cancer patients treated with complete intracorporeal robot-assisted radical cystectomy between 2015 and 2021 stratified according to the age-adjusted Charlson comorbidity index (ACCI)

Value	Overall (n = 128)		ACCI ≤ 2 (n = 32)		ACCI 3–5 (n = 66)		ACCI ≥ 6 (n = 30)		p value
Clinical preoperative characteristics									
Age, years, median (IQR)	70	(62–76)	59	(55–63)	72	(65–77)	75	(71–80)	<0.001*
Gender: male, n (%)	107	84%	31	84%	48	79%	28	93%	0.2
BMI, kg/m ² , median (IQR)	26	(23–29)	27	(23–29)	26	(23–29)	25	(24–29)	0.8*
Smoking status, n (%)									
Never	46	36%	10	27%	23	38%	13	43%	0.3
Current	37	29%	15	41%	16	26%	6	20%	
Cessation ≥ 10 years	25	20%	7	19%	14	23%	4	13%	
Cessation < 10 years	16	13%	5	14%	5	8.2%	6	20%	
Hydronephrosis, n (%)	43	34%	14	38%	16	26%	13	43%	0.2
Hemoglobin, g/dl, median (IQR)	13.5	(12.2–14.8)	14.1	(12.9–15.0)	13.7	(12.6–14.9)	12.8	(10.8–13.5)	0.004*
eGFR, ml/min/1.73 m ² , median (IQR)	73	(56–86)	81	(69–93)	75	(61–84)	52	(47–65)	<0.001*
CKD stage according to the NKF, n (%)									
Stage 1–2, eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m ²	95	74%	35	95%	51	84%	9	30%	<0.001
Stage 3–5, eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²	33	26%	2	5.4%	10	16%	21	70%	
Prior pelvic surgery, n (%)	25	20%	2	5.4%	11	18%	12	40%	0.002
Prior abdominal surgery, n (%)	55	43%	13	35%	26	43%	16	53%	0.3
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)	18	14%	9	24%	9	15%	0	0%	0.02
Surgical characteristics									
Surgery time (min), median (IQR)	486	(425–564)	563	(462–621)	475	(420–545)	473	(378–517)	0.003*
Console time (min), median (IQR)	397	(320–473)	479	(398–550)	388	(310–452)	367	(315–420)	0.002*
Estimated blood loss, ml, median (IQR)	300	(100–500)	300	(150–525)	300	(100–450)	200	(200–400)	0.4*
Pre- vs. postoperative hemoglobin change in %, median (IQR)	17	(13–21)	17	(13–23)	16	(14–20)	17	(10–20)	0.3
Urinary diversion type, n (%)									
Ileal conduit	76	59%	9	24%	45	74%	22	73%	<0.001
Ileal neobladder	39	30%	27	73%	9	15%	3	10%	
Cutaneous ureterostomy	13	10%	1	2.7%	7	11%	5	17%	
30 days Comprehensive Complication Index, median (IQR)	29	(21–37)	29	(23–37)	28	(15–36)	31	(23–39)	0.5*
Length of stay, days, median (IQR)	11	(9–14)	12	(9–14)	11	(10–15)	10	(9–14)	0.6*
Pathological characteristics									
pT stage, n (%)									
pT0	34	27%	11	30%	17	28%	6	20%	0.2
pTa	4	3.1%	1	2.7%	3	4.9%	0	0%	
pTis	4	3.1%	2	5.4%	2	3.3%	0	0%	
pT1	4	3.1%	3	8.1%	0	0%	1	3.3%	
pT2	32	25%	8	22%	19	31%	5	17%	
pT3	33	26%	8	22%	15	25%	10	33%	
pT4	17	13%	4	11%	5	8.2%	8	27%	
pN stage, n (%)									
pN+	28	22%	10	27%	9	15%	9	30%	0.2
pN0	100	78%	27	73%	52	85%	21	70%	
Extracapsular extension in pN+ patients, n (%)	10	7.8%	4	11%	4	6.6%	2	6.7%	0.7
Number of lymph nodes removed, median (IQR)	26	(20–33)	27	(24–37)	24	(19–30)	26	(19–33)	0.1*
Lymphovascular invasion, n (%)	27	21%	6	16%	13	21%	8	27%	0.5

Percentages may not add up to 100%, as they are rounded

ACCI age-adjusted Charlson comorbidity index, BMI body mass index, CKD chronic kidney disease, CCI[®] Comprehensive Complication Index, eGFR estimated glomerular filtration rate, IQR interquartile range; NKF National Kidney Foundation

*ACCI ≤ 2 vs. ACCI ≥ 6

to comorbidity burden, i.e., age-adjusted Charlson comorbidity index (ACCI; ≤ 2 , 3–5, and ≥ 6) [14, 22]. Chi-square tests and *t* tests were used for comparison of categorical and continuous variables, respectively. In accordance with the EAU quality criteria of standardized reporting (Supplementary Table 1), five morbidity key estimates were defined and reported: overall complications, severe complications (CDC grade \geq IIIb), readmissions, surgical re-exploration, and mortality.

First, we explored the calibration between 30-day CCI[®] and CDC. Second, we examined if the ranking of complications changed when using CCI[®] vs. the CDC. Third, we analyzed the proportions of patients who were upgraded to experience severe complications using CCI[®] despite being classified as CDC \leq IIIa (i.e., non-severe).

Finally, multivariable linear regression (MVA) of CCI[®] was used to identify estimates of higher morbidity. Variables included age, body mass index, gender, Charlson comorbidity index, prior pelvic/abdominal surgery or radiotherapy, preoperative hydronephrosis, preoperative estimated glomerular filtration rate, surgery time, organ-confinement, urinary diversion type and percentage of pre- vs. postoperative hemoglobin change.

All tests were two-sided with a statistical significance set at $p < 0.05$. Analyses were performed with the statistical package for R (R foundation for Statistical Computing, version 3.2.2).

Results

Demographics, surgical, and pathological characteristics

Overall, 128 patients were treated with RARC, 114 (89%) and 14 (11%) at Institution 1 and 2, respectively. Median age was 70 years (IQR 62–76; Table 1). The majority (84%) was male. Median ACCI was 4 (IQR 2–5), with 25%, 52% and 23% having respective score proportions of ≤ 2 , 3–5 and ≥ 6 . Those strata were accompanied by increasing rates of estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m² of 5.4%, 16% and 70% ($p < 0.001$) and by increasing rates of prior pelvic surgery of 5.4%, 18% and 40% ($p = 0.002$). Conversely, they were accompanied by decreasing rates of neoadjuvant chemotherapy in 24%, 15%, and 0% ($p = 0.02$).

Regarding urinary diversion, most patients received an ileal conduit (59%), followed by neobladder (30%) and cutaneous ureterostomy (10%). Stratification according to comorbidity burden revealed lowest proportion of ileal conduit (24 vs 73%), but highest of neobladder (73 vs. 10%) in ACCI ≤ 2 compared to ≥ 6 ($p < 0.001$).

At the final pathology pT0 BCa, localized (i.e., \leq pT2 pN0), and locally advanced disease (\geq pT3 and/or pN+)

were identified in 26%, 30% and 44% of patients ($p = 0.3$), respectively. Neoadjuvant chemotherapy was administered in 18 (14%) patients (Table 1), of which 17 (94%) were initially classified as pT2 based on transurethral resection of the bladder. After neoadjuvant chemotherapy and after RARC, 50% were finally classified as pT0, substantially contributing to overall pT0 proportion. At clinical staging in 110 (86%) patients, there was no evidence of distant metastasis, particularly no evidence of suspected lymph nodes, whereas 18 (14%) patients presented ambiguous pelvic lymph nodes. Overall, 16 (13%), 111 (87%) and 1 (0.78%) patient underwent limited, extended and super-extended pelvic lymph node dissection ($p = 0.02$), respectively. Median number of removed lymph nodes was 26 (IQR 20–33), positive lymph nodes were observed in 22% of patients, of which 7.8% had proven extracapsular tumor extension.

Assessment of perioperative 30-day complications

A detailed overview of the complication categories and underlying occurrence of complications graded according to the CDC is depicted in Table 2. Overall, 381 complications were observed in 118 patients (92%). This amounts to a median of three (IQR 2–4) complications per patient. Most common complications were genitourinary (26%), miscellaneous (25%), gastrointestinal (19%), and infectious (14%). Conversely, complications within the cardiac (3.7%), pulmonary (3.1%), bleeding (2.9%), neurological (2.4%), thromboembolic (1.6%), wound (1.6%) and intraoperative (0%) spectrum represented rather rare events.

Patient level distribution of 30-day CDC-graded complications (i.e., maximum CDC grade per patient) within all 128 patients was as follows (Supplementary Fig. 1): none (7.8%), I (16%), II (27%), IIIa (34%), IIIb (11%), IVa (3.1%), IVb (0%) and V (1.6%).

Differences between CDC- and CCI[®]-based 30-day complication grading

Overall, 31 patients (24%) were upgraded to most severe complication (CCI[®] ≥ 33.7) when calculating morbidity burden in consideration of all complications during the first 30 days after RARC compared to patients with the corresponding CCI[®] taking into account only the highest complication.

Overall, rates of reoperation, readmission, and death were 16 (13%), 27 (21%), and 2 (1.6%), respectively. Reoperations were mostly related to genitourinary and gastrointestinal (each 32%) followed by infectious and wound (each 16%) complications (Supplementary Table 2). Readmissions were mostly due to infectious and genitourinary (each 33%), miscellaneous and gastrointestinal (each 11%) followed by thromboembolic (7%) and wound (4%) complications

Table 2 Frequencies, proportions, therapeutic management, and grading of perioperative 30-day complications in 128 bladder cancer patients treated with complete intracorporeal robot-assisted radical cystectomy between 2015 and 2021

Type of complication	CDC grading	Management	Number of complications	Proportion, % (N = 128)
Gastrointestinal				
74 complications (19%) ^a in 57 patients				
Ileus (paralytic)	I	Conservative; cessation of oral intake and i.v. fluid support	1	0.78%
	II	Conservative; pharmacological stimulation	23	18%
	IIIa	Replacement of nasogastric tube	21	16%
Small bowel obstruction (mechanical)	IIIb	Revision surgery	4	3.1%
	IVa	Revision surgery, protective ileostomy, ICU	1	0.78%
Rectal perforation	IIIb	Revision surgery, protective ileostomy	1	0.78%
Constipation	I	Conservative; laxatives, i.v. fluid support	9	7.0%
<i>Clostridium difficile</i> colitis	II	Antibiotic treatment	4	3.1%
Gastrointestinal bleeding	–	–	0	–
Emesis	I	Conservative; antiemetics and i.v. fluid support	9	7.0%
Anastomotic bowel leak	–	–	0	–
Diarrhea (no <i>C. difficile</i> associated)	I	Conservative; antidiarrheals, i.v. fluid support, electrolytes	1	0.78%
Infectious				
53 complications (14%) ^a in 48 patients				
Fever of unknown origin	I	Conservative; antipyretics	1	0.78%
	II	Conservative; antipyretics, antibiotic treatment	14	11%
Bacteriuria (> 10 ⁵ cfu/ml; asymptomatic)	I	Conservative; no antibiotic treatment	12	9.4%
	II	Antibiotic treatment	2	1.6%
Urinary tract infection (> 10 ⁵ cfu/ml; symptomatic)	II	Antibiotic treatment	15	12%
Abscess	II	Antibiotic treatment	1	0.78%
	IIIb	Revision surgery/incision and drainage; general anesthesia	2	1.6%
Sepsis (SIRS in response to infectious process)	II	Antibiotic treatment, supportive care	1	0.78%
	IVa	Septic single organ dysfunction, ICU	2	1.6%
	V	Septic multiorgan dysfunction leading to death	1	0.78%
Pyelonephritis	II	Antibiotic treatment	1	0.78%
Diverticulitis	–	–	0	–
Gastroenteritis	–	–	0	–
Cholecystitis	IIIb	Cholecystectomy	1	0.78%
Wound				
6 complications (1.6%) ^a in 4 patients				
Wound seroma	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Wound infection (SSI)	–	–	0	–
Wound dehiscence (fascia intact)	IIIa	Secondary surgical closure/VAC-therapy; local anesthesia	2	1.6%
Fascial dehiscence/evisceration	IIIb	Secondary surgical closure	2	1.6%
Port hernia	IIIb	Revision surgery	1	0.78%
Genitourinary				
100 complications (26%) ^a in 75 patients				
Acute kidney injury	I	Conservative; i.v. fluid support, diuretics	22	17%
Hydronephrosis/ureteral obstruction (new onset)	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	26	20%

Table 2 (continued)

Type of complication	CDC grading	Management	Number of complications	Proportion, % (N = 128)
Ureteral stent/splint dislocation	IIIa	Ureteral stent/splint reposition/percutaneous nephrostomy; local anesthesia	4	3.1%
	IIIb	Percutaneous nephrostomy; general anesthesia	1	0.78%
	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	2	1.6%
Urinary leak/urinoma	IIIa	Ureteral stent/splint reposition	28	22%
	IIIb	Ureteral stent/splint removal	2	1.6%
	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only, deferred Foley catheter extraction	5	3.9%
Urinary retention	IIIb	Revision surgery/drainage/ureter reimplantation; general anesthesia	3	2.3%
	I	Conservative; replacement of Foley catheter (neobladder)	5	3.9%
Parastomal hernia	–	–	0	–
Urostomy ischemia	–	–	0	–
Urostomy prolaps	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Hematuria	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Cardiac				
14 complications (3.7%) ^a in 11 patients				
Arrhythmia	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
	II	Conservative; medical cardioversion, anticoagulation	6	4.7%
Myocardial infarction	II	Conservative; due to sepsis/anticoagulation	1	0.78%
Hypertension (new onset)	–	–	0	–
(Acute) congestive heart failure	–	–	0	–
Angina (pectoris)	–	–	0	–
Hypotension	II	Medical treatment	6	4.7%
Pulmonary				
12 complications (3.1%) ^a in 11 patients				
Atelectasis	II	Continuous positive airway pressure, physiotherapy	1	0.78%
Pneumonia	II	Antibiotic treatment	6	4.7%
Respiratory distress/dyspnea	I	Oxygen, physiotherapy	1	0.78%
	II	Continuous positive airway pressure, physiotherapy	2	1.6%
Pneumothorax	IIIa	Chest tube	1	0.78%
Pleural effusion	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Bleeding				
11 complications (2.9%) ^a in 10 patients				
Anemia not requiring transfusion	II	Conservative; iron substitution	6	4.7%
Anemia requiring transfusion	II	Blood transfusion	4	3.1%
Postoperative bleeding other than gastrointestinal	–	–	0	–
Wound hematoma	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%

Table 2 (continued)

Type of complication	CDC grading	Management	Number of complications	Proportion, % (N = 128)
Thromboembolic				
6 complications (1.6%) ^a in 5 patients				
Deep vein thrombosis	II	Anticoagulation	3	2.3%
Pulmonary embolism	II	Anticoagulation	2	1.6%
	IVa	ICU, anticoagulation	1	0.78%
Superficial phlebitis	–	–	0	–
Neurological				
9 complications (2.4%) ^a in 9 patients				
Peripheral neuropathy	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
CVA/TIA	–	–	0	–
Delirium/agitation	II	Antipsychotics	7	5.5%
Vertigo	–	–	0	–
Loss of consciousness/syncope	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Seizure	–	–	0	–
Intraoperative				
No complications				
Vascular injury	–	–	0	–
Bowel injury	–	–	0	–
Retained foreign body	–	–	0	–
Robotic system malfunction	–	–	0	–
Miscellaneous				
96 complications (25%) ^a in 73 patients				
Psychological illness	II	Conservative; medical therapy	1	0.78%
Dermatitis	I	Conservative; ointment	4	3.1%
Acidosis	I	Conservative; medical therapy, electrolytes	11	8.6%
Skin damage due to surgery	I	Conservative; ointment	12	9.4%
Decubitus ulcer	I	Conservative; ointment	1	0.78%
Lymphocele	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	7	5.5%
	IIIa	Drainage; local anesthesia	1	0.78%
Dehydration	I	Conservative; i.v. fluid support	3	2.3%
Edema	I	Conservative; medical therapy	15	12%
Hypokalemia	I	Conservative; medical therapy	20	16%
Anaphylaxis	II	Conservative; medical therapy	2	1.6%
Hyperthyroidism	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	1	0.78%
Ascites	I	Conservative; pharmacological therapy/clinical observation or diagnostic evaluation only	13	10%
Compartment syndrome (extremity)	I	Conservative; clinical observation or diagnostic evaluation only	3	2.3%
	IIIb	Fasciotomy	1	0.78%

Percentages may not add up to 100%, as they are rounded. Sum of the complications do not add up to 381, as CDC V complications are shown separately in supplementary table 4

CDC Clavien–Dindo classification, *cfu* colony-forming units, *CVA* cerebrovascular accident, *ICU* intensive care unit, *i.v.* intravenous, *SIRS* systemic inflammatory response syndrome, *SSI* surgical site infection, *TIA* transient ischemic attack

^aThe percentage refers to the proportion of all 381 complications

(Supplementary Table 3). Two patients died due to non-cancer-related causes within 30 days after RARC (Supplementary Table 4).

Linear regression with CCI[®] as an endpoint demonstrated that higher age was a positive estimate (0.44; 95% CI = 0.03–0.86; $p = 0.04$) for increased CCI[®] burden (Table 3).

Specifically, for each year of age, 30-day CCI[®] increased by 0.44. No other significant estimates were identified, particularly percentage of pre- vs. postoperative hemoglobin change or Charlson comorbidity index.

Discussion

Recently, three series explored and confirmed that the CCI[®] is suited to capture perioperative morbidity of BCa patients treated with ORC and urinary diversion [14, 17, 18]. All study groups unanimously found substantially higher complication rates compared to series relying on the CDC only. These findings are of utmost importance, given that large proportions of BCa patients are elderly [2] and highly comorbid [3], but do require surgery as curative treatment strategy or salvage option after previous therapy [19]. Since the minimally invasive technique of RARC was adopted with the aim to minimize surgical morbidity and improve recovery, the accrual of contemporary CCI[®] data on RARC patients is crucial. Thus, we relied on a homogeneous cohort of patients undergoing intracorporeal RARC for BCa patients to compare and assess the suitability of the CDC and the CCI[®] to capture 30-day morbidity.

Our study has several important findings. First, the most common complication categories following RARC in the current series were genitourinary, miscellaneous, and gastrointestinal issues, which corroborates the findings from

a large ORC series by Vetterlein et al. [14]. However, the proportion of 25% “miscellaneous complications” is indicative of a large number of heterogeneous adverse events that were difficult to categorize according to the standardized predefined complication catalog. It remains to be seen if those are particularly difficult to anticipate and to prevent compared to clearly categorized complications. Accordingly, based on thorough literature review and author consensus, we adjusted and complemented the predefined catalog of complications proposed by Vetterlein et al. [14] by adding RARC-specific complications, such as ascites [23], port hernia [24], compartment syndrome (extremity) [25], skin damage due to surgery or robotic system malfunction [26] and general diversion-associated complications such as urostomy prolapse [27].

Furthermore, we included ureteral stent/splint dislocation as a RARC-specific complication, which was seen in almost one out of four patients in the current series. To the best of our knowledge, such event has not been reported in the RARC literature to date and it may be attributed to the lack of haptic feedback during RARC. Intriguingly, intraoperative ureteral stent use during RC is controversial discussed in the current literature [28–30]. Recently, Donat et al. reported that intraoperative stent use during RC was associated with significantly higher 30-day rates of specific complications related to the ureteroenteric anastomosis such as ureteral obstruction, urinary leak, urinary infection/sepsis, and intraabdominal abscess as well as urgent care visits [29].

Second, we confirm a drastic increase in CCI[®]-based severe morbidity of 40%, which is 2.5-fold higher compared to the CDC \geq IIIb estimate. This observation is consistent with previous series applying CCI[®] to ORC [14, 17] and is mainly based on the underlying mathematical function that incorporates applying a weight for each individual CDC-graded complication. Specifically, a larger quantity

Table 3 Multivariable linear regression model with 30-d CCI[®] as linear endpoint identifying associations of clinicopathological and surgical characteristics and 30-d morbidity after robot-assisted radical cystectomy

Predictors	CCI [®]		
	Estimates	95% CI	<i>p</i> value
Age (years; cont.)	0.44	0.03 to 0.86	0.04
Body mass index (kg/m ² ; cont.)	0.19	−0.58 to 0.96	0.6
Gender (female [REF.] vs. male)	−8.5	−17.2 to 0.16	0.054
Charlson comorbidity index (cont.)	−0.09	−2.3 to 2.1	0.9
Prior pelvic/abdominal surgery or radiotherapy (none [REF.] vs. any)	−5.1	−11.8 to 1.7	0.1
Preoperative hydronephrosis (none [REF.] vs. any)	5.2	−1.7 to 12.1	0.1
Preoperative estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ² ; < vs. \geq 60 [REF.])	6.1	−2.3 to 14.4	0.2
Surgery time (min; cont.)	0.02	−0.01 to 0.06	0.2
Organ-confinement (pT2 and pN0/X[REF.] vs. \geq pT3 and/or pN1)	−0.95	−7.5 to 5.6	0.8
Urinary diversion type (continent [REF.] vs. incontinent)	−3.2	−11.9 to 5.6	0.5
Percentage of pre- vs. postoperative hemoglobin change (cont.)	0.02	−0.49 to 0.53	0.9

CCI[®] Comprehensive Complication Index

of accompanying less severe complications is adequately captured while maintaining core weights on the most severe complications. Thus, cumulative morbidity can be more accurately captured with the CCI[®]. Conversely and reassuringly, 19% of patients would not be deemed having complications according to CCI[®], amounting to overall 60% of patients without severe complications (CCI[®] < 33.7).

Third, our non-complication rate of 7.8% is 13-fold higher than 0.6% reported by Vetterlein et al. [14] but lower than the reported 18% by the Berne research group [17]. Furthermore, two largest prospective, randomized studies evaluating the feasibility of RARC reported 90-day non-complication rates between 33 and 45% using the CDC [4, 7]. This heterogeneity of the reported events, even in prospective studies, underlines the importance of morbidity assessment using a predefined set of adverse event definitions and need of standardized reporting system such as CCI[®].

Fourth, in MVA, we identified age as an independent predictor of higher cumulative morbidity. This finding is consistent with Vetterlein et al., who relied on age-adjusted Charlson comorbidity index as an age-related variable for MVA [14]. However, we did not confirm percentage change of hemoglobin as positive estimate within our RARC setting, which is conceivable due to minimally invasive approach [5].

Accurate and standardized capturing of perioperative morbidity after RARC is a prerequisite to counsel the patient and provide a realistic risk–benefit estimate. Beside a potential benefit of comparability and benchmarking between institutions, long-term prospects include to discriminate between subjective and objective outcome measures such as quality of life, treatment satisfaction and related costs. Thus, our work represents a solid and necessary groundwork to be further expanded upon.

Our study is not devoid of limitations. First, given the retrospective study design, recall bias and a variable degree of loss of information due to documentation quality cannot be ruled out. Second, we relied on 30 days as opposed to 90-day complication rates. Thus, due to the cumulative incidence approach, morbidity will be even higher at later time points after RARC. Finally, as both previous ORC-related landmark studies, the CCI[®] weighting is performed as suggested by Sklankamenac et al. [14, 16–18]. Accordingly, there was no internal surgeon- or patient-based weight calibration. Similarly, we cannot rule out any confounding effect of pre-existing health conditions on perceived complications severity. However, we adjusted our MVA accordingly by including Charlson comorbidity index, age, and prior surgery, systemic therapy or radiation.

Conclusion

Utilizing standardized reporting criteria and the novel CCI[®], we were able to confirm an improved assessment of cumulative perioperative morbidity in BCa patients treated with RARC. Specifically, based on the CCI[®], we observed substantially higher estimates of 30-day morbidity compared to the widely utilized CDC. Our study demonstrates the necessity of implementation of these measurements for the robot-assisted approach, complementary to open surgery. This represents the prerequisite for tailoring patient counseling with regard to surgical approach, urinary diversion, and an improved comparability between institutions.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04051-x>.

Author contributions SRLB had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: MM, SS, MWV, JHW, and SRLB. Acquisition of data: MM, NL, MA, SS, JR, and TH. Analysis and interpretation of data: MM, NL, CW, ASU, TK, SRLB, SS, MWV, and ASO. Drafting of the manuscript: MM, SS, MWV, SRLB, NL, and JHW. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: MWV, ASO, MF, SS, JR, TH, MA, NL, CW, TK, and ASU. Statistical analysis: MM, NL, MWV, and SRLB. Administrative, technical, or material support: MM, MWV, MF, JR, NL, TK, and MA. Supervision: SRLB, JHW, MF, and TH. Other: None.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials Full availability.

Code availability Full availability.

Declarations

Conflict of interest Jorn H. Witt is a paid proctor and consultant for Intuitive Surgical and Board member of the German Society of Robot-assisted Urology. Christian Wagner is a paid proctor and consultant for Intuitive Surgical and Board member of the German Society of Robot-assisted Urology. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethics approval The study was approved by the local Ethics committee review board. In addition, the institutional review board at the St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany and Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Switzerland approved the retrospective study design and access to the patients' medical records. All the methods were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

References

1. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP et al (2017) Treatment of non-metastatic muscle-invasive

- bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 198:552–559
2. Mortezaei A, Crippa A, Edeling S, Pokupic S, Dell'Oglio P, Montorsi F et al (2021) Morbidity and mortality after robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in octogenarians: results from the European Association of Urology Robotic Urology Section Scientific Working Group. *BJU Int* 127:585–595
 3. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, Froehner M, Wirth MP, Wiklund PN et al (2018) Systematic review of comorbidity and competing-risks assessments for bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 1:91–100
 4. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS et al (2018) Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 391:2525–2536
 5. Satkunasingam R, Tallman CT, Taylor JM, Miles BJ, Klaassen Z, Wallis CJD (2019) Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a meta-analysis of oncologic, perioperative, and complication-related outcomes. *Eur Urol Oncol* 2:443–447
 6. Wijburg CJ, Michels CTJ, Hannink G, Grutters JPC, Rovers MM, Alfred WJ (2021) Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in bladder cancer patients: a multicentre comparative effectiveness study. *Eur Urol* 79:609–618
 7. Khan MS, Omar K, Ahmed K, Gan C, Van Hemelrijck M, Nair R et al (2020) Long-term oncological outcomes from an early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 77:110–118
 8. Baron P, Khene Z, Lannes F, Pignot G, Bajet AS, Ploussard G et al (2021) Multicenter external validation of the radical cystectomy pentafacta in a European cohort of patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion for bladder cancer. *World J Urol* 39:4335–4344
 9. Aldhaam NA, Elsayed AS, Jing Z, Richstone L, Wagner AA, Rha KH et al (2020) Neoadjuvant chemotherapy is not associated with adverse perioperative outcomes after robot-assisted radical cystectomy: a case for increased use from the IRCC. *J Urol* 203:57–61
 10. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupert M, Truss M (2012) Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol* 61:341–349
 11. Dell'Oglio P, Andras I, Ortega D, Galfano A, Artibani W, Autorino R et al (2021) Impact of the implementation of the EAU guidelines recommendation on reporting and grading of complications in patients undergoing robot-assisted radical cystectomy: a systematic review. *Eur Urol* 80:129–133
 12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213
 13. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, Bjerggaard Jensen J, Roupert M, Truss M (2018) Validation of the Clavien-Dindo grading system in urology by the European association of urology guidelines Ad Hoc panel. *Eur Urol Focus* 4:608–613
 14. Vetterlein MW, Klemm J, Gild P, Bradtke M, Soave A, Dahlem R et al (2020) Improving estimates of perioperative morbidity after radical cystectomy using the European association of urology quality criteria for standardized reporting and introducing the comprehensive complication index. *Eur Urol* 77:55–65
 15. Cacciamani GE, Medina L, Lin-Brandt M, Tafuri A, Lee RS, Ghodoussipour S et al (2021) Timing, patterns and predictors of 90-day readmission rate after robotic radical cystectomy. *J Urol* 205:491–499
 16. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA (2013) The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 258:1–7
 17. Furrer MA, Huesler J, Fellmann A, Burkhard FC, Thalmann GN, Wuethrich PY (2019) The comprehensive complication index CCI: a proposed modification to optimize short-term complication reporting after cystectomy and urinary diversion. *Urol Oncol* 37(291):e9–e18
 18. Kowalewski KF, Muller D, Muhlbaier J, Hendrie JD, Worst TS, Wessels F et al (2020) The comprehensive complication index (CCI): proposal of a new reporting standard for complications in major urological surgery. *World J Urol* 39(5):1631–1639
 19. Pieretti A, Krasnow R, Drumm M, Gusev A, Dahl DM, McGovern F et al (2021) Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 206:29–36
 20. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Lungqvist O, Hubner M et al (2013) Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) society recommendations. *Clin Nutr* 32:879–887
 21. Albinini S, Moschini M, Di Trapani E, Soria F, Mari A, Aziz A et al (2021) Current application of the enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing radical cystectomy: lessons learned from European excellence centers. *World J Urol*. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03746-x>
 22. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM et al (2008) Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 112:2384–2392
 23. Han J, Aron M (2020) Refractory lymphatic ascites after radical prostatectomy. *Urology* 145:9–10
 24. Damani T, James L, Fisher JC, Shah PC (2021) Incidence of acute postoperative robotic port-site hernias: results from a high-volume multispecialty center. *J Robot Surg* 15:457–463
 25. Pridgeon S, Bishop CV, Adshad J (2013) Lower limb compartment syndrome as a complication of robot-assisted radical prostatectomy: the UK experience. *BJU Int* 112:485–488
 26. Alemzadeh H, Raman J, Leveson N, Kalbarczyk Z, Iyer RK (2016) Adverse events in robotic surgery: a retrospective study of 14 years of FDA data. *PLoS ONE* 11:e0151470
 27. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS (2007) Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 178:950–954
 28. Beano H, He J, Hensel C, Worrilow W, Townsend W, Gaston K et al (2021) Safety of decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy. *World J Urol* 39:473–479
 29. Donat SM, Tan KS, Jibara G, Dalbagni G, Carlon VA, Sandhu J (2021) Intraoperative Ureteral stent use at radical cystectomy is associated with higher 30-day complication rates. *J Urol* 205:483–490
 30. Reesink DJ, Gerritsen SL, Kelder H, van Melick HHE, Stijns PEF (2021) Evaluation of ureteroenteric anastomotic strictures after the introduction of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: results from a large tertiary referral center. *J Urol* 205:1119–1125

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. Abkürzungsverzeichnis

ACCI Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index

BCa Urothelkarzinom der Harnblase

CCI® Comprehensive Complication Index

CDC Clavien-Dindo-Klassifikation

EAU European Association of Urology

ERAS Enhanced Recovery after Surgery

ePLND extendierte pelvine Lymphadenektomie

IQR Interquartilsabstand

MVA multivariablen lineares Regressions-Modell

ORC offen-chirurgische radikale Zystektomie

RARC roboter-assistierte radikale Zystektomie

RC radikale Zystektomie

3. Einführung und Vorstellung der Publikation

EINLEITUNG

Weltweit ist das Urothelkarzinom der Harnblase (BCa) die siebthäufigste Krebserkrankung bei Männern und zehnhäufigste Erkrankung unter Berücksichtigung beider Geschlechter.(1) Im Fachgebiet Urologie gilt das Harnblasenkarzinom als zweithäufigster Tumor direkt nach dem Prostatakarzinom.(1) In der Europäischen Union liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate bei 20/100.000/Jahr für Männer und 4,6/100.000/Jahr für Frauen. Laut Schätzungen des Robert-Kochs-Instituts erkranken in Deutschland ca. 28.000 Menschen jährlich neu an einem Harnblasentumor.(2) Angesichts der aktuellen demographischen Entwicklung in Deutschland und einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren bei Männern bzw. 77 Jahren bei Frauen ist in den kommenden Jahren mit einer relevanten Zunahme der Neuerkrankungen zu rechnen. Bei etwa 75 % der BCa-Patienten beschränkt sich die Erkrankung auf die Schleimhaut (Stadium Ta und Carcinoma in situ) oder die Submukosa (Stadium T1). Bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre) ist dieser Prozentsatz noch höher.(3) Nichtsdestotrotz zeichnet sich das BCa durch seine hohe Aggressivität in Bezug auf Rezidiv- und Progressionsraten aus. Unabhängig von der kontinuierlichen Entwicklung der diagnostischen und operativen Verfahren sowie einer standardisierten Nachsorge werden ca. 70 % der oberflächlichen BCa ohne adjuvante Maßnahmen rezidivieren und bis zu 25% der Patienten werden einen Progress erleiden.(4) Mit systemischen Tumorprogressionsraten nach radikaler Zystektomie (RC) von bis zu 50 % stellt die Gruppe der Patienten mit einem muskelinvasiven BCa dementsprechend eine weitere onkologische Herausforderung dar.(5) Nicht zuletzt spielen bestimmte BCa-Risikofaktoren eine wichtige Rolle in der Behandlung der Patienten mit Harnblasentumoren: Nikotinkonsum(6), vorherige Radiotherapie im Beckenbereich(7), metabolisches Syndrom(8) oder ein fortgeschrittenes Alter >70 Jahre(9) sind nicht nur mit einem erhöhten onkologischen Risiko assoziiert, sondern stellen auch ein weiteres klinisches Dilemma im Hinblick auf die eventuelle chirurgische Therapieoption dar. Die radikale Zystektomie (RC) ist die Therapie der Wahl zur Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem sowie als hoch-Risiko klassifiziertem nicht-muskelinvasivem BCa.(10, 11) Die RC stellt ein besonders anspruchsvolles Therapieverfahren dar. Folgende Faktoren tragen zu seiner Komplexität bei: eine im Vorfeld gegebenenfalls durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie, Verwendung eines Darmsegmentes zur

Rekonstruktion der Harnwege, eine (super-)extendede pelvine Lymphadenektomie (ePLND) und in Folge mögliche Darm-, Nieren-, Stoma-Komplikationen, sowie Infektionen und metabolische Störungen. Bislang galt die offen-chirurgische radikale Zystektomie (ORC) als Goldstandard für die operative Behandlung dieses Patientenkollektivs. Selbst in erfahrenen Zentren mit langjähriger Expertise bleibt die Morbidität sowie Mortalität, überwiegend durch Blutverlust, Wund- und Infekt-Komplikationen, Schmerzproblematik und signifikante Veränderung der Flüssigkeitshomöostase aufgrund der längeren Exposition der Peritonealoberfläche nach wie vor beträchtlich.(12, 13) Vor diesem Hintergrund wurde die roboter-assistierte radikale Zystektomie (RARC) eingeführt, um die perioperative Morbidität zu minimieren und die Rekonvaleszenz zu verkürzen, ohne funktionelle und onkologische Ergebnisse zu beeinträchtigen. (14-18) Seit der Erstvorstellung in 2003 von Menon et al.(19) wurden die initialen Bedenken hinsichtlich der technischen Machbarkeit, der onkologischen Sicherheit, der höheren Kosten und der längeren Lernkurve mittlerweile weitgehend ausgeräumt bzw. adressiert und in der aktuellen Literatur beobachten wir einen potentiellen Paradigmenwechsel in Bezug auf diesen Zugangsweg.(20)

Voraussetzung für solche Evidenz ist eine standardisierte Methodik zur Erfassung von intra- und postoperativen Komplikationen, wie in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen („Guidelines on Reporting and Grading of Complications after Urological Surgical Procedures“) festgelegt ist.(21) Die vom Ad hoc Panel vorgeschlagene Methodik basiert auf 14 Qualitätskriterien, die in der Tabelle 1 aufgeführt sind. Die Leitlinie wurde unter anderem an einer Kohorte von Patienten nach roboter-assistierter radikaler Prostatektomie validiert(22). Es zeigte sich hier, dass die Umsetzung der vorgeschlagenen Kriterien zu einer 50%igen Verbesserung der Komplikationserfassung führt. Darunter war bei mehr als 15 % der Patienten die Erfassung der Komplikationen nach der Entlassung möglich, welche ansonsten übersehen worden wären. Obwohl diese Leitlinie bereits im Jahr 2012 veröffentlicht wurde, erfüllte keine der bislang publizierten Studien auf dem RARC-Gebiet alle 14 vorgeschlagenen Kriterien der standardisierten Methodik zur Komplikationserfassung.(23) Darüber hinaus basierten die meisten Studien auf der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC), die nur die schwerste Komplikation abbildet und weitere, oft nicht unerhebliche, Komplikationen sowie die totale Anzahl der Komplikationen nicht berücksichtigt.(23-25)

Tabelle 1 - Charakterisierung der Qualitätskriterien der EAU zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen und deren Umsetzung bei 128 BCa-Patienten, die zwischen 2015 und 2021 mit RARC behandelt wurden

EAU Qualitätskriterien	Umsetzung
1 Beschreibung der Methode der Datenerhebung	Retro- und prospektive Datenerfassung, Analyse der Patientenakten und Datenextraktion aus Papier- und digitalisierten Patientenakten (iMED®, KISIM®)
2 Beschreibung wer die Daten erhoben hat	Zwei Assistenzärzte für Urologie, die nicht direkt in die Behandlung der Patienten involviert waren sammelten die Daten
3 Angabe von Nachbeobachtungszeit	Follow-up aller Patienten erfolgte mindestens 30 Tage nach der RARC
4 Angabe von notfallmässigen Vorstellungen	Ambulante Informationen wurden in die Follow-up
5 Angabe von Mortalität und Todesursachen	Mortalität und Todesursachen wurden erfasst und präsentiert
6 Vorstellung der Definitionen von Komplikationen	Ein vordefinierter Komplikationskatalog mit Definitionen von allgemeinen und verfahrensspezifischen Komplikationen wurde auf der Basis der aktuellen Literatur erstellt
7 Definierung der Verfahrensspezifische Komplikationen	Intra- und postoperative Komplikationen wurden separat erfasst
8 Separate Angabe zu intra- und postoperativen Komplikationen	Die Clavien-Dindo-Klassifikation und der Comprehensive Complication Index wurden verwendet
9 Verwendung eines Schweregradsystems für postoperative Komplikationen (Vermeidung der Unterscheidung geringfügig/schwerwiegend)	Eine detaillierte Tabelle der postoperativen Komplikationen, einschließlich Einstufung, Therapie sowie deren Häufigkeit und Anteil wurde erstellt
10 Komplikationen sollten in einer Tabelle entweder nach Schweregrad oder nach Art der Komplikation dargestellt werden (spezifische Schweregrade sollten immer angegeben werden; eine Gruppierung ist nicht zulässig)	Charlson Comorbidity Index sowie Urothelkarzinomspezifische Risikofaktoren wurden in die Analysen einbezogen
11 Angabe von Risikofaktoren	Wiederaufnahmen und deren Ursachen wurden tabellarisch erfasst
12 Angabe von Wiederaufnahmen und deren Ursachen	Reoperationen, deren Arten und Ursachen wurden tabellarisch erfasst
13 Angabe von Reoperationen, deren Arten und Ursachen	Für alle Patienten war ein 30-Tage-Follow-up verfügbar
14 Angabe der Patienten "lost to follow-up"	

BCa - Urothelkarzinom der Harnblase, EAU - European Association of Urology, RARC - roboter-assistierte radikale Zystektomie

Dies führt wiederum zu einer systematischen Untererfassung der kumulativen Morbidität über einen vordefinierten Zeitraum oder den Behandlungsverlauf.(12) Somit ist die aktuelle Datenlage über Komplikationen nach RARC für institutionelle Vergleiche, Verbesserung der Qualität sowie gesundheitsökonomische Diskussionen und für eine individuelle Patientenberatung oft unzureichend.(22, 23) Des Weiteren ist ein solcher Verlust der Granularität bei sehr komplexen Operationen wie der RARC besonders kontraintuitiv.

Um genau diese Problematik anzugehen, wurde bereits im Jahr 2013 von Slankamenac et al.(26) der Comprehensive Complication Index (CCI®) vorgestellt. Im Gegensatz zur CDC kann hier jede einzelne Komplikation, die während eines bestimmten Zeitraums auftritt, einfach zur Berechnung hinzugefügt werden, was eine kontinuierliche, kumulative Erhebung von Komplikationen im Laufe der Zeit ermöglicht. Dies macht den CCI® für die Erfassung von Komplikationen sensitiver als den CDC und ermöglicht den Vergleich von Patienten, die an mehr als einer Komplikation leiden. Der CCI® wurde basierend auf einer Kohorte von 227 viszeralchirurgischen Patienten und den relevantesten postoperativen 90-Tage-Komplikationen entwickelt. Hierbei bewerteten 227 Patienten und 245 Ärzte den Schweregrad von 30 einzelnen

Komplikationen anhand einer numerischen Analogskala von 0 ("beste") bis 100 ("schlimmste"). Diese 30 Szenarien stellten die 5 häufigsten und relevantesten Komplikationen innerhalb jeder Stufe der CDC (Grad I-IVb) dar, mit Ausnahme des Todes (Grad V). Der Median-Wert der Referenzwerte von Ärzten (median reference value MRV_{phys}) und Patienten (MRV_{pat}) für jeden Grad der CDC wurde dann multipliziert ($MRV_{phys} \times MRV_{pat}$) und verglichen. In einem nächsten Schritt wurden diese Zahlen addiert [$\Sigma(MRV_{phys} \times MRV_{pat})$], um alle bei einem einzelnen Patienten aufgetretenen Komplikationen diversen Schweregrades zu berücksichtigen und die kumulative postoperative Morbidität zu erfassen. Nach einem vierstufigen Validationsprozess an unterschiedlichen Kohorten mit bis zu 1255 Patienten mit anschließender statistischer Evaluation wurde folgende finale Formel der CCI® formuliert:

$$CCI = \frac{\sqrt{(\Sigma MRV_{phys} \times MRV_{pat})}}{2}$$

Mit dieser Formel bietet der CCI® eine kontinuierliche Skala von 0 (keine Komplikationen) bis 100 (Tod). Somit wird jedem der CDC-Grade ein spezifischer CCI®-Wert und ein Komplikationsgewicht (wC) folgendermaßen zugeordnet:

CDC Grad I → CCI score 8,7 → wC = 300

CDC Grad II → CCI score 20,9 → wC = 1750

CDC Grad IIIa → CCI score 26,2 → wC = 2750

CDC Grad IIIb → CCI score 33,7 → wC = 4550

CDC Grad IVa → CCI score 42,4 → wC = 7200

CDC Grad IVb → CCI score 46,2 → wC = 8550

CDC Grad V → ergibt immer einen CCI-Score von 100

Somit kommt im klinischen Alltag folgende Formel zu Einsatz:

$$CCI^{\circledR} = \frac{\sqrt{(wC_1 + wC_2 \dots + wC_x)}}{2}$$

Aktuell kann der CCI® auch mit Hilfe des frei verfügbaren Online-Tools (www.assesssurgery.com) errechnet werden.

Im Hinblick auf die komplexen Eingriffe im Bereich der Urologie wie der RC bleibt der CCI® jedoch nicht ohne Limitationen. Bei Patienten mit multiplen Komplikationen kann der CCI® die obere Grenze von 100 überschreiten und somit mathematisch dem Tod gleichgesetzt. Da die Gesamtzahl der Komplikationen, die Anzahl der Patienten mit mehr als einer Komplikation und die Rate der schwerwiegenden Komplikationen (CDC IIIa-V) bei der RC nach wie vor sehr hoch sind, wäre solches Szenario im klinischen Alltag keine Seltenheit.(12, 27) Des Weiteren war die Referenzkohorte in der Originalpublikation sehr heterogen. Sie umfasste überwiegend kleinere allgemein chirurgische Operationen, während der Anteil onkologischer Eingriffe lediglich 33 % betrug.

In Anbetracht dieser Problematik, stellte im Jahr 2019 das Berner-Autorenteam, M.A. Furrer et al.(27) eine modifizierte Version des CCI® vor. Die mathematisch und statistisch angepasste Formel wurde anschließend an einer Kohorte von 1.313 ORC-Patienten validiert. Der Vorteil des Berner CCI besteht darin, dass trotz des Vorliegens mehrerer schwerwiegender Komplikationen der Score stets <100 bleibt und das Score-Maximum (100), tatsächlich nur dem Todesfall entspricht. Durch die neue Formel gelingt eine mehr angemessene Differenzierung des Schweregrades von Komplikationen. Dies wurde erreicht indem schwerwiegendere Komplikationen höher und weniger relevante Komplikationen geringer gewichtet wurden. Im Hinblick auf ORC zeigte der Berner CCI eine optimale Abbildung der Morbidität bei Patienten mit > 1 Komplikation innerhalb von 90 Tagen und erwies sich als guter Prädiktor für die Mortalität und das Auftreten schwerer Komplikationen innerhalb eines Jahres.

In der aktuellen Literatur wurde der CCI® erfolgreich zur Evaluation der kumulativen Morbidität im Bereich der ORC eingesetzt.(12, 28) An einer Kohorte von 506 ORC-Patienten zeigten Vetterlein et al.(12) ein 20%iges Upgrading zu schweren Komplikationen unter Verwendung der CCI® im Vergleich zu CDC. Hierunter stieg der Anteil der Patienten mit schwersten Komplikationen (CDC-Grad \geq IIIb oder entsprechender CCI > 33.7) auf 31 % gegenüber 11 %, wenn nur die höchste Komplikation nach CDC berücksichtigt wurde. Noch interessanter sind die Daten von Kowalewski et al.(28), hier wurden insgesamt 682 Patienten, darunter 172 nach ORC, 297 nach radikaler Prostatektomie und 213 nach partieller Nephrektomie eingeschlossen. Ein Upgrading zu schweren Komplikationen unter Verwendung der

CCI® im Vergleich zu CDC wurde in 32,4%, 2,4% und 11,3% entsprechend für ORC, radikale Prostatektomie und partielle Nephrektomie beobachtet. Solche Unterschiede bestätigten das Konzept einer genaueren Erfassung der kumulativen Morbidität insbesondere bei komplexeren Eingriffen wie der RC. Somit erwies sich in der Studie der CCI® bei ORC-Patienten als signifikanter und präziser Prädiktor der Hospitalisierungszeit im Vergleich zur CDC.

Alle bislang durchgeführten Publikationen zur Validierung der CCI® in ORC Kohorten bestätigen eine deutlich bessere Erfassung der kumulativen Morbidität.(12, 27, 28) In der aktuellen Literatur fehlt jedoch die Evaluation der CCI® in einer RARC Kohorte. Da es wesentliche Unterschiede zwischen der ORC und der RARC sowie deren verfahrensspezifischen Komplikationen gibt (15, 16), ist eine CCI®-basierte peri- und postoperative Morbidität-Erfassung auch für RARC-Patienten dringend notwendig.

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde an einer BCa-Kohorte, die ausschließlich mit einer RARC und intrakorporaler Harnableitung behandelt wurde, die 30-Tage-Morbidität mittels CDC und CCI® erfasst und anschließend gegenübergestellt. Dabei wurden die aktualisierten EAU-Leitlinien zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen („Guidelines on Reporting and Grading of Complications after Urological Surgical Procedures“) strikt eingehalten.(21)

PATIENTEN UND METHODEN

Auswahl der Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 02/2015 bis 09/2021 in zwei robotischen Zentren (St. Antonius-Hospital, Gronau, Deutschland und Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Schweiz) mittels RARC und bilateraler ePLND therapiert wurden. Die Studienkohorte bestand aus Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase mit vollständigen klinisch-pathologischen Daten sowie einem Follow-up von mindestens 30 Tagen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Fernmetastasen, die roboterassistierte radikale Zystektomie bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarcinomen sowie gutartige oder palliative Indikationen (n=28). Eine stattgehabte neoadjuvante Chemotherapie, Voroperationen oder Strahlentherapie im Abdomen/Becken-Bereich stellten kein Ausschlusskriterium dar. Das perioperative Patienten-Management folgte dem ERAS®-Protokoll (Enhanced Recovery After Surgery)(29) bei allen RARC-

Patienten.(30) Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität genehmigt (2020-190-f-S).

Datenerfassung und Klassifizierung von Komplikationen

Die Daten wurden anhand von stationären sowie ambulanten Papier- und Elektronischen-Patientenakten (iMED®, KISIM®) sowie telefonischen Kontaktaufnahmen mit Patienten und niedergelassenen Urologen nach einem verfahrensspezifischen Komplikationskatalog retro- und prospektiv erhoben. Für die Mehrheit der Komplikationen wurden die Definitionen von Vetterlein et al.(12) verwendet. Basierend auf den Ergebnissen der Literaturrecherche wurden vor der Datenerfassung zusätzliche ORC- und RARC-spezifische Komplikationen definiert.(12, 14) Jede Komplikation innerhalb der ersten 30 Tage nach RARC wurde erfasst und gemäß der CDC eingestuft.(24) Anschließend erfolgte die Berechnung der 30-Tage-CCI® für jeden Patienten wie zuvor beschrieben.(26, 27) Gleichzeitig erfolgte die Berechnung der Berner CCI als Kontrollparameter.(27) Ein CCI® von $\geq 33,7$ und Berner CCI von $\geq 33,6$ wurden als bedeutsam komplizierter Verlauf bezeichnet, was einem CDC-Grad $\geq IIIb$ entspricht. Basierend auf der EAU-Leitlinie zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen („Guidelines on Reporting and Grading of Complications after Urological Surgical Procedures“)(21) wurden fünf Morbiditäts-Kernparameter definiert und beschrieben: Gesamtkomplikationen, schwere Komplikationen (CDC-Grad $\geq IIIb$), Wiederaufnahmen, Revisionseingriffe und Mortalität.

Statistische Auswertungen

Die klinischen, chirurgischen und pathologischen Daten wurden, wie bereits in der Literatur beschrieben, definiert und präsentiert.(12) Die gesamte RARC-Kohorte wurde nach Komorbiditäten, mittels age-adjusted Charlson comorbidity index (ACCI) in drei Gruppen eingeteilt (≤ 2 , 3-5 und ≥ 6). (12, 31) Der Chi-Quadrat-Test und der t-Test wurden für den Vergleich von kategorischen beziehungsweise kontinuierlichen Variablen verwendet. Zur Auswertung der Komplikationen, erfolgte zunächst die Kalibrierung zwischen dem 30-Tage-CCI® und der CDC. Ferner wurde untersucht, ob sich der Schweregrad der Komplikationen bei Verwendung des CCI® gegenüber der CDC veränderte. Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten berechnet, die bei der

Verwendung des CCI® zu schweren Komplikationen hochgestuft wurden, obwohl sie in der CDC als ≤IIa (d. h. nicht schwerwiegend) eingestuft waren. Schließlich wurden mit einem multivariablen linearen Regressions-Model (MVA) die Faktoren für eine höhere Morbidität ermittelt. Zu den Variablen gehörten das Alter des Patienten, der Body-Mass-Index, das Geschlecht, der Charlson Comorbidity Index, frühere Becken-/Bauchoperationen oder eine Strahlentherapie, präoperative Hydronephrose, die präoperative geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, die Operationszeit, die lokale Tumorausdehnung sowie der Lymphknotenstatus, die Art der Harnableitung und die prozentuale Veränderung des Hämoglobinwertes von vor im Vergleich zu nach der Operation. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Analysen wurden mit dem Statistikpaket für R (R Foundation for Statistical Computing, Version 1.4.1717) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Demografische, chirurgische und pathologische Daten

Insgesamt wurden 128 RARC-Patienten analysiert. Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre (IQR 62-76). Die Mehrheit (84 %) war männlich. Der mittlere ACCI-Wert lag bei 4 (IQR 2-5), wobei 25, 52 und 23 % der Patienten einen Wert von ≤ 2 , 3-5 bzw. ≥ 6 präsentierten. Die Gruppen mit höherem ACCI-Wert wiesen einen steigenden Anteil der Patienten mit geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ von 5,4, 16 und 70% ($p < 0,001$) sowie früheren Beckenoperationen von 5,4, 18 und 40% ($p = 0,002$) auf. Umgekehrt sank der Anteil an Patienten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie von 24 auf 15 und 0 % ($p = 0,02$).

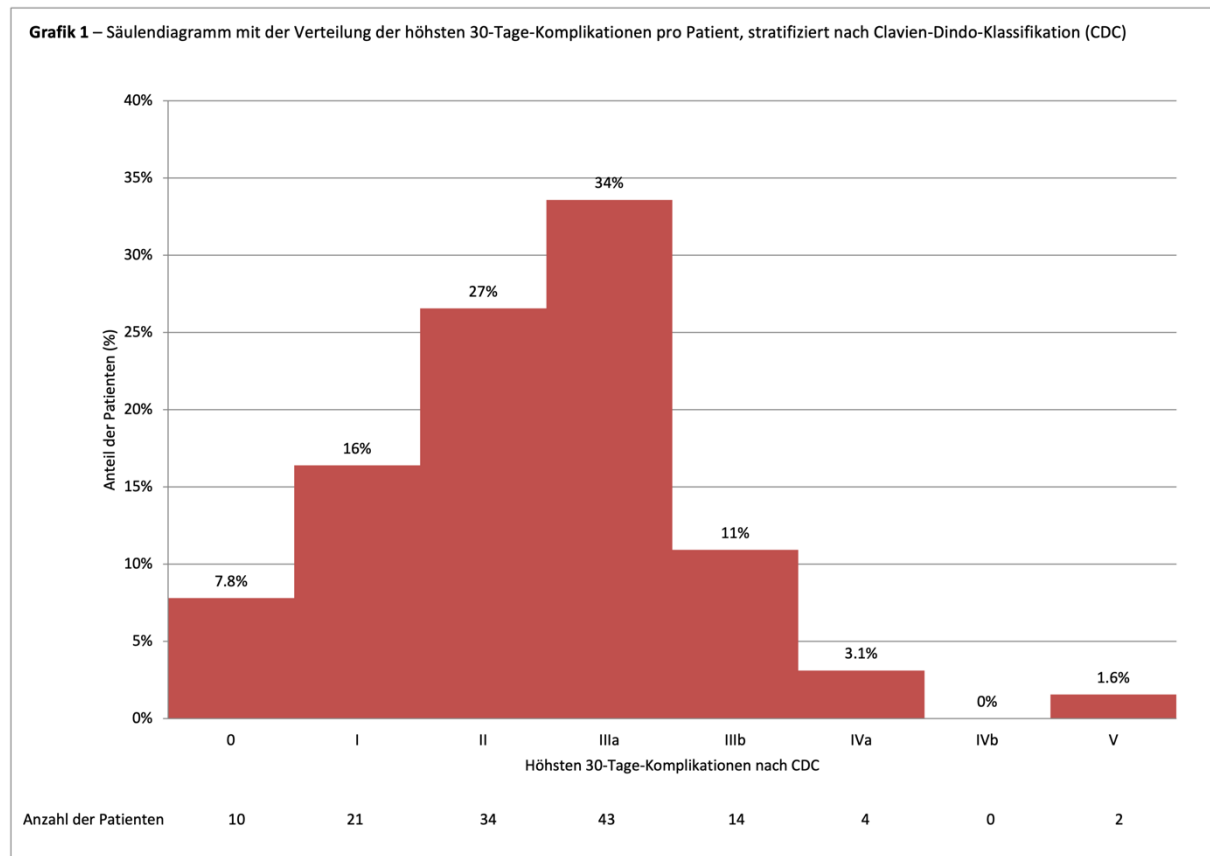
Was die Harnableitung betrifft, erhielten die meisten Patienten ein Ileumconduit (59%), gefolgt von einer Neoblase (30%) und einer Ureterokutaneostomie (10%). Eine Stratifizierung nach der Komorbiditätslast (ACCI ≤ 2 vs. ≥ 6) zeigte der höchste Anteil an Neoblasen bei der Patienten mit wenigen Komorbiditäten (ACCI ≤ 2 ; 73 vs. 10%; $p < 0,001$) und der höchste Anteil an Ileum-Conduits bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten (ACCI ≥ 6 24 vs. 73%; $p < 0,001$).

In der finalen Pathologie wurden ein pT0-Stadium, lokalisierte (d. h. $\leq pT2$ pN0) und lokal fortgeschrittene Tumore ($\geq pT3$ und/oder pN+) bei 26, 30 bzw. 44 % der Patienten festgestellt ($p = 0,3$). Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten betrug 26 (IQR 20-33). Positive Lymphknoten wurden bei 22 % der Patienten beobachtet, von denen 7,8 % eine extranodale Tumorausdehnung aufwiesen.

Bewertung der perioperativen 30-Tage-Komplikationen

Insgesamt wurden in der RARC-Kohorte (n=128) 381 Komplikationen beobachtet. Dies entspricht einem medianen Wert von 3 (IQR 2-4) Komplikationen pro Patienten. Die häufigsten Komplikationen traten in den Kategorien „urogenital“ (26 %), „sonstiges“ (25 %), „gastrointestinal“ (19 %) und „infektassoziiert“ (14 %) auf. Dagegen waren die Komplikationen aus den Kategorien: „kardial“ (3,7 %), „pulmonal“ (3,1 %), „Blutung“ (2,9 %), „neurologisch“ (2,4 %), „thromboembolisch“ (1,6 %), „wundassoziiert“ (1,6 %) und „intraoperativ“ (0 %) sehr selten.

Die Verteilung der CDC-basierten 30-Tage-Komplikationen (d. h. maximaler CDC-Grad pro Patienten) war bei allen 128 Patienten wie folgt: keine (7,8%), I (16%), II (27%), IIIa (34%), IIIb (11%), IVa (3,1%), IVb (0%) und V (1,6%), (Grafik 1).



Durch die Berechnung der Gesamtmorbidität mittels CCI® (Berücksichtigung aller 30 Tagen Komplikationen) wurden 31 Patienten (24 %) in die Gruppe mit bedeutsam kompliziertem Verlauf (CCI® $\geq 33,7$) hochgestuft, verglichen mit Patienten, bei denen nur die höchste Komplikation mittels CDC berücksichtigt wurde. Die Kontrollberechnungen mittels Berne CCI zeigten ähnliche Ergebnisse.

Die Anzahl der Reoperationen, Wiederaufnahmen und Todesfällen betrug entsprechend 16 (13 %), 27 (21 %) und 2 (1,6 %). Die meisten Reoperationen waren auf Komplikationen im Urogenital- und Gastrointestinaltrakt (jeweils 32 %), gefolgt von Infekt- und Wundkomplikationen (jeweils 16 %) zurückzuführen. Die meisten Wiederaufnahmen erfolgten aufgrund von Infekt- und Urogenitalkomplikationen (jeweils 33 %) sowie Sonstigen und gastrointestinalen Komplikationen (jeweils 11 %), gefolgt von thromboembolischen (7 %) und Wundkomplikationen (4 %). Zwei Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach RARC.

Die MVA mit CCI® als Endpunkt bestätigte ein höheres Alter als unabhängigen Prädiktor für die höhere Morbidität (0,44; 95%CI=0,03-0,86; p=0,04). Konkret stieg die 30-Tage-CCI® für jedes Lebensjahr um 0,44. Keine von den weiteren Variablen, insbesondere die Hämoglobinveränderung oder der Charlson Comorbidity Index, erwiesen sich als signifikant. Die MVA mit Berner CCI als Endpunkt bestätigte ebenso ein höheres Alter als unabhängigen Prädiktor für eine höhere Morbidität (0,59; 95%CI= 0,04-1,15; p=0,035), wohingegen das männliche Geschlecht mit einer geringeren Komplikationslast assoziiert ist (-12,3; 95%CI= -22,8 - -1,88; p=0,021).

DISKUSSION

Die minimal-invasive Technik der RARC wurde mit dem Ziel der Minimierung der chirurgischen Morbidität und Verbesserung der Genesung eingeführt. Somit war die bislang in der Literatur ausstehende Evidenz-basierte Evaluation der kumulativen Morbidität nach RARC von entscheidender Bedeutung. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden mehrere wichtige Erkenntnisse gewonnen.

Erstens zeigte die Stratifizierung nach Komorbiditäten mittels ACCI signifikante Unterschiede in Hinblick auf die Harnableitung, was das komplexe Zusammenspiel von rekonstruktivem Ansatz und begleitenden Erkrankungen widerspiegelt. Beide Faktoren haben auch einen direkten Einfluss auf die perioperative Morbidität und erfordern eine genaue Erfassung der Komplikationen.

Zweitens ergaben sich in dieser Serie die Kategorien „urogenital“, „sonstiges“, „gastrointestinal“ als häufigsten Komplikationen nach RARC, was den Ergebnissen der großen ORC-Serie von Vetterlein et al.(12) entspricht. Trotz der Ergänzung und Anpassung des von Vetterlein et al.(12) vorgeschlagenen Komplikationskatalogs um RARC-spezifische Komplikationen wie Aszites(32), Porthernie(33), Kompartmentsyndrom (Extremitäten)(34, 35), lagerungsbedingte Hautverletzung (36,

37) oder Fehlfunktionen des Robotersystems(37) und allgemeinen Komplikationen wie Urostoma-Prolaps(38, 39) deutet der Anteil von 25 % "Sonstige Komplikationen" auf eine große Anzahl heterogener unerwünschter Ereignisse hin, die sich schwer nach dem standardisierten, vordefinierten Komplikationskatalog kategorisieren ließen.

Interessanterweise wurde bei fast einem Viertel der Patienten in der aktuellen Serie die Dislokation des Ureterstents als RARC-spezifische Komplikation beobachtet. Diese Problematik wurde bislang in der RARC-Literatur nicht berichtet und kann sowohl auf das fehlende haptische „Feedback“ bei roboter-assistierten Operationen als auch auf den institutionellen postoperativen Algorithmus zurückgeführt werden. In beiden Studien-Zentren erfolgt nämlich am ersten postoperativen Tag, auch bei asymptomatischen Patienten, eine radiologische Lagekontrolle des Ureterstents. Bei Fehllage wird eine entsprechende Repositionierung in Lokalanästhesie durchgeführt. Somit ist der größte Teil der Interventionen als eine präventive Maßnahme zu sehen. In der aktuellen Literatur wird jedoch die perioperative Verwendung von Ureterstents während der RC kontrovers diskutiert.(40-42) Donat et al., bestätigten dass der Einsatz von Harnleiterschienen während der RC mit signifikant höheren Raten der 30-Tage-Komplikationen in Hinblick auf die ureteroenterische Anastomose wie Harnabflussbehinderung, Anastomoseninsuffizienz, Harnwegsinfektionen/Sepsis und intraabdominalen Abszessen sowie mit notfallmäßigen Wiedervorstellungen verbunden war.(41)

Drittens, basierend auf der CCI® wurde ein substanzieller Anstieg der schweren Morbidität um 40 %, was dem 2,5-fachen der CDC-Schätzung entspricht, bestätigt. Diese Beobachtung stimmt mit CCI®-Evaluation in den ORC Serien überein(12, 27) und beruht hauptsächlich auf der zugrunde liegenden mathematischen Formel, die eine Gewichtung für jede einzelne CDC-bewertete Komplikation beinhaltet. Somit werden mehrere weniger schwere Komplikationen entsprechend erfasst, während die Kerngewichte für die schwersten Komplikationen beibehalten werden. Dadurch kann die kumulative Morbidität mit dem CCI® genauer erfasst werden.

Viertens zeigt sich die Rate von unkomplizierten postoperativen Verläufen von 7,8 % 13-mal höher als die von Vetterlein et al.(12) berichteten 0,6 %, allerdings niedriger als die von der Berner Forschergruppe(27) gemeldeten 18 %. Im Vergleich berichten die beiden größten prospektiven, randomisierten RARC-Studien, basierend auf der CDC, dass die Raten von unkomplizierten Verläufen bei einem 90-Tage-Follow-up zwischen 33 und 45 % liegen.(14, 18) Diese Heterogenität, selbst in prospektiven Studien,

bekräftigt die Notwendigkeit der Anwendung eines vordefinierten Komplikationskataloges sowie eines komplexeren Komplikationserfassungssystems wie CCI®.

Fünftens wurde in der MVA nur das Alter als unabhängiger Prädiktor für eine höhere kumulative Morbidität identifiziert. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten von Vetterlein et al. überein, wo der ACCI als altersabhängige Variable für MVA eingesetzt wurde.(12) Allerdings konnte die prozentuale Veränderung des Hämoglobins als unabhängiger Faktor im RARC-Setting nicht bestätigt werden, was am ehesten auf die minimal-invasive Technik zurückzuführen ist.(15)

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Erstens kann angesichts des retrospektiven Studiendesigns ein Informationsverlust aufgrund der Dokumentationsqualität nicht ausgeschlossen werden. Zweitens wurden die Raten von 30-Tages- und nicht 90-Tages-Komplikationen evaluiert.(43) Somit wird aufgrund des kumulativen Inzidenzansatzes die Morbidität zu späteren Zeitpunkten nach einem Eingriff noch höher sein. Drittens wurde die CCI®-Wichtung, wie in früheren ORC-Studien, von der Originalpublikation von Sklankamenac et al.(12, 26-28) übernommen, sodass es keine interne urologische oder patientenbasierte Gewichtskalibrierung erfolgte. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vorbestehenden Komorbiditäten einen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Komplikationen hatten. Die MVA wurde allerdings entsprechend angepasst, indem der „Charlson Comorbidity Index“, das Alter sowie frühere Operationen, systemische Therapien oder eine Bestrahlung einbezogen wurden.

Fazit

Eine genaue und standardisierte Erfassung der perioperativen Morbidität nach RARC ist eine wichtige Voraussetzung für die Beratung der Patienten im Hinblick auf den chirurgischen Ansatz sowie die Harnableitung und eine realistische Risiko-Nutzen-Abschätzung. Unter Berücksichtigung der aktualisierten EAU-Leitlinien zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen und des neuen CCI® konnte ein tieferer Einblick in die kumulative perioperative Morbidität bei RARC-Patienten erreicht werden. Insbesondere konnte basierend auf der CCI® eine wesentlich höhere kumulative 30-Tage-Morbidität im Vergleich zu der bislang standardmäßig eingesetzten CDC festgestellt werden. Dadurch wurde neben einem potenziellen Nutzen für die Vergleichbarkeit und das Benchmarking zwischen den Institutionen eine langfristige Perspektive geschaffen, in der eine bessere Evaluation der subjektiven und objektiven Ergebnisse wie der Lebensqualität, der Patientenzufriedenheit sowie der gesundheitsökonomischen Aspekte möglich wird. Diese Arbeit stellt somit eine solide und notwendige Grundlage dar, die weiter ausgebaut werden muss.

4. Zusammenfassung (Deutsch)

Hintergrund:

Vergleich der 30-Tagen-Komplikationsrate nach roboterassistierter radikaler Zystektomie (RARC) mittels Comprehensive Complication Index (CCI®) und Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC).

Material und Methoden:

Untersucht wurden 128-Patienten aus zwei Zentren mit Urothelkarzinom der Harnblase (BCa) nach RARC mit intrakorporaler Harnableitung und pelviner Lymphadenektomie. Die 30-Tage-Komplikationsraten wurden anhand eines vordefinierten Katalogs retro- und prospektiv erfasst. Jede Komplikation wurde nach dem CDC und dem CCI® eingestuft. Mittels multivariablen Regressionsanalysen (MVA) wurden Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität ermittelt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 381 Komplikationen bei 118 Patienten (92 %) erfasst. Bei 55 (43 %), 43 (34 %) und 20 (16 %) Patienten traten CDC-Grad 1-2, 3a und $\geq 3b$ Komplikationen auf. 16 (13 %), 27 (21 %) und 2 (1,6 %) Patienten sind innerhalb von 30 Tagen reoperiert oder wieder aufgenommen worden, bzw. verstorben. 31 Patienten (24 %) wurden nach der Erfassung der Gesamtmorbidität mittels CCI® im Vergleich zum entsprechenden CDC-Grad auf die schwerste Komplikation (CCI® $\geq 33,7$) hochgestuft. In der MVA zeigte sich nur das Alter als statistisch signifikanter Prädiktor (0,44; 95%CI=0,03-0,86; p=0,04) für eine höhere kumulative Morbidität.

Schlussfolgerungen:

Die Erfassung der Komplikationen mittels CCI® zeigte eine wesentlich höhere kumulative Morbidität nach RARC im Vergleich zur CDC. Das Alter erwies sich als Prädiktor für eine höhere kumulative Morbidität. Diese Ergebnisse sollten bei der Patientenberatung hinsichtlich der Operationstechnik, der Harnableitung sowie des perioperativen Managements berücksichtigt werden.

5. Zusammenfassung (Englisch)

Objective:

To assess the suitability of the Comprehensive Complication Index (CCI®) vs Clavien-Dindo Classification (CDC) to capture 30-day morbidity after robot-assisted radical cystectomy (RARC).

Materials and Methods:

A total of 128 patients with bladder cancer (BCa) undergoing intracorporeal RARC with pelvic lymph node dissection between 2015 and 2021 were included in a retrospective bi-institutional study, which adhered to standardized reporting criteria. Thirty-day complications were captured according to a procedure-specific catalog. Each complication was graded by the CDC and the CCI®. Multivariable linear regression (MVA) was used to identify predictors of higher morbidity.

Results:

381 complications were identified in 118 patients (92%). 55 (43%), 43 (34%), and 20 (16%) suffered from CDC grade I-II, IIIa, and ≥IIIb complications, respectively. 16 (13%), 27 (21%), and two patients (1.6%) were reoperated, readmitted, and died within 30 days, respectively. 31 patients (24%) were upgraded to the most severe complication (CCI® ≥33.7) when calculating morbidity burden compared to the corresponding CDC grade accounting only for the highest complication. In MVA, only age was a positive estimate (0.44; 95%CI=0.03-0.86; $p=0.04$) for increased cumulative morbidity.

Conclusion:

The CCI® estimates of 30-day morbidity after RARC were substantially higher compared to CDC alone. These measurements are a prerequisite to tailor patient counselling regarding surgical approach, urinary diversion, and comparability of results between institutions.

6. Erklärung des Eigenenanteils

Im Rahmen der umfassenden Literaturrecherche der Pubmed-Datenbank sowie der neusten fachspezifischen Zeitschriften habe ich (Mikolaj Mendrek) die wichtigsten Publikationen auf dem Gebiet der radikalen Zystektomie erhoben. Dies beinhaltete sowohl das offen-chirurgische als auch das roboter-assistierte Verfahren (kurz: RARC) sowie die Erfassung der intra- und postoperativen Komplikationen. Anhand dieser Literaturrecherche habe ich unter Leitung von PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah systematisch die relevanten Parameter ausgewertet und für die Datenbank selektioniert. So wurde definiert, welche perioperativen, funktionellen, onkologischen und Komplikations-Daten retro- und prospektiv in der Datenbank erfasst und auf welche Weise kodiert werden sollten (Datenbank-Design). Hierbei hielten wir uns strikt an die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) zur Erfassung und Einteilung von Komplikationen nach urologischen Eingriffen („Guidelines on Reporting and Grading of Complications after Urological Surgical Procedures“). Dies beinhaltete ebenso die zugrunde liegenden international validierten Fragebögen zur Erfassung der „Patient Reported Outcome Measures“. Zusätzlich wurde der RARC spezifische Komplikations-Katalog in einer von mir koordinierten Expertengruppe PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah, PD. Dr. Malte W. Vetterlein, Herrn Sergey Sarychev, Dr. Nikolaos Liakos, PD Dr. Jörn H. Witt und meiner Person erstellt.

Vor der Datenbank-Erstellung und weiteren Analysen habe ich zusammen mit Herrn PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah den Antrag dieser Studie für die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität unter dem Titel: „Erstellung und Etablierung einer klinischen Datenbank zur Erfassung onkologischer und funktioneller Ergebnisse nach Zystektomie und Anlage einer Harnableitung“ formuliert (2020-190-f-S). Dies wurde mit einem positiven Votum bewertet, so dass die Studienfreigabe erfolgte.

Weiterhin habe ich die Organisation der internationalen Kooperation mit der urologischen Klinik des Kantonsspitals Frauenfeld, Schweiz koordiniert und die Daten beider Zentren zusammengeführt.

Meine Tätigkeit umfasste bzgl. des Datenbankaufbaus die systematische retro- und prospektive Datenerfassung inklusive telefonischer Kontaktaufnahmen mit Patienten sowie den niedergelassenen Urologen, einer detaillierten Auswertung der

Patientenakten, sowohl in Papierform als auch in elektronischer Form und Analyse der intraoperativen Video-Aufzeichnungen. Die Daten von 156 Patienten wurden in ein entsprechendes Format gebracht und manuell von mir in die Datenbank übertragen. Hierbei erfolgte für jeden Patienten eine detaillierte Erfassung und Einteilung der intra- und postoperativen 30- und 90-Tage Komplikationen in 74 Kategorien. Jede Komplikation wurde nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingestuft und ich habe für jeden Patienten den kumulativen Comprehensive Complication Index (CCI®) errechnet. Jeder Komplikation wurde ein therapeutisches Verfahren zugeordnet. Alle Daten wurden im Sinne einer „Double Entry“ verifiziert und die Kalkulationen unabhängig durch PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah und mich durchgeführt (Prüfung der Datenqualität).

Nachdem Komplettierung der Eingaben, führten wir gemeinsam die finale Auslese und biostatistischen Analyse durch. Dabei wurden klinische, pathologische sowie perioperative Parameter extrahiert und unter der Anleitung von PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah von mir mit dem Programm R (R Foundation for Statistical Computing, Version 1.4.1717) ausgewertet.

Das Manuskript habe ich unter Anleitung von PD. Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah geschrieben, dies beinhaltet auch die Formatierung der Tabellen, Abbildungen, den Submission-Prozess, den Revisionsprozess und die Formulierung des Abstracts und der Posterpräsentationen für die Kongressrunden 2022. Alle Schritte wurden hier von PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah supervidiert, die finale Freigabe des Manuskriptes erfolgte durch Frau Professorin Margit Fisch, Herrn PD Dr. med. Jörn H. Witt und Herrn Professor Thomas Herrmann. Konkret wurden im Rahmen der Journal-Revision 20 Fragen von 4 Gutachtern detailliert beantwortet und vorgeschlagene Korrekturen, Ergänzungen und Analysen in das Manuskript integriert. Das Manuskript wurde nach einem umfangreichen Peer-Review Prozess im World Journal of Urology veröffentlicht (Impact Factor: 4.226 (2020), Fünf-Jahres Impact Factor 3.874 (2020), Total Citations Number: 9.148(2020)). Das World Journal of Urology gehört zu dem ersten Quartal der hochrangigen Journale aus dem Gebiet der Urologie.

Die Ergebnisse unserer Studie wurden/werden sowohl auf deutschen (DGU 2022), als auch internationalen (AUA 2022) Kongressen von mir persönlich, andernfalls stellvertretend von Herrn PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah präsentiert.

Als Nebenprojekte werden unsere Daten der roboter-assistierten radikalen Zystektomie vor und während der Covid-19 Pandemie sowie die Erfassung der pathologischen, onkologischen sowie funktionellen Ergebnisse der roboter-assistierten radikalen Zystektomie mit Neoblase im Rahmen internationaler, Multi-Center Kooperationen mit der ERUS Science Working Group ausgewertet.

7. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, et al. Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch-Institut; 2015. p. 156.
3. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466(5):589-94.
4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
5. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamalla A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*. 2008;180(1):121-7.
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289-94.
7. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(1):107-10; discussion 10-1.
8. Teleka S, Häggström C, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*. 2018;143(12):3071-82.
9. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeckt K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol*. 2015;67(1):74-82.
10. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2020.

11. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *Journal of Urology*. 2017;198(3):552-9.
12. Vetterlein MW, Klemm J, Gild P, Bradtke M, Soave A, Dahlem R, et al. Improving Estimates of Perioperative Morbidity After Radical Cystectomy Using the European Association of Urology Quality Criteria for Standardized Reporting and Introducing the Comprehensive Complication Index. *Eur Urol*. 2020;77(1):55-65.
13. Hu JC, Chughtai B, O'Malley P, Halpern JA, Mao J, Scherr DS, et al. Perioperative Outcomes, Health Care Costs, and Survival After Robotic-assisted Versus Open Radical Cystectomy: A National Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*. 2016;70(1):195-202.
14. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalzo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2525-36.
15. Satkunasivam R, Tallman CT, Taylor JM, Miles BJ, Klaassen Z, Wallis CJD. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy: A Meta-analysis of Oncologic, Perioperative, and Complication-related outcomes. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):443-7.
16. Wijburg CJ, Michels CTJ, Hannink G, Grutters JPC, Rovers MM, Alfred Witjes J. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*. 2021;79(5):609-18.
17. Mastroianni R, Tuderti G, Anceschi U, Bove AM, Brassetti A, Ferriero M, et al. Comparison of Patient-reported Health-related Quality of Life Between Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Interim Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Focus*. 2021.
18. Khan MS, Omar K, Ahmed K, Gan C, Van Hemelrijck M, Nair R, et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 2020;77(1):110-8.
19. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int*. 2003;92(3):232-6.

20. Catto JWF, Khetrpal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(21):2092-103.
21. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*. 2012;61(2):341-9.
22. Gandaglia G, Bravi CA, Dell'Oglio P, Mazzone E, Fossati N, Scuderi S, et al. The Impact of Implementation of the European Association of Urology Guidelines Panel Recommendations on Reporting and Grading Complications on Perioperative Outcomes after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2018;74(1):4-7.
23. Dell'Oglio P, Andras I, Ortega D, Galfano A, Artibani W, Autorino R, et al. Impact of the Implementation of the EAU Guidelines Recommendation on Reporting and Grading of Complications in Patients Undergoing Robot-assisted Radical Cystectomy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2021;80(2):129-33.
24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
25. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, Bjerggaard Jensen J, Rouprêt M, Truss M. Validation of the Clavien-Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):608-13.
26. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258(1):1-7.
27. Furrer MA, Huesler J, Fellmann A, Burkhard FC, Thalmann GN, Wuethrich PY. The Comprehensive Complication Index CCI: A proposed modification to optimize short-term complication reporting after cystectomy and urinary diversion. *Urol Oncol*. 2019;37(4):291 e9- e18.
28. Kowalewski KF, Müller D, Mühlbauer J, Hendrie JD, Worst TS, Wessels F, et al. The comprehensive complication index (CCI): proposal of a new reporting standard for complications in major urological surgery. *World J Urol*. 2021;39(5):1631-9.
29. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer:

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr.* 2013;32(6):879-87.

30. Albisinni S, Moschini M, Di Trapani E, Soria F, Mari A, Aziz A, et al. Current application of the enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing radical cystectomy: lessons learned from European excellence centers. *World J Urol.* 2021.

31. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer.* 2008;112(11):2384-92.

32. Han J, Aron M. Refractory Lymphatic Ascites After Radical Prostatectomy. *Urology.* 2020;145:9-10.

33. Damani T, James L, Fisher JC, Shah PC. Incidence of acute postoperative robotic port-site hernias: results from a high-volume multispecialty center. *J Robot Surg.* 2021;15(3):457-63.

34. Fukuda M, Kawagoe I, Kochiyama T, Ando N, Kudoh O, Satoh D, et al. Well leg compartment syndrome following robot-assisted radical cystectomy in the lithotomy position: a case report. *JA Clin Rep.* 2021;7(1):13.

35. Pridgeon S, Bishop CV, Adshead J. Lower limb compartment syndrome as a complication of robot-assisted radical prostatectomy: the UK experience. *BJU Int.* 2013;112(4):485-8.

36. Tourinho-Barbosa RR, Tobias-Machado M, Castro-Alfaro A, Ogaya-Pinies G, Cathelineau X, Sanchez-Salas R. Complications in robotic urological surgeries and how to avoid them: A systematic review. *Arab J Urol.* 2018;16(3):285-92.

37. Alemzadeh H, Raman J, Leveson N, Kalbarczyk Z, Iyer RK. Adverse Events in Robotic Surgery: A Retrospective Study of 14 Years of FDA Data. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151470.

38. Liedberg F, Kollberg P, Allerbo M, Baseckas G, Brändstedt J, Gudjonsson S, et al. Preventing Parastomal Hernia After Ileal Conduit by the Use of a Prophylactic Mesh: A Randomised Study. *Eur Urol.* 2020;78(5):757-63.

39. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol.* 2007;178(3 Pt 1):950-4.

40. Beano H, He J, Hensel C, WorriLOW W, Townsend W, Gaston K, et al. Safety of decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy. *World J Urol.* 2021;39(2):473-9.
41. Donat SM, Tan KS, Jibara G, Dalbagni G, Carlon VA, Sandhu J. Intraoperative Ureteral Stent Use at Radical Cystectomy is Associated with Higher 30-Day Complication Rates. *J Urol.* 2021;205(2):483-90.
42. Reesink DJ, Gerritsen SL, Kelder H, Melick HHEv, Stijns PEF. Evaluation of Ureteroenteric Anastomotic Strictures after the Introduction of Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Results from a Large Tertiary Referral Center. *Journal of Urology.* 2021;205(4):1119-25.
43. Piazza P, Sarchi L, Puliatti S, Bravi CA, Knipper S, Motttrie A. The Unsolved Issue of Reporting of Late Complications in Urology. *Eur Urol.* 2021;80(5):527-8.

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah für die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung sowie für das hervorragende wissenschaftliche Mentoring und Begleitung bei der statistischen Auswertung in diesem und vielen weiteren wissenschaftlichen Projekten bedanken.

Mein weiterer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Margit Fisch, Herrn PD. Dr. med. Jörn H. Witt und Prof. Dr. med. Thomas Herrmann für die Möglichkeit in Ihren Institutionen (Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf; Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie des St. Antonius-Hospitals in Gronau; Klinik für Urologie des Spitals Thurgau in Frauenfeld) zu arbeiten, zu forschen und zu promovieren.

Im Weiteren möchte ich mich herzlich bei ärztlichen Kollegen, Datenbank-Beauftragten und Pflegekräften der urologischen Abteilung der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie des St. Antonius-Hospitals in Gronau für die hervorragende Zusammenarbeit, Unterstützung und professionelle Patientenbetreuung bedanken. Besonders hervorheben möchte ich hierbei operativ tätige Kollegen, die das RARC-Programm eingeführt und weiterentwickelt haben: Dr. med. Mustapha Addali, Sergey Sarychev und Dr. med. Nikolaos Liakos. Ohne eure mühelose Arbeit und Konsequenz hätte es dieses Projekt nie gegeben.

Für die moralische Unterstützung bedanke ich mich besonders bei meiner Partnerin Joanna, meiner Tochter Hanna sowie meinen Eltern, die wirklich immer für mich da sind.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 

Bad Bentheim, 18.07.2022