Einfluss des Anästhesie-Verfahrens auf das Langzeit-Überleben von Patienten mit Nierentumoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Janko Ahlbrandt
aus Allendorf-Climbach

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem medizinischen Zentrum Anästhesiologie
Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Gutachter:	Prof. Dr. Markus Weigand
Gutachter:	PD Dr. Marco Gruß
Tag der Disputation:	23. Juni 2025

Inhalt

1 EINLEITUNG 1

1.1 EINFÜHRUNG 1

1.1.1 NIERENTUMOREN 1

1.1.2 THERAPIE MALIGNER NIERENTUMOREN, IM SPEZIELLEN DES NIERENZELLKARZINOMS 4

1.1.3 PERIDURALANÄSTHESIE 6

1.1.4 PERIDURALANÄSTHESIE IN DER TUMORCHIRURGIE 9

1.2 PROBLEMSTELLUNG 14

1.3 FRAGESTELLUNG 14

2 STUDIENKONTEXT 15

2.1 ORGANISATORISCHE VORAUSSETZUNGEN 15

2.1.1 IT-UMGEBUNG 15

2.1.1.1 IT-Infrastruktur im Operationsbereich 15

2.1.1.2 Gießener Tumordokumentations-System (GTDS) 16

2.1.1.3 Anästhesie-Informations-Management-System (AIMS) 16

2.1.2 KLINISCHE ABTEILUNG 17

2.1.3 MELDUNG VON PATIENTEN MIT MALIGNEN ERKRANKUNGEN 18

3 METHODIK 19

3.1 STUDIENDESIGN 19

3.2 GRUNDLAGEN DES STUDIENDESIGNS 19

3.2.1 KOLLEKTIV 19

3.2.2 EINSCHLUSSKRITERIUM 19

3.2.3 AUSSCHLUSSKRITERIUM 20

3.3 STUDIENVERLAUF 20

3.4 MATERIAL / EINGESETZTE SOFTWARE 20

3.5 ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN 22

3.5.1 GRUPPENBILDUNG 22

3.5.2 HAUPTZIELPARAMETER: ÜBERLEBENSZEIT DER PATIENTEN 22

3.5.3 EINFLUSSFAKTOREN 22

3.6 DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN 23

3.6.1 EINGABE IN NARKODATA 23
3.6.2 ERFASSUNG IM TUMORREGISTER GTDS 24
3.7 STATISTIK 25

4 ERGEBNISSE 26

4.1 BASISDATEN 26
4.1.1 EINGESCHLOSSENE PATIENTEN 26
4.1.2 DEMOGRAPHIE 27
4.1.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung 27
4.1.3 PRÄOPERATIVER ZUSTAND DES PATIENTEN 29
4.1.4 ÜBERLEBENSZEIT DES GESAMTKOLLEKTIVS 30
4.2 VERGLEICHBARKEIT DER GRUPPEN MIT UND OHNE PDA 31
4.2.1 UNTERSCHIEDE INNERHALB DER INTERVENTIONSGRUPPE MIT PDA 34
4.3 LANGZEIT-ÜBERLEBEN DER PATIENTEN MIT UND OHNE PDK 36
4.3.1 ANALYSEN ZUR HAUPTFRAGESTELLUNG 36
4.3.2 SUBGRUPPEN NACH ASA-KLASSIFIKATION 38
4.3.3 SUBGRUPPEN NACH STAGING 40
4.3.4 SUBGRUPPEN NACH METASTASEN-STATUS 43
4.4 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 45

5 DISKUSSION 47

5.1 BEWERTUNG DER METHODEN 47
5.1.1 DATENERFASSUNG UND -SAMMLUNG 47
5.1.2 STUDIENDESIGN UND ANALYSEMETHODEN 49
5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE 52
5.3 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE 56
5.3.1 GRUNDGESAMTHEIT DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTEN 58
5.3.2 INTRAOPERATIVE UND POSTOPERATIVE VERWENDUNG DES PDKS 58
5.3.3 ERFOLG ODER EFFEKTIVITÄT DER PERIDURALANÄSTHESIE ALS EINFLUSSFAKTOR 58
5.3.4 UNERWARTETE BEOBACHTUNGEN 59
5.4 DIE ERGEBNISSE IM KONTEXT ANDERER STUDIEN 60
5.5 BEDEUTUNG DER STUDIE 63
5.6 UNBEANTWORTETE UND NEUE FRAGESTELLUNGEN / AUSBLICK 64

6 SCHLUSSFOLGERUNG 65

7 ZUSAMMENFASSUNG 67

8 SUMMARY 68

9 ABKÜRZUNGEN, ABBILDUNGEN UND TABELLEN 69

9.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 69
9.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 70
9.3 TABELLENVERZEICHNIS 71

10 LITERATURVERZEICHNIS 72

11 ANHANG 82

11.1 STATISTIK ZU MALIGNEN NIERENERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND 82
11.2 KAPLAN-MEIER TABELLEN 84
11.3 VOTUM DER ETHIK-KOMMISSION 94

12 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS 95

13 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG 96

14 DANKSAGUNG 97

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten – sofern nicht anders kenntlich gemacht – gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Diese Arbeit behandelt die Frage, ob sich das Anästhesie-Verfahren, vor allem die Periduralanästhesie, positiv auf das Überleben von Patienten mit Nierentumoren auswirkt. Sie beschreibt und diskutiert eine Studie, die Ihr zugrunde liegt, den Zeitraum zwischen 1998 und 2008 betrachtet und ab September 2009 durchgeführt wurde. Im diesem Kapitel werden zuerst jeweils die Nierentumoren, ihre Therapie und die Periduralanästhesie vorgestellt. Danach wird die Anwendung der Periduralanästhesie in der Therapie von soliden Tumoren, im Speziellen von Nierentumoren, skizziert und die Problemstellung und Fragestellung abgeleitet.

1.1.1 Nierentumoren

Nierentumore kommen häufig vor, ein Großteil davon ist nicht maligne. Der häufigste gutartige Nierentumor ist die Nierenzyste, deren Prävalenz mit steigendem Alter auf bis zu 22%-36% [127,150] zunimmt. Sie lassen sich in der Regel verlässlich mittels Ultraschall diagnostizieren [85]. Weitere benigne Nierentumoren sind Angiomyolipome, Onkozytome, Nierenadenome, Lipome, Fibrome, Neurofibrome, metanephritische Adenome und mesenchymale Tumoren. Zusammen sind sie für etwa 5% der Nierentumore verantwortlich und somit eher selten [68]. Sie stellen im Regelfall keine OP-Indikation dar, außer es bestehen Schmerzen oder Rupturgefahr [68].

Bezogen auf eine statistische Standard-Bevölkerung von Europa [13], sind pro 100.000 Einwohner 16,4 Männer und 7,9 Frauen von malignen Nierentumoren betroffen. Auf Deutschland bezogen, bekamen laut Robert Koch-Institut (RKI) in 2013 ca. 9300 Männer und 5500 Frauen die Diagnose Nierenkrebs (ICD-10-Code: C64 bösartige Neubildung der Niere; weitere Daten zur Häufigkeit im Anhang 11.1) [13,65], in 2019 waren es ca. 9300 Männer und 4800 Frauen. Maligne Nierenerkrankungen betreffen mehr Männer als Frauen, je nach Quelle ca. 50% bis 100% mehr Männer [13,82]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 80 Jahren [68]. Statistisch sterben in Europa an malignen Nierentumoren 5,4 Männer und 2,3 Frauen pro 100.000 Einwohner [13], in Deutschland verstarben 2013 ca. 3350 Männer und 2100 Frauen [13]. Das Nierenzellkarzinom ist bei Erwachsenen mit 95% der mit großem Abstand häufigste maligne Nierentumor [53]. Andere maligne Nierentumoren, wie das bei Kindern häufige Nephroblastom (Wilms-Tumor) sowie Metastasen anderer Tumoren in der Niere, sind somit weitaus seltener [53].

Für Nierenzelltumoren gibt es identifizierte modifizierbare Risikofaktoren. Mit hoher Evidenz erhöhen Rauchen, Übergewicht oder erhöhter Blutdruck das Risiko für ein Nierenzellkarzinom, während die Senkung des Blutdrucks protektiv wirkt [97]. Weiterhin ist eine sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (TRI) als Risikofaktor identifiziert und das Nierenzellkarzinom kann ggf. als Berufserkrankung (Nr. 1302) anerkannt zu werden (starker Konsens der Leitlinienautoren in 2022) [97].

Maligne Nierentumore werden nach TNM [25] anhand der Tumorgröße (T), Lymphknoten- (N) sowie Fernmetastasenstatus (M) klassifiziert. Daraus folgende Stadieneinteilungen werden von der Union for International Cancer Control (UICC) oder dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) veröffentlicht [25,111,146] und vereinfachen Prognosen, Diagnostik- und Therapieentscheidungen sowie Dokumentation. T1- und T2-Tumore sind auf die Niere begrenzt und unterscheiden sich in der Größe (kleiner oder größer sieben cm). Ein T3-Tumor breitet sich bereits in perirenales Fettgewebe und innerhalb größerer Venen aus, bleibt aber noch innerhalb der Gerota-Faszie, wohingegen ein T4-Tumor über die Gerota-Faszie hinaus wächst. Analog zu anderen TNM-Klassifikationen werden mit N die regionalen Lymphknoten bezeichnet, wobei bei N0 kein Befall besteht, bei N1 ein Lymphknoten und bei N2 entsprechend 2 oder mehr betroffen sind. Die Einteilung N2 war bis 2010 gültig [142], ist in aktuellen Versionen der TNM-Klassifikation (7. oder 8. Edition) nicht mehr vorhanden. Die Befunde der Patienten, die in dieser Arbeit betrachtet werden, wurden vor 2010 erfasst und folgen der damals gültigen Definition (daher N2 auch in Tabelle 2 aufgenommen). M0 beschreibt keinen Anhalt auf Fernmetastasen, M1 den Nachweis mindestens einer Fernmetastase. Tabelle 2 und Tabelle 1 zeigen die Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation nach UICC bzw. AJCC in aktueller Version (8. Edition) im Detail.

Die Stadieneinteilung dient als Orientierung bei Diagnostik und Therapieplanung und erlaubt eine grobe Prognose zur Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten in Stadium I und II, deren Tumore auf die Niere begrenzt ist, haben mit 93,3% eine sehr hohe 5-Jahres-Überlebensrate [28]. In Stadium III, mit Infiltration in benachbartes Gewebe oder Lymphknoten, liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren statistisch noch bei 75,1%. Nur 18,2% beträgt die Überlebensrate nach fünf Jahren für Stadium IV in Daten aus den USA von 2014-2020 [28]. Der Fernmetastasen-Status ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Langzeitüberleben: Während Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom ohne Fernmetastasen (M0) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70 – 80 Prozent haben [9], sind es für Patienten bei gleicher Tumorart mit Fernmetastasen (M1) weniger als fünf Prozent.

Tabelle 1. TNM-Klassifikation für maligne Nierentumoren (basierend auf UICC / AJCC, Stand 2017) [25,49].

T	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
	T1	Tumor auf Niere begrenzt und <= 7cm	
		T1a	< 4cm
		T1b	> 4 cm, < 7cm
	T2	Tumor auf Niere begrenzt und > 7cm	
		T2a	> 7cm, < 10cm
		T2b	> 10cm
	T3	Tumor infiltriert umliegendes Fettgewebe und größere Venen. Keine Infiltration Nebenniere, begrenzt auf Gerota-Faszie (Fascia renalis)	
		T3a	Infiltriert Nierenvene (o. große Äste) oder perirenales Gewebe
		T3b	Infiltriert Nierenvene oder Vena cava inferior unterhalb des Zwerchfells
		T3b	Infiltriert Vena cava inferior oberhalb des Zwerchfells oder deren Venenwand
	T4	Tumor infiltriert Nebenniere oder über Fascia renalis (Gerota) hinaus.	
N	Nx	Keine Aussage möglich	
	N0	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten	
	N1	Metastasen in regionalen Lymphknoten	
M	M0	Keine Fernmetastasen	
	M1	Fernmetastasen nachgewiesen	

Tabelle 2. Stadieneinteilung maligne Nierentumore (basierend auf UICC / AJCC, Stand 2017) [25,49].

Stadium	**T-Einteilungen**	**N-Einteilungen**	**M-Einteilungen**
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0,N1,(N2)	M0
	T1,T2,T3,T4	N0,N1,(N2)	M1

Des Weiteren werden die morphologischen Veränderungen von Zelle und Zellkern histologisch in die Grade G1-G3 eingeteilt. Im Zeitraum ab 1982 bis ca. 2009 wurden die Befunde für die meisten Überlebensstudien mittels der Einteilung nach Fuhrman

(„Fuhrman Grading“) dokumentiert [41,58]. Dabei bedeutet G1 kleine (~10 µm), runde, uniforme Zellkerne ohne auffällige Nucleoli, G2 große (~15 µm) Zellkerne mit Auffälligkeiten in der Form und bei Vergrößerung 400 erkennbaren Nucleoli sowie G3 sehr große (~20 µm) Zellkerne mit offensichtlich stark abweichender Form und bei Vergrößerung 100 erkennbaren Nucleoli. Der letzte Grad 4 zeichnet sich zusätzlich zu den Merkmalen von G3 durch Spindelzellen und/oder bizarr verformte Zellkerne aus [41,58]. In 2016 wurde durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie die International Society of Urology (ISUP) eine neue Systematik eingeführt, die vor allem auf der Nukleolen-Beurteilung basiert [113]. Innerhalb dieser Arbeit gilt jedoch aufgrund des betrachteten Zeitraums (Untersuchungen vor 2009) die Einteilung nach Fuhrman.

1.1.2 Therapie maligner Nierentumoren, im Speziellen des Nierenzellkarzinoms

Für das Nierenzellkarzinom gibt es aus 2023 eine Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der höchsten Systematik S3: Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie [97]. Bei lokalisiertem Tumor soll zur Kuration eine chirurgische Resektion erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4). Liegt ein kleiner Tumor T1 vor, ist ein nierenerhaltendes Verfahren zu wählen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3) [97]. Bei größeren Tumoren (> T1) wird ebenfalls die nierenerhaltende Methode empfohlen, soweit sie technisch möglich ist. Hinsichtlich des Operationsverfahrens gibt es nachweisbare Vorteile einer robotischen Nierenteilresektion gegenüber der offenen [97]. Die Expertenkommission empfiehlt, die Entscheidung anhand der Erfahrung des Operateurs zu treffen. Zusammenfassend ist eine minimal-invasive Nierenteilresektion (mittels OP-Roboter) bei lokal begrenzten Nierenzellkarzinomen indiziert, soweit dies möglich ist. Somit kann diese Operation heute als Teil der Standard-Therapie für Patienten im Stadium I bis III angesehen werden.

Kann eine Nierenteilresektion nicht durchgeführt werden, so soll laut Leitlinie eine Nephrektomie, in Abhängigkeit vom lokalen Befund bevorzugt minimal-invasiv, durchgeführt werden. Dabei sind beide minimal-invasiven Verfahren, robotisch oder laparoskopisch, hinsichtlich Komplikationsraten vergleichbar. Somit wird diesbezüglich keine klare Empfehlung diesbezüglich ausgesprochen. Demzufolge ist auch dann eine Operation, hier die Nephrektomie, Teil der Standard-Therapie, wenn eine organerhaltende Methode nicht möglich ist.

Es liegt nur dann keine Operationsindikation vor, wenn keine kurative Therapie (mehr) verfolgt wird. Es ist davon auszugehen, dass heute bei nahezu allen Patienten im Stadium I – III sowie jenen ohne Fernmetastasen in Stadium IV eine Operationsindikation gestellt wird.

Im Zeitraum der für diese Arbeit betrachteten Operationen (1998 – 2008) galten andere Therapie-Empfehlungen und -Standards. Die erste Leitlinie wurde erst 2015 veröffentlicht [96]. So stellte die European Association of Urology (EAU) 2001 in ihrer Guideline fest: Die übliche Therapie bei auf das Organ begrenzten Nierenzellkarzinomen war chirurgisch, die radikale Tumor-Nephrektomie als Standard anzusehen [110]. Auch die aktuelle Leitlinie beschreibt die offene, radikale Nephrektomie als Standardeingriff, der erst in den letzten Jahren bzw. nach Veröffentlichungen in 2013 [100] durch andere Techniken abgelöst wurde [97]. Zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Patienten, deren Daten für vorliegende Arbeit ausgewertet wurden, ist die offene, radikale Nephrektomie daher als Teil der Standard-Therapie zu betrachten. Noch mehr als heute ist anzunehmen, dass bei nahezu allen betroffenen Patienten eine Operationsindikation gestellt wurde.

Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms kann um neoadjuvante oder adjuvante Behandlungen ergänzt werden oder diese im palliativen Ansatz ersetzen. Nach starkem Konsens in der Leitlinie soll bei nicht-metastasiertem Tumor keine neoadjuvante Therapie zur Volumenreduktion des Primärtumors[20,153] bzw. einer Reduktion von Mikrometastasen oder zirkulierende Tumorzellen [92] durchgeführt werden [97]. Für eine adjuvante Therapie stehen vor allem die Strahlentherapie, Chemotherapie und Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren zur Verfügung, die nachfolgend kurz beleuchtet werden. Sie finden auch in der – meist palliativen - Therapie von metastasiertem Nierenzellkarzinomen Anwendung [46]. Da eine Operation am Primärtumor in diesen Fällen nicht als Standard anzusehen ist [46] und detaillierte Daten dazu im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst wurden, wird dieser Einsatz hier nicht dargestellt.

Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß S3-Leitlinie nicht durchzuführen, da Metaanalysen von Rodriguez-Fernandez et al. [130] sowie Tunio et al. [157] kein verlängertes Überleben (weder krankheitsfreies noch absolutes Überleben) zeigten. Eine neoadjuvante Strahlentherapie soll ebenfalls nicht durchgeführt werden (Starker Konsens der Expertenkommission) [97]. Obwohl das Nierenzellkarzinom kein strahlensensibler Tumor zu sein scheint, kann Strahlentherapie im Stadium IV mit Metastasen zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden [69,148].

Eine Chemotherapie mit zytotoxischen oder zytostatischen Medikamenten hat in der Therapie des Nierenzellkarzinoms wenig Aussicht auf Erfolg oder Bedeutung, da der Tumor (vor allem der häufigste Subtyp, das klarzellige Nierenzellkarzinom) dagegen hochgradig resistent ist [8,97]. Sie sollte daher nicht eingesetzt werden, vor allem nicht als Teil der Standardtherapie [8,97].

Targettherapeutika wie z.B. Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus oder Bevacizumab, die Signalwege von Zellen beeinflussen können, finden in der Therapie des Nierenzellkarzinoms erst in metastasierten Fällen Verwendung [2,120]. Die Vielzahl an verfügbaren Medikamenten kann die schlechte Prognose (5-Jahres-Überleben ca. 10%) für einen Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom stark verbessern, für ihn das geeignete auszuwählen ist komplex [97,120]. Einige neue Medikamente sind bisher nur im Rahmen von Studien verfügbar [97].

Adjuvante Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab, ein Antikörper gegen den programmed death receptor (PD-1) [88], sollte laut S3-Leitlinie [97] und einer Studie von Choueiri et al. [34] bei klarzelligem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko für ein Rezidiv eingesetzt werden. Das krankheitsfreie Überleben nach 24 Monaten war mit 77,3% zu 68,1% deutlich erhöht, allerdings mit 32,4% zu 17,7% auch die unerwünschten Ereignisse Grad 3 [36] (schwer oder medizinisch relevant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich) [34].

Etwas vereinfacht, umfassen die Therapieoptionen für Patienten mit malignen Tumoren der Niere neben einer Operation Medikamente, die zielgerichtet (Tumor-)Zellen beeinflussen. Weniger gezielte Ansätze wie Strahlentherapie oder Chemotherapie sind nicht empfohlen. Eine noch gezieltere, für den individuellen Patienten erstellte Therapie nach erfolgter Genom-Sequenzierung des Tumors kann (in 2024) im Rahmen eines Molekularen Tumorboards erfolgen [61], war im Studienzeitraum 1998 – 2008, der in dieser Arbeit betrachtet wird, aber zweifelsfrei noch nicht möglich.

Abschließend bleibt festzuhalten: Die Nephrektomie war für Patienten mit Nierenzellkarzinomen im betrachteten Zeitraum 1998 – 2008 Teil der Standardtherapie. Die vorliegende Arbeit beleuchtet daher diesen Abschnitt der Therapie und seine Auswirkungen auf das Überleben der Patienten. Eine begleitende Strahlen- oder Chemotherapie ist aus heutiger Sicht nicht (mehr) indiziert. In den ausgewerteten Daten gibt es Hinweise, dass einige Patienten solche adjuvanten Therapien bekommen haben. Diese lagen aber größtenteils nicht in strukturierter oder vergleichbarer Form vor und wurden daher für die Auswertung nicht berücksichtigt. Lediglich die Anzahl an Bestrahlungen wurde kategorisiert im Ergebnisteil angegeben.

1.1.3 Periduralanästhesie

Eine Operation zur Nierenteilresektion oder Nephrektomie wird unter Narkose durchgeführt, unabhängig ob offen oder laparoskopisch bzw. robotergestützt. Ein wichtiger Bestandteil der Narkose ist die Analgesie, die Verminderung oder Ausschaltung der Schmerzweiterleitung. Diese kann systemisch, über die Gabe von Analgetika intravenös

ins Blut der Patienten, oder regional, verabreicht entlang der peripheren oder zentralen Nervenverläufe, erfolgen. Bei einer Periduralanästhesie (PDA) wird ein Katheter in der Nähe des Rückenmarks platziert und Analgetika durch ihn verabreicht. Das Rückenmark verläuft im Spinalkanal und wird von seinen Häuten Pia mater, Arachnoidea und Dura mater umgeben. Der Periduralraum, in den der Katheter eingelegt wird, umgibt die Dura mater und besteht aus Bindegewebe, Fettgewebszellen und einem Venengeflecht [144]. Er ist im gesamten Bereich der Wirbelsäule vorhanden. Über den Periduralkatheter werden meist Lokalanästhetika und/oder Opioide verabreicht. Dabei breitet sich das Lokalanästhetikum hauptsächlich abhängig vom injizierten Volumen aus, so dass es sich mit steigendem Injektionsvolumen auch weiter nach kranial ausbreitet. Dies ist ein Unterschied zur Spinalanästhesie, bei der es mehr auf die Dosierung und Dichte bzw. Barizität der Medikamente ankommt [144]. Die injizierten Lokalanästhetika wirken – analog zur Spinalanästhesie – vor allem auf die Wurzeln der Spinalnerven [12,94]. Die nötige Diffusion durch die Dura mater sorgt für einen verzögerten Wirkeintritt [94]. Neben den erwünschten Effekten der PDA sind unerwünschte Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Hypotension, Harnverhalt, Sedierung, Infektion und Atemdepression möglich [44,56].

Nicht in allen Fällen ist es möglich eine Periduralanästhesie einzusetzen, es gibt folgende absolute Kontraindikationen [144]: Patient lehnt Methode ab oder ist unkooperativ, Gerinnungsstörungen, Allergien gegen zu Lokalanästhetika, starke Hypovolämie, lokale Infektionen im Punktionsbereich, Sepsis und erhöhter intrakranieller Druck. Darüber hinaus können relative Kontraindikationen dagegen sprechen [144]: Veränderungen der Anatomie im Punktionsbereich (Morbus Bechterew oder andere Wirbelsäulendeformitäten), neurologische Erkrankungen (wie Multiple Sklerose), beeinträchtigtes Immunsystem und Kreislaufveränderungen (relevante Aortenstenose, Vitien mit Rechts-Links-Shunt, pulmonale Hypertonie). Alle diese Kontraindikationen können dazu führen, dass ein Patient geplant oder ungeplant keine PDA bekommt, auch wenn dies angesichts der Vorteile sinnvoll wäre oder die angestrebte Therapie es vorsieht.

Der Einsatz von PDA kann sowohl die Patientenzufriedenheit erhöhen als auch das perioperative Outcome verbessern [115]. Zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eingesetzt, kann sie das Überleben von Patienten nach einer Operation (nicht spezifisch für Tumorchirurgie) verlängern, somit die Mortalität verringern [124]. Die Metaanalyse über zehn Studien und ca. 2200 Patienten ergab des Weiteren eine Reduktion von Nebenwirkungen und Komplikationen [124], wie Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, tiefe Venenthrombose, Hypoventilation, Atelektasen und Pneumonie, aber auch gastrointestinale Probleme, wie Ileus oder postoperative Übelkeit und Erbrechen. Bemerkens-

wert ist auch die in einem anderen Review beschriebene Größenordnung der signifikanten Reduktion von Lungenembolien (ca. 50%), Pneumonien (ca. 40%), kardialer Verschlechterung (ca. 30%), Nierenversagen (ca. 30%) und Blutverlust (ca. 30%) [115]. Durch die Blockade von afferenten Signalen wird zusätzlich die endokrine metabolische Reaktion reduziert und postoperativer Stoffwechsel verbessert [64,78].

Der Periduralkatheter wird häufig im lumbalen Bereich der Wirbelsäule angelegt, vor allem bei L3/L4 [144]. Die Wirkung der applizierten Lokalanästhetika bei lumbaler Periduralanästhesie (lPDA) ermöglichen bzw. erleichtern Operationen oder Schmerzlinderung im Bereich des Unterbauches, des Beckens und der unteren Extremitäten [144]. Eine PDA kann grundsätzlich in verschiedenen Bereichen der Wirbelsäule, auch thorakal oder zervikal, durchgeführt werden. Die Punktionshöhe erfolgt in Abhängigkeit vom operativen Eingriff, der die angestrebte Anästhesieausdehnung vorgibt. Entsprechend gibt es empfohlene Punktionshöhen für Eingriffe wie Thorakotomien (Th6/7), Oberbauch- (Th8/9, Th9/10) oder Unterbauch-OPs (Th10/11, Th11/12), sowie Eingriffe an unteren Extremitäten (L3/4) [144].

Bei vielen abdominellen und thorakalen Eingriffen kann eine thorakale Periduralanästhesie (tPDA) eine bessere Analgesie und postoperative Schmerzkontrolle ermöglichen (auch als eine lumbale) [56]. Eine tPDA reduziert darüber hinaus kardiale und über Nervi splanchnici thoracici vermittelte Sympathikusaktivierung der abdominellen Organe, die Organfunktion ist perioperativ verbessert [55,56]. Bei thorakalen Eingriffen mit Thorakotomie verbessert die tPDA die Analgesie sowie die Blutgerinnung [134]. Ein positiver Effekt auf die Durchblutung des Darms und innerer Organe durch tPDA scheint wahrscheinlich, wenn die hämodynamischen Veränderungen gut beherrscht werden können [56].

Das Risiko einer tPDA mit den größten Auswirkungen ist die Verletzung des Rückenmarks und daraus resultierende Schäden der Nerven-, Muskel- oder Organfunktion [56]. Eine verlässliche Inzidenzrate ist auf Basis publizierter Ergebnisse schwer zu ermitteln. In einzelnen Zentren wird kein Fall in 3.126 berichtet [102], in anderen 1:2.857 [125] (darunter auch 1:4.741 für peridurales Hämatom), was zumindest den Schluss auf weniger als ca. 1:3.000 zulässt. Ein Review gibt keine Zahlen an, bewertet sie aber kleiner als die für das peridurale Hämatom, das mit 1:150.000 und somit sehr selten angegeben ist [103]. Andere Studien geben ein deutliche höheres Risiko für peridurale Blutung oder Hämatom an: So gibt es Schätzungen zwischen 1:5.747 bis 1:12.195, Werte von 1:10.200 bis 1:18.000 [56]. Weniger wegen der Häufigkeit, sondern aufgrund des großen potentiellen Schades für Patienten sollte die tPDA von damit erfahrenen Anästhesisten durchgeführt werden [144]. Weitere mögliche Nebenwirkungen einer tPDA sind Übelkeit,

Erbrechen, Juckreiz, Hypotension, Harnverhalt, Sedierung und Atemdepression. Dysästhesien, Parästhesien, Paralyse oder Lokalanästhetika-Intoxikation sind sehr selten [103].

Ist die Entscheidung für die Anlage und Nutzung eines Periduralkatheters getroffen, gelingt dies leider nicht in jedem Fall mit Erfolg. Die publizierten Fehlerquoten unterscheiden sich erheblich, auch weil die Definition bzw. die gemessenen Endpunkte für eine erfolgreiche Periduralanästhesie nicht vereinheitlicht sind [151]. So werden die Fehlerquoten für die Periduralanästhesie je nach Studie und für unterschiedliche Eingriffe im Bereich von 13,0% über eine Häufung zwischen 20% und 35% bis zu 47,1% angegeben [73,151]. Obwohl die Periduralanästhesie, im speziellen auch die thorakale Periduralanästhesie, als grundlegende Bausteine einer modernen Anästhesie für thorakale und abdominelle Eingriffe gelten [56,94], ist folglich davon auszugehen, dass ihre Effekte – positiv wie negativ – bei einigen damit behandelten Patienten nicht oder nur unvollständig eintreten.

Im Folgenden wird der Begriff Periduralanästhesie verwendet, vor allem weil er im deutschen Sprachraum am häufigsten anzutreffen ist. Im englischen Sprachraum ist eher der Begriff „epidural anesthesia“ gebräuchlich, welcher als Synonym zu betrachten ist. Diese Arbeit untersucht den Einfluss einer zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführten (meist lumbalen) Periduralanästhesie bei einer Nephrektomie auf das Überleben der Patienten.

1.1.4 Periduralanästhesie in der Tumorchirurgie

Eine Operation zur Resektion des (soliden) Tumors ist die älteste und immer noch wesentliche Therapie zur Heilung oder Verbesserung der Prognose vieler Krebserkrankungen [145,164] wie dem Nierenzellkarzinom (siehe Abschnitt 1.1.2). Dabei haben der chirurgische Eingriff und der perioperative Abschnitt der Behandlung (somit auch die Anästhesie) selbst auch einen großen Einfluss auf den Patienten, denn sie bewirken eine physiologische und pathophysiologische Stressreaktion [39]. Diese „surgical stress response“ (chirurgische Stressreaktion) beeinflusst das neuroendokrine, metabolische, immunologische und hämatologische System des Körpers [7,42,81] und ist abhängig von Umfang, Invasivität und Dauer des Eingriffs [39]. Dabei provozieren offene, abdominelle Operationen neben anderen großen Eingriffen eine sehr starke Reaktion (bis zu 163mg/L CRP) [160].

Die bekannten Reaktionen lassen sich grob in 2 Kategorien einteilen: Erstens die neuroendokrine-metabolische Reaktion, die ausgelöst durch lokale Gewebeschäden über neuronale Weiterleitungen und Sympathikusaktivierung zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin führt [39]. Dadurch wird auch eine metabolische Reaktion in Form

einer katabolen Kaskade mit Ausstoß von Wachstumsfaktoren, energiereichen Substraten und Entzündungsmediatoren ausgelöst. Zweitens ist die inflammatorisch-immunologische Reaktion zu nennen, die sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem betrifft [39]. Zellen des unspezifischen Systems (Makrophagen, Neutrophile und Natürliche Killerzellen) produzieren als Reaktion auf die (iatrogene) Wunde pro-inflammatorische Cytokine, wie IL-6, IL-1β, TNF-α und IL-8 [158]. Natürliche Killerzellen werden durch Cytokine aktiviert, könnten aber postoperativ eine verminderte Cytotoxizität haben [48], was eine postoperativ reduzierte Immunantwort impliziert. Eine übermäßige Produktion von Entzündungsmediatoren löst eine akute unspezifische Entzündungsreaktion aus bis hin zu einem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) [5,39]. Dagegen wird die zellvermittelte Immunität durch eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen T-Helferzellen 1 (Th1) zu 2 (Th2) nach links stark beeinträchtigt, was mit schlechtem Outcome, erhöhter Inzidenz von Sepsis und Tumorrezidiven assoziiert ist [39,106]. Dies wird einerseits als Folge der Cytokin-Ausschüttung und gleichzeitig als Folge der Sympathikusaktivierung diskutiert [39,48,81]. Zusammenfassend führt ein chirurgischer Eingriff zu einer Phase mit Immunsuppression [5].

Eine Operation zur Resektion eines Tumors, bzw. die Reaktion darauf, hat demnach ein erhöhtes Risiko für wachsende Mikrometastasen und Ausbildung neuer Metastasen-Foci [154]. Einerseits kann die chirurgische Intervention direkt die Immunreaktion der Patienten verringern (siehe oben), so dass bereits existierende Mikrometastasen nicht mehr entsprechend bekämpft werden, und die unvermeidbare Manipulation kann Tumorzellen in Blut oder Lymphe eintragen [154,167]. Andererseits erzeugt ein chirurgischer Eingriff und die dazu nötigen Gewebeverletzungen im Körper des Patienten eine Stressreaktion, die indirekt das Tumorwachstum begünstigen kann [154], denn die entstehende Immunsuppression hemmt auch die zellvermittelte Immunreaktion, welche zur Abwehr von Tumorzellen entscheidend ist [15,63].

Die zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie häufig verwendeten Medikamente zeigen Einflüsse auf die Tumorprogression über zwei Wege: Erstens über die Immunsuppression, vor allem die zellvermittelte Immunantwort. So geht von volatilen Anästhetika eine immunsuppressive Wirkung aus [105], Propofol zeigt diesen Effekt, vor allem im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) [80], nicht [105]. So konnte Propofol, gemessen an der Quote von Subtypen CD4-positiver T-Zellen (Th1 zu Th2) [116], die Auswirkungen der chirurgischen Stressreaktion im Sinne einer geschwächten Immunantwort abmildern [80]. Für Isoflurane, als volatiles Anästhetikum, wurde eine stark verminderte Quote Th1 zu Th2 festgestellt, was eine reduzierte zellvermittelte Immun-

antwort impliziert [80]. Auch Opioide reduzieren die zelluläre, darüber hinaus auch die humorale Immunreaktion [14,16,63,166]. Durch die Immunsuppression sind Patienten anfälliger für eine Tumorprogression [87,105]. Zweitens gibt es Hinweise auf direkte Einflüsse der Medikamente auf den Tumor. So können volatile Anästhetika die Tumoraktivität erhöhen [105], indem sie Hypoxia Inducible Factor-1α aktivieren [75,149], Tumor Nekrose Faktor-induzierte Apoptose verhindern [86] oder eine Reduktion der Expression von antiapoptotischen Bcl-2 (bei Neuroblastomen) verhindern [163]. Einige dieser Faktoren wirken protektiv auf Organe (hier Herz [75] oder Gehirn [163]), ein erwünschter Effekt von Isoflurane, scheinen aber auch Tumorzellen zu regulieren und so zu schützen bzw. Rezidive zu begünstigen [149]. Direkter wird die Wirkung von Opioiden vermutet. So führt Morphin zu erhöhter Angiogenese und Wachstum von Tumorzellen bei Brustkrebs [67] und induziert den Epidermal Growth Factor Pathway in nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, was zu Proliferation der Zellen mit erhöhtem invasivem Wachstum führte [59]. Eine erhöhte Zellmigration von Brustkrebszellen durch vermehrte Expression des NET1 Pathways (nach Morphin-Exposition) konnte in vitro ebenfalls gezeigt werden [50]. Es gibt also deutliche Hinweise darauf, dass eingesetzte volatile Anästhetika und Opioide direkten, fördernden Einfluss auf Tumorwachstum und -invasion haben [105]. Im starken Gegensatz dazu kann Propofol das invasive Einwachsen von Tumorzellen (eines Kolonkarzinoms) verringern [109] und scheint insgesamt die Tumorentwicklung und -ausbreitung zu hemmen[60]. Der Zusammenhang ist aber nicht eindeutig, da auch gegenteilige Ergebnisse existieren, jedoch sind viele der Wirkungspfade (u.a. epigenetische und genetische) von Propofol gut nachgewiesen [60].

Für rückenmarksnahe Anästhesieverfahren (PDA und Spinalanästhesie) ist bekannt, dass die durch eine Operation entstehende chirurgische Stressreaktion, welche für die postoperative Immunsuppression entscheidend ist, reduziert wird [63,99,155]. Wird eine Allgemeinanästhesie um eine PDA ergänzt, werden darüber hinaus weniger Opioide sowohl intra- als auch postoperativ benötigt [12]. Daher ist eine Reduktion der Immunsuppression zu erwarten [63].

Ob eine zusätzliche Periduralanästhesie die Prognose – insbesondere die Überlebensdauer nach einer Operation – beeinflussen kann wird vielfach und kontrovers diskutiert. Einerseits gibt es verschiedene Analysen, bei denen in der Tumorchirurgie ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Lokalanästhetika (sowohl lokal als auch rückenmarksnah) und der Überlebensdauer der Patienten beobachtet wurde:

So verglichen Schlagenhauff et al. im Jahr 2000 in einer retrospektiven Multicenterstudie 4329 Patienten, bei denen die Melanom-Extraktion in (reiner) Intubations-Narkose (ITN) (n=2185, 50,6%) und in Lokalanästhesie (n=2136, 49,4%) durchgeführt

wurde. Das 10-Jahres-Überleben der Gruppe in lokaler Anästhesie lag bei 85% im Vergleich zu 78% in der Gruppe in ITN ($p < 0,0001$). Eine ITN wurde als unabhängiger Risikofaktor mit 1,46-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko identifiziert. Die Studie zeigte also eine signifikante Verbesserung der Prognose bei Patienten, die unter Lokalanästhesie operiert wurden [137]. In einer weiteren Arbeit untersuchten Biki et al. offene Prostatektomien bei invasivem Prostatakarzinom zwischen 1994 und 2003 auf Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Anästhesie. Dabei wurden 123 Patienten ohne Periduralanästhesie und 102 mit Periduralanästhesie eingeschlossen. Es ergab sich ein um 57% gesenktes Risiko für ein Rezidiv für die Patienten, die mit Lokalanästhesie / Periduralanästhesie versorgt wurden gegenüber der reinen Intubationsnarkose [21]. In einer dritten Studie wurde von Christopherson et. al der Zusammenhang zwischen dem zusätzlichen Einsatz von Periduralanästhesie während der Entfernung eines Colonkarzinoms und einer Verbesserung der Lebenszeit der Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass neben dem zu erwartenden Zusammenhang zwischen dem Metastasen-Status des Patienten und dessen Überlebenszeit, die Patienten mit Periduralanästhesie ohne Metastasen in den ersten 1,46 Jahren eine signifikant niedrigere Sterberate hatten. Nach dieser Zeit war der Unterschied nicht mehr als signifikant anzusehen [35]. Eine Studie aus Gießen von Holler et al. konnte zeigen, dass Patienten mit einem Kolorektalem Karzinom mit einer zusätzlichen periduralen Katheter-Anlage und –Schmerztherapie einen Überlebensvorteil (gemessen am Langzeitüberleben) haben [76]. Dies konnte auch durch eine systematische Metaanalyse zu dieser Art Karzinomen bestätigt werden [77]. Eine ebenfalls retrospektive Auswertung von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen gab ebenso Hinweise auf einen positiven Effekt einer cervikalen PDA auf die karzinomfreie Überlebenszeit nach der Tumorchirurgie [108].

Auf der anderen Seite gibt es Veröffentlichungen, die keinen Zusammenhang zwischen einer Tumoroperation mit Periduralanästhesie und dem Überleben zeigen konnten: So konnten Myles et al. bei der Untersuchung von abdominalen Eingriffen keinen Einfluss der Periduralanästhesie zeigen, wobei hier nicht zwischen verschiedenen Tumor-Entitäten unterschieden wurde [117]. Rigg et al. fanden bei großen Eingriffen (nicht nur Tumorchirurgie) mit oder ohne PDA keinen Unterschied in der 30-Tage-Mortalität, aber Hinweise auf verbesserte klinische Parameter [129]. Bei Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, konnten Tsui et al. keinen Vorteil im tumorfreien Überleben feststellen, wenn eine zusätzliche PDA verabreicht wurde [156].

Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass die Karzinom-Entität, die Art und Lokalisation eines Tumors den Unterschied ausmacht zwischen Patienten, die von einer zusätzlichen PDA profitieren und denen, deren Verlauf davon unbeeinflusst bleibt.

Diese Arbeit untersucht die Auswirkungen von PDA auf das Überleben von Patienten mit Nierenkarzinomen, da zum Start der zugehörigen Studie keine Ergebnisse zu dieser Gruppe von Tumoren, im Speziellen dem Nierenzellkarzinom, vorlagen. Diese Tumoren treten häufig auf und ihre Therapie beinhaltet eine Operation der Niere, vor allem bei kurativem Ansatz. Solche Operationen wurden am UKGM-GI entsprechend häufig durchgeführt, oft mit (lumbaler) PDA zusätzlich zur Allgemeinanästhesie. Die Dokumentation erfolgte digital jeweils im Anästhesieprotokoll bzw. dem Tumorregister. So waren die Rahmenbedingungen hinsichtlich Quantität und Qualität der erschließbaren Daten als hoch anzunehmen. Aus diesen Gründen wurde das Nierenzellkarzinom als Tumorentität ausgewählt, um den Zusammenhang zwischen PDA und dem Outcome der Patienten für diese Studie zu untersuchen. Sie war Teil einer Reihe von Studien, die verschiedene Tumorgruppen und -arten untersucht haben (u.a. kolorektale Karzinome [77,90]) und für die ebenfalls eine ausreichend große und gute Datenbasis mit vertretbarem Aufwand erschließbar war. Die Verfügbarkeit von digitalen Narkoseprotokollen an der durchführenden Klinik war hierbei ein stark begünstigender Faktor, der auch den Einschluss von Operationen ab 1998 ermöglicht hat.

Nach der Erfassung und initialen Auswertung der Daten für diese Arbeit, sind Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen PDA und postoperativem Überleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen veröffentlicht worden. In 2017 folgerten Kovac et al. aus retrospektiven Daten von 1994-2008, dass das relative, krebsbezogene Überleben nicht signifikant durch PDA beeinflusst wurde [54]. Sie fanden aber ein signifikant erhöhtes absolutes Überleben (hazard ratio 0,5; 95% Konfidenzintervall 0,4 - 0,8) in der Gruppe mit PDA [54]. Ebenfalls ein signifikant längeres absolutes Überleben der Patienten mit PDA (hazard ratio 0,66, 95% Konfidenzintervall 0,49–0,89, p=0,006) zeigten Yen et al. in 2022 mit Daten aus 2011 – 2017 (mit Follow-up in 2020) [167].

1.2 Problemstellung

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse bleibt unklar, ob eine zusätzliche PDA zur Allgemeinanästhesie Patienten mit Karzinomen eine längere postoperative Überlebenszeit ermöglichen kann. Im Speziellen bleibt zu klären, ob Patienten mit Nierenzellkarzinomen von einer PDA hinsichtlich der Überlebenszeit profitieren, und zu prüfen, ob die publizierten Ergebnisse, die für ein verlängertes absolutes Überleben mit PDA sprechen, auf andere Patienten und Behandlungszentren übertragbar und reproduzierbar sind.

1.3 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses einer Intubationsnarkose mit Periduralanästhesie (ITN+PDA) auf das Überleben der Patienten im Vergleich mit der reinen ITN. Zielparameter ist hier jeweils das Langzeitüberleben des Patienten.

Hauptfragestellung:

- Ist die postoperative Überlebenszeit bei Patienten mit zusätzlicher PDA (generell) länger als bei Patienten ohne PDA?

Nebenfragestellungen:

- Lässt sich ein Zeitfenster nach der Operation identifizieren, in dem ein Vorteil für Patienten mit PDA besteht?
- Waren die Patientengruppen vergleichbar? (in Alter, Geschlecht, Tumor, Einteilung nach American Association of Anesthesiologists (ASA), Metastasen)
- Gibt es Untergruppen der Stichprobe, für die ein Unterschied zu erkennen ist?

2 Studienkontext

2.1 Organisatorische Voraussetzungen

Die Studie wurde am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (UKGM-GI) durchgeführt. Im dortigen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie wurden im Untersuchungszeitraum pro Jahr ca. 50 Nephrektomien wegen Tumordiagnosen durchgeführt. Die Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie führt pro Jahr ca. 20.000 Narkosen durch. Davon werden ca. 400 pro Jahr mit zusätzlicher Periduralanästhesie durchgeführt. Die perioperative Anästhesiedokumentation erfolgt über ein Anästhesieinformationsmanagementsystem (AIMS, siehe 2.1.1.3).

2.1.1 IT-Umgebung

2.1.1.1 IT-Infrastruktur im Operationsbereich

Am UKGM-GI sind die Arbeitsplätze der Anästhesie flächendeckend mit Computern ausgestattet. Das gilt sowohl für Einleitungsräume, wie auch die Operationssäle. Diese Ausstattung ermöglicht es den Mitarbeitern, die Narkose direkt vor Ort mit dem Anästhesie-Informations-Management-System NarkoData (näheres in Kapitel 2.1.1.3) zu dokumentieren. Die Computer-Arbeitsplätze sind über das Netzwerk mit Servern verbunden. Diese Verbindung ermöglicht es, Protokolle an einem Arbeitsplatz zu beginnen und an einem anderen weiterzuführen. Außerdem ist an jedem dieser Arbeitsplätze der Zugriff auf archivierte Protokolle möglich. So kann der Anästhesist vor der Narkose alte Protokolle einsehen, um eventuell bekannten Schwierigkeiten oder Gefahren im Vorfeld entgegenwirken zu können.

Das AIMS erlaubt dem Anästhesisten eine exakte Dokumentation der Versorgung des Patienten, darunter auch Katheter-Verfahren. So kann die Anlage eines Periduralkatheters anhand von strukturierten Feldern so eingegeben werden, dass eine Analyse hinsichtlich Punktionsort und verabreichter Medikation möglich wird (siehe auch Kapitel 3.6.1). Die qualitative Einschätzung, ob die Analgesie ausreichend ist, wird ebenfalls erfasst.

Wird ein Patient mehrfach operiert, so wird zu jeder Operation ein eigenes Anästhesieprotokoll angelegt. In diesem Protokoll wird der genaue OP-Zeitpunkt erfasst. Erst nach erfolgtem Abschluss des Anästhesieprotokolls werden die darin erfassten Daten zur Analyse in eine Datenbank überspielt. Hierbei wird sichergestellt, dass es zu einer Narkose nur ein Anästhesieprotokoll gibt.

Patientennahe Messinstrumente wie Vitaldatenmonitore oder Narkosegeräte sind mit dem Arbeitsplatzrechner verbunden, auf dem NarkoData ausgeführt wird. Ein Software-Paket auf diesen Rechnern stellt eine Verbindung zu den Geräten per serieller Verbindung her und überträgt die aktuell gemessenen Daten. Diese werden in einem eingestellten Intervall (Standard: 3 Minuten) im Protokoll erfasst.

2.1.1.2 Gießener Tumordokumentations-System (GTDS)

Das Gießener Tumordokumentations-System (GTDS) ist ein Register-System zur Erfassung der Basisdokumentation von Tumorerkrankungen und wird seit fast 20 Jahren in mehr als 40 klinischen Krebsregistern an Tumorzentren und onkologischen Schwerpunkten verschiedener Größe und Konzeption eingesetzt. In GTDS werden verschiedenste Parameter zur Erkrankung der Patienten erfasst. Unter anderem auch:

- Ort, Beschreibung und Klassifizierung des Tumors
- Art der Therapie (Chirurgischer Eingriff, Bestrahlung, ergänzende Therapien, z.B. Chemotherapie)
- Follow-up Daten (Rezidive oder Überlebenszeit-Daten der Patienten)

In Gießen wurde GTDS als klinisches Krebsregister in der Urologischen Klinik 2001 eingeführt und zusätzlich der Datenbestand der seit 1995 operierten Tumorpatienten in dieser Datenbank erfasst. Dabei wurden sowohl die Verläufe der betreuten Patienten als auch die medikamentöse Therapie nach standardisierten Protokollen durchgeführt und protokolliert. Seit 2004 werden die Daten über einen definierten Dokumentationsweg aus den Abrechnungsdaten der Klinik, wie der ermittelten diagnosebezogenen Fallgruppe (Diagnosis Related Group, DRG), Diagnosen und Prozeduren, vom Krankenhausinformationssystem (KIS) an das Tumordokumentationssystem übermittelt. Dadurch wird eine vollständige Erfassung aller malignen Fälle der Klinik für Urologie sichergestellt. Ein Teil dieses onkologischen Datenpools ist die Grundlage dieser Studie.

2.1.1.3 Anästhesie-Informations-Management-System (AIMS)

Seit 1997 erfolgt die Dokumentation der Anästhesieleistungen am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen vollständig mit dem Anästhesieinformationsmanagementsystem (AIMS) NarkoData (Fa. IMESO GmbH, Hüttenberg), einem Online-Dokumentationssystem zur Erstellung eines digitalen Narkoseprotokolls inklusive aller während der Betreuung durch die Anästhesie anfallenden Prozeduren, Messwerte und Zeiten. Es erfasst und präsentiert prä-, intra- und postoperative Anästhesiedaten. Für Systeme dieser Art hat sich der Begriff AIMS (Anästhesie Information Management System) etabliert.

Der Dokumentationsprozess wird sowohl durch den Datenimport aus dem Krankenhausinformationssystem und dessen angeschlossenen Subsystemen, als auch durch die Online-Datenübernahme aus Vitaldatenmonitoren und Beatmungssystemen komplettiert. Auf diese Weise werden alle Narkosen in den Operationssälen in Gießen (im Jahr ca. 20000) seit 1997 aufgezeichnet und archiviert. Zur langfristigen Speicherung, Abfrage und Analyse wird eine relationale Datenbank (in einem Datenbank-Management-System von Oracle, Version 9i) verwendet.

Die Daten werden in einem relationalen Datenbank-Schema abgespeichert, das von der Firma IMESO GmbH, Hüttenberg, für die Datenpersistenz der Anwendung NarkoData entwickelt wurde. Dabei werden Entitäten jeweils in einer eigenen Tabelle gespeichert. Eine Entität kann beispielsweise eine Operation, ein Patient oder eine Anlage eines Periduralkatheters sein. Die einzelnen Entitäten werden über Relationen miteinander verbunden, um einen Sinnzusammenhang herzustellen. So werden im Beispiel der Patient und die Katheteranlage jeweils über eine Relation mit der Operation verbunden. Damit wird gespeichert, dass die Operation an diesem Patienten durchgeführt wurde und während der Operation eine Katheteranlage (eines Periduralkatheters) stattgefunden hat. Die Relationen zwischen Tabellen werden mittels Schlüsselspalten gespeichert. Solche Schlüssel werden in vielen Bereichen verwendet, etwa bei Kundennummern, Bankkonten, Postleitzahlen etc. und verbinden im Beispiel von oben die Operation mit dem Patienten und die Katheteranlage mit der Operation.

Systeme mit relationalen Datenbanken bieten die Möglichkeit, gespeicherte Daten strukturiert zu durchsuchen und Ergebnisse zu analysieren. Auf Basis von Datenauswertungen aus dem AIMS NarkoData wurden in Gießen bereits verschiedene Studien durchgeführt [18,24,40,52,70,71,131,132].

2.1.2 Klinische Abteilung

Die Studie wurde in der Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Uniklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen durchgeführt. Zur Abteilung gehören neben dem Zentral-OP noch zwei Intensivstationen, eine Schmerzklinik und eine Ambulanz.

Innerhalb der Klinik unter Leitung von Prof. Dr. med. Markus A. Weigand existierte eine Sektion für Medizinische Informatik in Anästhesie und Intensivmedizin. Diese hatte unter anderem zum Ziel, die Routine-Versorgung der Patienten zu untersuchen. Unter der Leitung von Dr. Rainer Röhrig (heute Prof. Dr. Rainer Röhrig, RWTH Aachen) wurden zu diesem Zweck die Anästhesieprotokolle bzw. deren Abbildung in einer Datenbank hinsichtlich verschiedener Fragestellungen abgefragt und analysiert.

In den Operationssälen des Klinikums wurden im Untersuchungszeitraum jedes Jahr ca. 20.000 Operationen unter Narkose durchgeführt. Dazu standen (Stand 2014) 36 Operationssäle und Eingriffsräume zur Verfügung, die fast alle über einen eigenen Einleitungsraum verfügen. Für die digitale Erfassung des Narkoseprotokolls bedeutet dies, dass sowohl in jedem OP oder Eingriffsraum als auch in jeder Einleitung ein Rechner zur Dateneingabe bzw. zum Datenabruf bereitsteht. Im untersuchten Zeitraum standen durch Umbau- und Neubaumaßnahmen zeitweise unterschiedlich viele Narkosearbeitsplätze zur Verfügung.

In der Software NarkoData werden alle Prozeduren dokumentiert, die der Arzt bzw. das Pflegepersonal am Patienten vornehmen. Dazu gehört für die in dieser Studie ausgewerteten Fälle auch die Anlage eines Periduralkatheters (PDK). Hierbei wird insbesondere auch dokumentiert, auf welcher Höhe der Einstich erfolgte, wie tief der Katheter vorgeschoben wurde und wie viele Versuche benötigt wurden.

Die Entscheidung, ob ein Patient einen zusätzlichen PDK bekommt, wird gemeinsam mit dem Patienten (meist beim Prämedikationsgespräch) getroffen. Dabei werden die möglichen Alternativen dargelegt. Stimmt der Patient zu und sprechen keine klinischen Umstände dagegen (z.B. gestörte Blutgerinnung oder erfolglose Punktion), erfolgt die Anlage eines PDKs.

Dieser Arbeit liegt eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Grunde. Daher wurde dieser Prozess der Routine-Versorgung nicht verändert – im Falle einer prospektiven Interventionsstudie wäre dies zur Randomisierung nötig gewesen.

2.1.3 Meldung von Patienten mit malignen Erkrankungen

Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden, müssen in Hessen an ein zentrales Tumorregister gemeldet werden. Diese Verpflichtung ist gesetzlich im Hessischen Krebsregister-Gesetz verankert [74]. Die Patienten der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurden von der Klinik für Urologie an das Krebsregister in das GTDS (siehe Kapitel 2.1.1.2) gemeldet.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie auf der Basis von Routine- und Registerdaten aus dem AIMS und dem Tumorregister des Klinikums im Zeitraum 1998 bis 2008. Es erfolgte der Vergleich von Patienten mit Intubationsnarkose und Periduralanästhesie (mit PDA) mit Patienten in reiner Intubationsnarkose (ohne PDA).

3.2 Grundlagen des Studiendesigns

3.2.1 Kollektiv

Untersucht wurden gespeicherte Narkoseprotokolle aus dem Bereich der Urologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (UKGM-GI) und die Datensätze des Tumorregisters GTDS. Die Datensätze wurden über Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Operationsdatum der Patienten zugeordnet. Dazu wurde im ersten Schritt in beiden Datensätzen jeweils eine Schlüsselspalte aus Initialen des Namens, sowie Geburts- und Operationsdatum (im Format YYYYMMDD) erzeugt und verglichen. Durch diese Unschärfe in der Kodierung war es möglich, auch Datensätze zuzuordnen, die leicht abweichende Schreibweisen aufwiesen (z.B. „ae“ statt „ä“ oder „ss“ sttat „ß“). Alle zugeordneten Datensätze wurden manuell überprüft – auch um eventuell durch die Unschärfe entstandene Falschzuordnung zu vermeiden. Es wurden nur Datensätze verwendet, die eindeutig und plausibel zugeordnet werden konnten.

3.2.2 Einschlusskriterium

Alle Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2008 am UKGM-GI (in der Klinik für Urologie) an einem malignen Nierentumor operiert und im Tumorregister (GTDS) erfasst sind, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Meldung an das Register erfolgte im Rahmen der Meldepflicht des Hessischen Krebsregistergesetzes [74] durch die Klinik für Urologie am UKGM-GI.

Wurde ein Patient mehr als einer gesuchten Operation (Nephrektomie) unterzogen, wurde anhand der GTDS-Information entschieden, ob der zweite Datensatz ausgewertet wird. War die zweite Operation eine Eskalation (z.B. totale Nephrektomie nach vorheriger Teil-Resektion) oder ein Eingriff auf der Gegenseite, wurde die Operation mit ausgewertet. Andernfalls wurde nur die erste Operation ausgewertet.

3.2.3 Ausschlusskriterium

Es wurden keine Kriterien für den Ausschluss definiert. Allerdings wurden Patienten mit mehr als einer Operation in der fraglichen Zeit gesondert behandelt: Betrachtet wurde die erste Nephrektomie oder Nierenteilresektion anhand des Eingriffs-Codes (codiert nach Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) – hierbei wurde gegebenenfalls manuell korrigiert, falls die Codes nicht exakt passten.

3.3 Studienverlauf

Die Studie begann nach der Zustimmung der Ethik-Kommission an der Universität in Gießen (Ethikvotum 131/09, siehe Anhang 11.3) in 2009. Hiernach wurden im System NarkoData Narkoseprotokolle gesucht, die den Einschlusskriterien entsprechen. Daraufhin wurde das GTDS nach Fällen durchsucht, die den Kriterien entsprechen. Die Speicherung der Ergebnisse aus NarkoData und GTDS erfolgte jeweils in einer gesonderten Datei. Da die Zuordnung dieser Einzeldaten zu einem Patienten erst in einem dritten Schritt folgte, konnte zu diesem Zeitpunkt keine Pseudonymisierung stattfinden.

Die beiden Dateien wurden über speziell eingerichtete Dateifreigaben mit Zugriffskontrolle innerhalb des Kliniknetzes für die Analyse zugänglich gemacht. Nach dem Import der Daten in eine Structured Query Language (SQL) Datenbank und notwendigen (vor allem technischen) Datenbereinigungen konnte die Zuordnung erfolgen. Dazu wurde in jedem Datensatz eine Schlüsselspalte erstellt, die Vor- und Nachname sowie Geburtsdatum des Patienten und das Datum des Operationsbeginns enthielt. Anhand dieser Spalten wurden die Datensätze zugeordnet. Existierte in beiden Tabellen ein exakt gleicher Eintrag, konnten die Daten demselben Patienten zugeordnet werden. Da die Schreibweise (z.B. von Umlauten) in beiden Datenbanken etwas unterschiedlich war, wurden manuelle Änderungen nach Überprüfung der Plausibilität vorgenommen, um eine exakte Entsprechung zu erzielen.

3.4 Material / eingesetzte Software

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Versionen 18 - 23, SPSS Inc., Chicago – Illinois, USA jetzt IBM, Armonk – New York, USA) und der Open-Source Software R: A Language and Environment for Statistical Computing (Versionen 2.11 – 4.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien – Österreich; https://www.r-project.org) [79,126] durchgeführt. Für die Kaplan-Meier Analysen wurde das R-Paket survival: A Package for Survival Analysis in R [152] (Versionen 2.41 – 3.5-5, Terry M Therneau, New York, USA; https://CRAN.R-project.org/package=survival) verwendet.

SQL-Skripte wurden mit der Software EditPlus (Version 3, ES-Computing, Jinju-si, Südkorea; www.editplus.com) erstellt und mittels SQLTools (Version 1.4, Aleksey Kochetov, (unbekannt); www.sqltools.net) ausgeführt bzw. deren Ergebnisse ausgewertet und gespeichert. Ausgeführt wurden die Abfragen auf der NarkoData-Datenbank in Oracle 9i Enterprise Edition (Version 9, Oracle, Redwood City, USA).

3.5 Zielparameter und Einflussgrößen

3.5.1 Gruppenbildung

Das Merkmal, nach dem die Patienten einer Gruppe zugewiesen werden, ist die Versorgung mit einem Peridural-Katheter (PDK). Diese Variable wird bei der Narkose in NarkoData als solche schon erfasst.

3.5.2 Hauptzielparameter: Überlebenszeit der Patienten

Die Überlebenszeit wird anhand der Daten des Tumorregisters ermittelt, die einen Sterbezeitpunkt aufweisen, falls der Patient zwischenzeitlich verstorben ist. Die Zeitdifferenz zwischen dem Datum der Operation und dem Sterbezeitpunkt ist die Überlebenszeit des Patienten und damit die zu untersuchende Zielgröße. Ist kein Sterbedatum bekannt, aber es liegen auch keine aktuellen Informationen mehr zum Patienten vor – etwa weil dieser den Wohnort gewechselt hat – wird das Datum der letzten Information ausgewertet, welches ebenfalls im Tumorregister erfasst und fortlaufend aktualisiert wird. Ebenso wird verfahren, wenn der Patient am Ende des Beobachtungszeitraums (für diese Studie 13.10.2009) als lebend bekannt ist. Im Sinne der Auswertung nach Kaplan-Meier-Analyse spricht man dann von einer zensierten Beobachtung [169], bei der festgehalten wird, dass der Patient die Studie an einem bestimmten Punkt verlassen hat („lost to follow-up"), aber bis dahin das betrachtete Ereignis (in dieser Studie: Tod des Patienten) nicht eingetreten ist. Dies wird explizit in einer Variable festgehalten (siehe „Status: lebend" in Anhang 11.2) und die Überlebenszeit wird dann aus dem Zeitintervall zwischen OP-Datum und zensierter Beobachtung berechnet.

3.5.3 Einflussfaktoren

Als Einflussfaktoren wurden untersucht:

- Tumorstadium (nach TNM-Klassifikation)
  - zusätzlich Metastasenstatus (M0/M1) als guter Prädiktor für Überleben [9]
- Histologisches Grading des Tumors
- Staging Einteilung
- ASA-Klassifikation (Einteilung der American Association of Anesthesiologists; www.asahq.org) [162]
- Alter
- Geschlecht

3.6 Datenerhebung und Messmethoden

3.6.1 Eingabe in NarkoData

Informationen zur Anlage eines PDK werden durch den durchführenden Anästhesisten in der Software NarkoData (der Firma IMESO) eingegeben. Um die daraus resultierenden Datensätze besser zu verstehen, ist es vor dem Hintergrund, dass die Gestaltung von Benutzeroberflächen die Datenqualität beeinflussen kann [3], wichtig, den genauen Modus der Eingabe zu verstehen.

Die Eingabe erfolgt über einen modalen Bildschirmdialog, wie in Abbildung 1 dargestellt. Dabei ist es möglich, den Dialog nur teilweise zu befüllen, zu speichern und damit den Dialog zu schließen. Ein erneutes Öffnen des Dialogs und Ändern von Eingaben ist später möglich. Die Eingaben erfolgen größtenteils durch strukturierte Felder (z.B. Auswahlfelder, wie Punktionsort – im Screenshot „Ort“ oder numerische Felder wie Hautniveau).

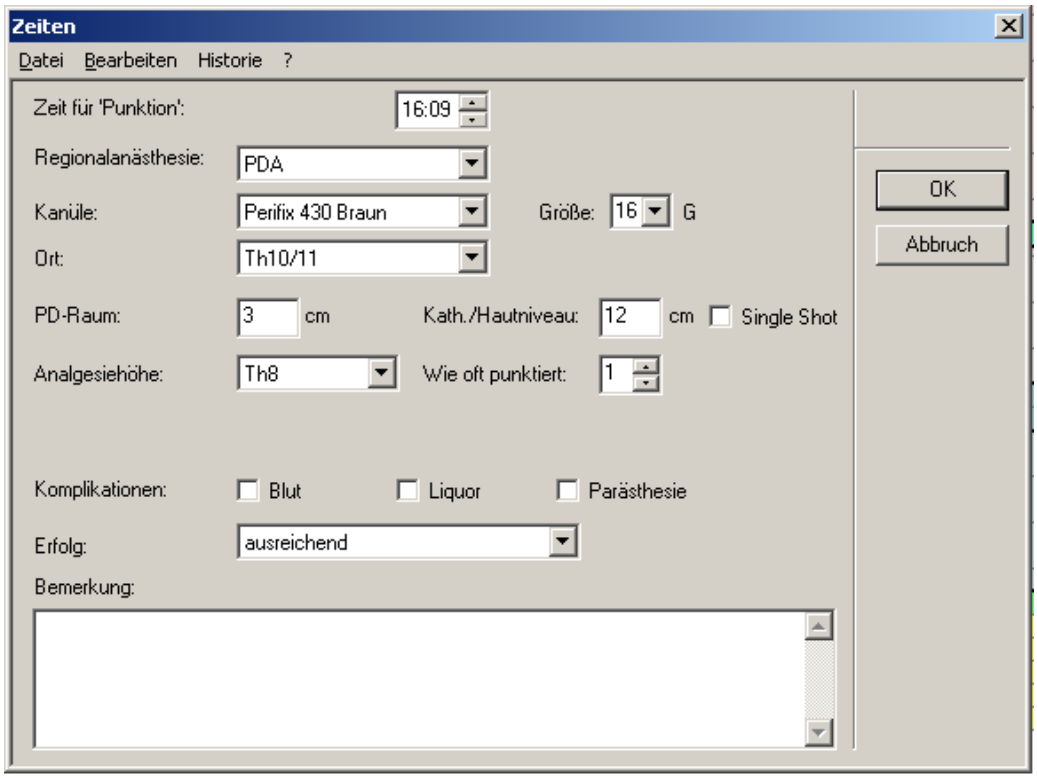

Abbildung 1. Darstellung der Eingabemaske für einen Periduralkatheter in NarkoData

Die Eingaben werden von der Software in einer Datei auf einem Server gespeichert. Nach Abschluss des Narkoseprotokolls werden die Daten aus dieser Datei eingelesen und in Tabellen der NarkoData Datenbank geschrieben.

Die Extraktion dieser Daten aus den relationalen Tabellen erfolgte mittels eines Abfrage-Skriptes in Simple/Structured Query Language (SQL) [31,136]. Hierbei werden die Informationen zu einem Patienten, die verteilt auf die verschiedenen Tabellen für die jeweiligen Entitäten liegen, zu einer Tabelle zusammengeführt, die genauere Informationen über den Patienten bzw. genauer dessen Operation enthalten. Bezogen auf die Dokumentation zur Anlage eines PDKs, wie im Beispiel in Abbildung 1, wurden in die ausgewertete Ergebnistabelle nur Angaben über eine erfolgte Anlage eines PDKs (PDA ja/nein) und dessen Punktionshöhe als Variablen übernommen. Aus anderen Teilen der Narkosedokumentation wurden etwa Gewicht, Größe, Blutverlust oder ASA übernommen.

3.6.2 Erfassung im Tumorregister GTDS

Im GTDS werden genauere Daten zur Erkrankung des Patienten erfasst. Hier werden neben der Diagnose eine ganze Reihe zusätzlicher Informationen zum Tumor, wie die pathologische Klassifikation, das histologische Grading oder Stadieneinteilung gespeichert. Zusätzlich fragt das Tumorregister bei den zuständigen Einwohner-Meldeämtern in regelmäßigen Abständen den aktuellen Überlebensstatus der im Register erfassten Patienten ab. Sollte ein Patient zwischenzeitlich verstorben sein, so wird das Sterbedatum an das GTDS übergeben. Ist ein Patient nicht mehr beim ursprünglichen Meldeamt gemeldet und keine neue Adresse bekannt, wird der Status „unbekannt verzogen“ und das Datum der letzten Information mitgeteilt. Diese Information wird dann als zensiertes Ereignis – wie in Abschnitt 3.5.2 beschrieben – gewertet.

Um die Daten zusammenführen und auswerten zu können, muss eine Zuordnung der Informationen zu einem Patienten, die jeweils in NarkoData bzw. im GTDS gespeichert sind, erfolgen. Dieses „Matching“ erfolgte wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

3.7 Statistik

Zur statistischen Auswertung der gewonnenen Daten werden folgende Analyseverfahren eingesetzt:

- Deskriptive Statistik der beiden Kollektive, nominal und ordinalskalierte Parameter mit Verteilungsmetrik, metrische Parameter mit Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median, Interquartilabstand (IQR), Spannweite (Range)
- Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney U-Test [107] für Verteilungstests
- Kaplan-Meier-Analyse und -Tafeln [84], ggf. mit 95%-Konfidenzintervallen
- Cox-Regression [37]

Die zur Auswertung verwendete Software ist in Abschnitt 3.4 detailliert aufgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

4.1.1 Eingeschlossene Patienten

In der Datenbank des AIMS wurden 507 Datensätze von Operationen gefunden, auf die die Suchkriterien zutrafen. In der GTDS-Datenbank fanden sich 535 Operations-Datensätze. Von diesen konnten durch den Abgleich 507 Datensätze zugeordnet werden. Davon wurden neun Datensätze als Duplikate identifiziert und drei als unklar zugeordnet. Diese zwölf wurden von der Analyse ausgeschlossen und als fehlende Datensätze (missing cases) betrachtet. Es verblieben am Ende 495 Datensätze für die Analyse (siehe auch Abbildung 2). Bei sieben Operationen wurde entschieden, diese zusätzlich zur ersten Operation des Patienten – wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben – mit ausgewertet werden, da diese eine Eskalation der Therapie oder OP der Gegenseite darstellten.

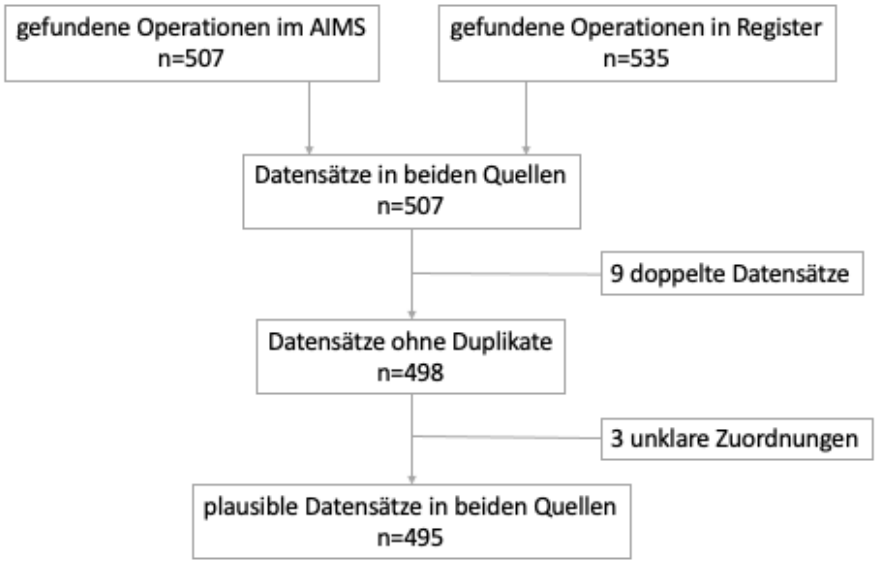

Abbildung 2. PRISMA-Diagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patienten bzw. deren Datensätze.

4.1.2 Demographie

4.1.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

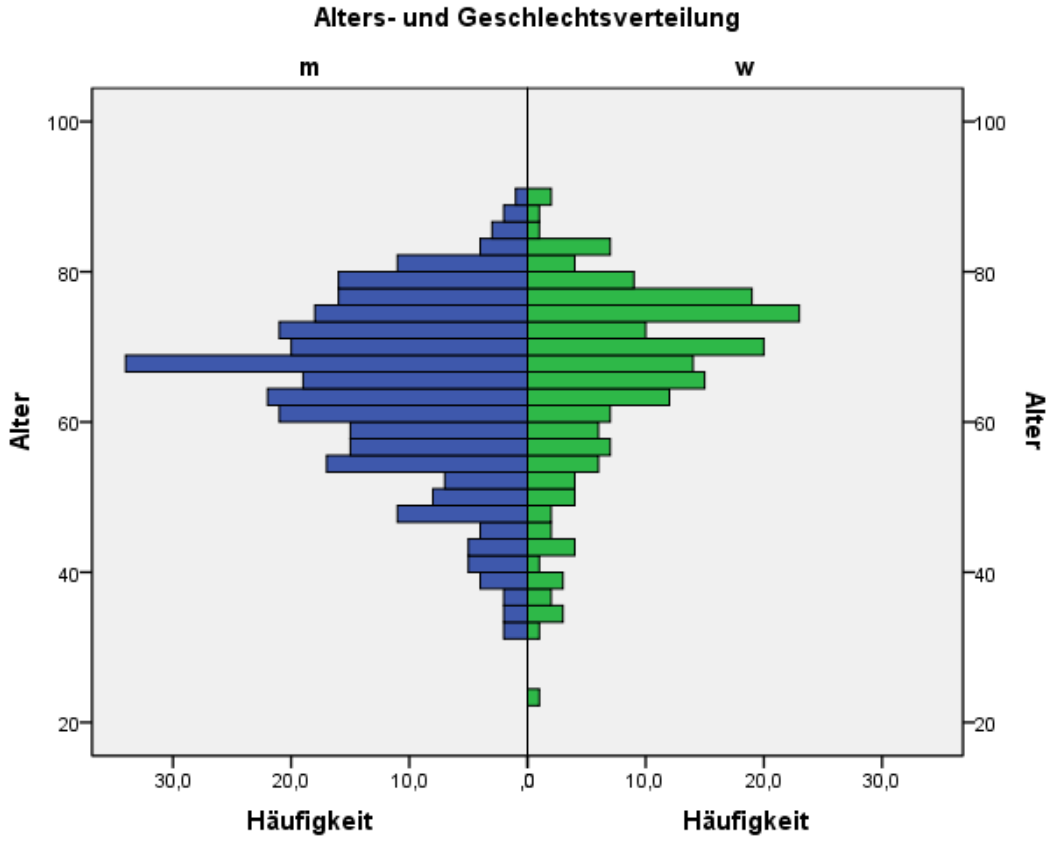

Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation nach Geschlecht aufgeschlüsselt

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der insgesamt 305 männlichen und 190 weiblichen Patienten ist in Abbildung 3 zu sehen. Hierbei fällt die deutlich größere Anzahl an männlichen Patienten und eine deutliche Häufung über 60 Jahre auf. Unterteilt nach dem Jahr der Operation schlüsselt Tabelle 3 das Geschlecht der Patienten auf. Dabei zeigt sich ein Trend, nach dem der Anteil weiblicher Patientinnen in späteren Jahren abnimmt. Mit Ausnahme des Jahres 2002 sind anteilig jeweils mehr männliche Patienten als weibliche eingeschlossen worden.

Tabelle 3 Anzahl Patienten nach Geschlecht getrennt pro Operationsjahr.

Jahr	N	männlich	%	weiblich	%
1998	38	21	55,3%	17	44,7%
1999	34	20	58,8%	14	41,2%
2000	41	27	65,9%	14	34,1%
2001	26	14	53,8%	12	46,2%
2002	47	23	48,9%	24	51,1%
2003	36	25	69,4%	11	30,6%
2004	51	31	60,8%	20	39,2%
2005	64	40	62,5%	24	37,5%
2006	44	30	68,2%	14	31,8%
2007	55	34	61,8%	21	38,2%
2008	59	40	67,8%	19	32,2%
Gesamt	495	305	61,6%	190	38,4%

4.1.3 Präoperativer Zustand des Patienten

Die Verteilung aller eingeschlossenen Patienten hinsichtlich ASA-Klassifikation, Staging, Grading und Metastasten-Status ist in Tabelle 4 dargestellt. Dabei fällt ein hoher Anteil männlicher Patienten, sowie ASA 2 oder 3, M0 und G2 auf.

Tabelle 4. Verteilung nach Geschlecht, ASA, Staging und Metastasen aller Patienten der Stichprobe.

	alle Patienten		
	fehlend	Patienten	
	n	n	%
Geschlecht		495	
m		305	(61,6)
w		190	(38,4)
ASA	3	492	
1		32	(6,5)
2		222	(45,1)
3		230	(46,7)
4		8	(1,6)
Staging	3	492	
I		271	(55.1)
II		51	(10.4)
III		96	(19.5)
IV		74	(15.0)
Metastasen	5	490	
M0		410	(83.7)
M1		64	(13.1)
MX		16	(3.3)
Grading	7	488	
G1		95	(19,5)
G2		327	(67,0)
G3/G4		66	(13,5)

4.1.4 Überlebenszeit des Gesamtkollektivs

Zur Einschätzung des gesamten Kollektivs im Hinblick auf die statistische Lebenserwartung aller eingeschlossenen Patienten, stellt Abbildung 4 die absolute postoperative Überlebenszeit dar. Diese errechnet sich aus dem Intervall zwischen OP-Datum und Sterbedatum bzw. dem zensierten Ereignis, wie in Abschnitt 3.5.2 beschrieben. Zur Verdeutlichung wurde auch das 95%-Konfidenzintervall im Graphen abgetragen.

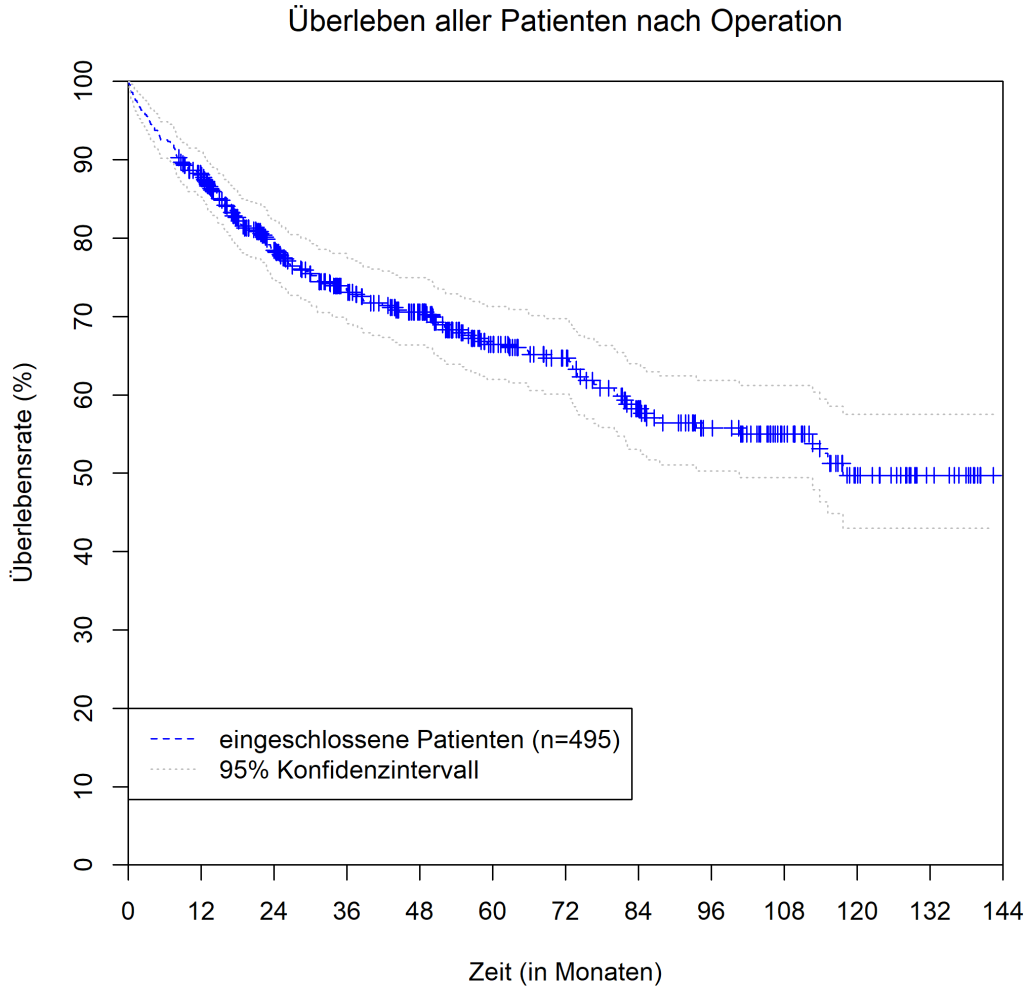

Abbildung 4. Kaplan-Meier Kurve inklusive 95%-Konfidenzintervall der Überlebenszeit aller Patienten nach der Operation.

4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen mit und ohne PDA

Von den 495 eingeschlossenen Patienten erfolgte die Nephrektomie bei 259 Patienten in reiner Allgemeinanästhesie, 236 Patienten erhielten zusätzlich eine PDA. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Eingriffe über die Jahre des Studienzeitraums. Der Anteil der Patienten in der Gruppe mit PDA nimmt im Verlauf des Studienzeitraums etwas ab. Diese Veränderung ist nicht als signifikant (Chi-Quadrat: 14,181; p= 0,165) anzusehen.

Tabelle 5. Verteilung der Fälle mit und ohne PDA über Jahre des Studienzeitraums.

Jahr	N	ohne PDK	%	mit PDK	%
1998	38	12	32%	26	68%
1999	34	19	56%	15	44%
2000	41	19	46%	22	54%
2001	26	16	62%	10	38%
2002	47	22	47%	25	53%
2003	36	21	58%	15	42%
2004	51	33	65%	18	35%
2005	64	34	53%	30	47%
2006	44	25	57%	19	43%
2007	55	31	56%	24	44%
2008	59	27	46%	32	54%
Gesamt	495	259	52%	236	48%

Hinsichtlich der Frage, ob sich die Gruppen hinsichtlich anderer untersuchter und klassifizierten Variablen unterscheiden, gibt es zwei Verteilungen, die deutliche Unterschiede zeigen: Geschlecht und ASA. Analysiert man die Verteilung mit dem Mann-Whitney U-Test [107] unter der Hypothese, die Gruppen seien gleich, so ist diese für beide Variablen mit hohem Signifikanzniveau zu verwerfen (siehe Tabelle 6, $p < 0,05$ für Geschlecht- und ASA-Verteilung). Die weiteren klassifizierten Variablen Staging, Metastasen, Grading und Bestrahlungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Andere nicht-klassifizierte Variablen für Einflussfaktoren sind in Tabelle 7 jeweils mit deskriptiven Statistikmaßen aufgeführt. Dabei sind die Werte für die Variablen Body-Mass-Index (BMI), Alter, Blutverlust (während der Operation), Anästhesiezeit sowie Chirurgiezeit jeweils wechselseitig im Intervall +/- eine Standardabweichung enthalten. Somit ist nicht von statistisch relevanten Unterschieden auszugehen.

Tabelle 6. Gruppenvergleich nach klassifizierten Variablen (ASA = American Society of Anesthesiologists' physical status classification system); Test auf Gruppengleichheit mittels Mann-Whitney U-Test

	ohne PDK (n=259)		mit PDK (n=236)		
	fehlend	Patienten	fehlend	Patienten	p
	n	n %	n	n %	
Geschlecht		259 (52.3)		236 (47.7)	0,03
m		148 (57.1)		157 (66.5)	
w		111 (42.9)		79 (33.5)	
ASA	3	256 (52)	0	236 (48)	0,01
1		16 (6.3)		16 (6.8)	
2		101 (39.5)		121 (51.3)	
3		135 (52.7)		95 (40.3)	
4		4 (1.6)		4 (1.7)	
Staging	3	256 (52)	0	236 (48)	0,92
I		143 (55.9)		128 (54.2)	
II		25 (9.8)		26 (11.0)	
III		47 (18.4)		49 (20.8)	
IV		41 (16.0)		33 (14.0)	
Metastasen	5	254 (51.8)	0	236 (48.2)	0,81
M0		211 (83.1)		199 (84.3)	
M1		34 (13.4)		30 (12.7)	
MX		9 (3.5)		7 (3.0)	
Grading	14	245 (50.9)	0	236 (49.1)	0,80
G1		46 (52.3)		42 (47.7)	
G2		171 (52.3)		156 (47.7)	
G3/G4		28 (42.4)		38 (57.6)	
Bestrahlungen	0	259 (52.3)	0	236 (47.7)	0,79
0 - keine		243 (52.5)		220 (47.5)	
1 - eine		11 (50)		11 (50)	
2 - zwei oder mehr		5 (50)		5 (50)	

Tabelle 7. Verteilungsmaße für BMI, Alter und Blutverslust (nach Gruppen mit/ohne PDK getrennt). Mit Anzahl der Patienten je Gruppe (n), Standardabweichung (Std) zum Mittelwert.

	ohne PDK						mit PDK					
	n	Mittel	Std	Median	25%	75%	n	Mittel	Std	Median	25%	75%
BMI (kg/m^2)	259	29,3	± 22,7	26,7	] 24,8	; 30,2 [	236	28,03	± 13,9	26,9	] 24,2	; 30,1 [
Alter (Jahre)	259	64,7	± 12,3	66,9	] 57,4	; 73,5 [	236	65,75	± 11,4	67,3	] 58,7	; 74,6 [
Blutverlust (ml)	259	521,2	± 594,8	300,0	] 200,0	; 600,0 [	236	675,2	± 973,1	305,0	] 200,0	; 800,0 [
Anästhesiezeit (min)	259	237,0	± 66,8	228,0	] 193,5	; 265 [	235	257,7	± 66,4	250,0	] 213,0	; 297,0 [
Chirurgiezeit (min)	259	145,4	± 60,5	136,0	] 106,0	; 173 [	235	151,1	± 63	147,0	] 107,0	; 185,0 [

4.2.1 Unterschiede innerhalb der Interventionsgruppe mit PDA

Periduralkatheter können, wie in Abschnitt 1.1.3 beschrieben, auf verschiedenen Einstichhöhen entlang der Wirbelsäule platziert werden und entfalten dadurch zum Teil unterschiedliche Wirkung. Von den 236 Periduralanästhesien, die in dieser Studie durchgeführt wurden, war bei zweien die Punktionshöhe Th6/7, bei fünf die Punktionshöhe Th7/8, bei acht die Punktionshöhe bei Th8/9, bei 16 die Punktionshöhe Th9/10, bei zehn die Punktionshöhe Th10/11, bei sieben die Punktionshöhe Th11/12 und bei elf die Punktionshöhe Th12/L1. Zusammen wurden also 59 (25%) der PDKs thorakal angelegt. Die Verteilung auf die Operationsjahre ist in Tabelle 8 dargestellt. Dabei fällt auf, dass in den späteren Jahren des Beobachtungszeitraums (ab ca. 2005) mehr thorakale PDAs mit höher liegenden Einstichpunkten zu verzeichnen sind – verdeutlicht anhand des prozentualen Anteils der Einstichhöhe pro Zeile (und somit Operationsjahr).

Der größere Anteil der PDAs, 177 von 236 (75%), wurden lumbal durchgeführt. Davon 17 bei Punktionshöhe L1/2, 48 bei Punktionshöhe L2/3, 105 bei Punktionshöhe L3/4 und sieben bei Punktionshöhe L4/5. Hierbei fällt auf, dass nach 2005 deutlich weniger Katheter bei L2/3 bzw. L3/4 angelegt wurden, dafür höher liegende Punktionsstellen vermehrt gewählt wurden.

Tabelle 8. Anzahl Punktionshöhe des Periduralkatheters pro Operationsjahr. (Th = thorakal, L = lumbal)

Jahr	kein PDA / fehlend	N	Th6/7	%	Th7/8	%	Th8/9	%	Th9/10	%	Th10/11	%	Th11/12	%	Th12/L1	%
1998	12	26	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
1999	19	15	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
2000	19	22	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
2001	16	10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%
2002	22	25	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	8,0%	2	8,0%	2	8,0%	1	4,0%
2003	21	15	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
2004	33	18	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
2005	34	30	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	6,7%
2006	25	19	0	0,0%	1	5,3%	1	5,3%	1	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	4	21,1%
2007	31	24	1	4,2%	3	12,5%	4	16,7%	3	12,5%	2	8,3%	2	8,3%	2	8,3%
2008	27	32	1	3,1%	0	0,0%	3	9,4%	10	31,3%	6	18,8%	2	6,3%	2	6,3%
Gesamt	259	236	2	0,8%	5	2,1%	8	3,4%	16	6,8%	10	4,2%	7	3,0%	11	4,7%

Jahr	L1/2	%	L2/3	%	L3/4	%	L4/5	%
1998	1	3,8%	8	30,8%	17	65,4%	0	0,0%
1999	1	6,7%	3	20,0%	11	73,3%	0	0,0%
2000	0	0,0%	6	27,3%	15	68,2%	1	4,5%
2001	0	0,0%	1	10,0%	8	80,0%	0	0,0%
2002	1	4,0%	2	8,0%	14	56,0%	1	4,0%
2003	0	0,0%	3	20,0%	10	66,7%	2	13,3%
2004	0	0,0%	2	11,1%	15	83,3%	1	5,6%
2005	2	6,7%	12	40,0%	12	40,0%	1	3,3%
2006	1	5,3%	8	42,1%	3	15,8%	0	0,0%
2007	5	20,8%	1	4,2%	0	0,0%	1	4,2%
2008	6	18,8%	2	6,3%	0	0,0%	0	0,0%
Gesamt	17	7,2%	48	20,3%	105	44,5%	7	3,0%

4.3 Langzeit-Überleben der Patienten mit und ohne PDK

4.3.1 Analysen zur Hauptfragestellung

Die Kaplan-Meier Analyse zur postoperativen Überlebenszeit der Patienten, unterteilt nach Gruppen mit und ohne zusätzliche PDA, zeigte keine Unterschiede. Dies ist auch graphisch in Abbildung 5 gut erkennbar, da die Kurven nah aneinander liegen und sich mehrfach überschneiden.

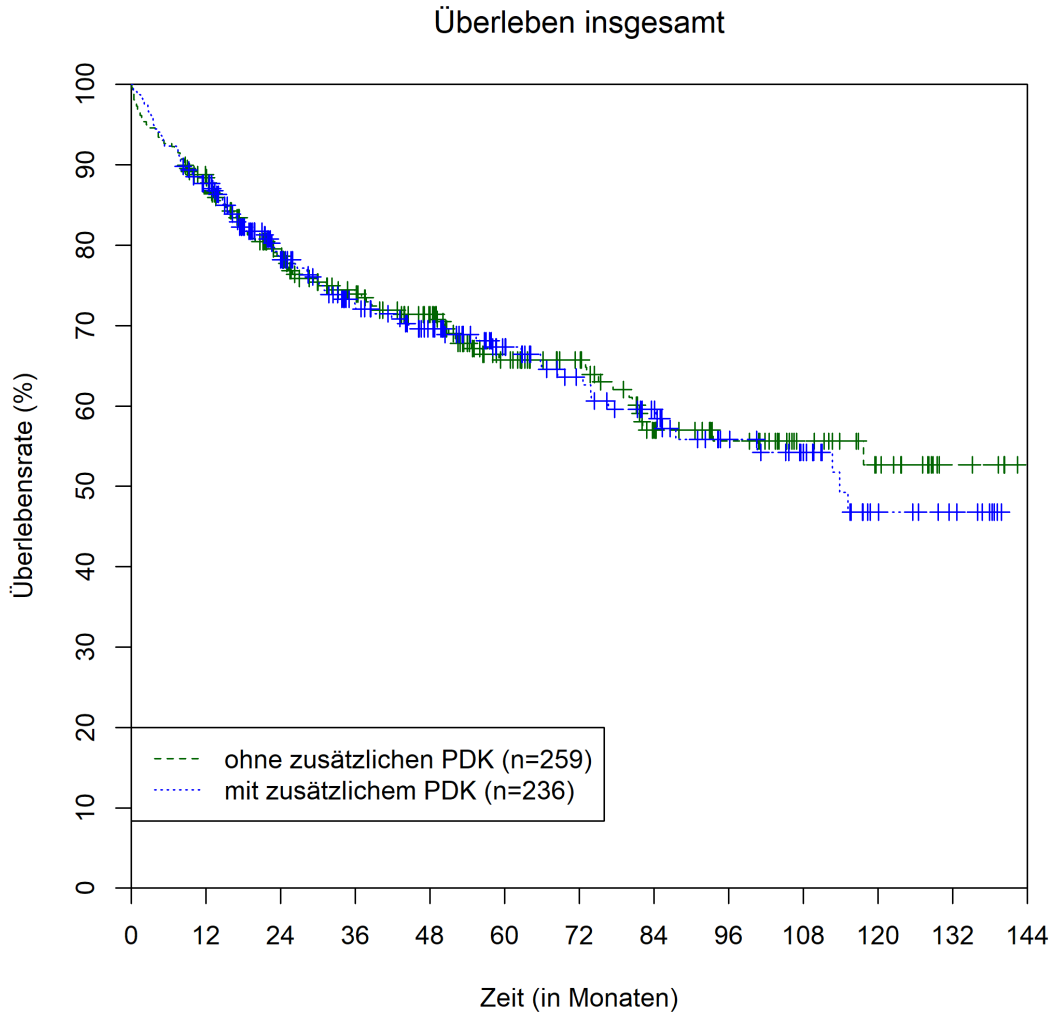

Abbildung 5. Kaplan-Meier Überlebenskurve der Gruppen mit oder ohne zusätzliche PDA.

Die **5-Jahres-Überlebensrate** war in beiden Gruppen ca. 65%:

- Ohne PDA:
    - Kaplan-Meier-Schätzer (mit 95%-Konfidenzintervall): 65,8% ± 6,4%
    - von 259 Patienten: 77 verstorben, 91 lebend ausgeschieden und 91 verbleiben lebend.
- Mit PDA:
    - Kaplan-Meier-Schätzer (mit 95%-Konfidenzintervall): 67,3% ± 6,6%
    - Von 236 Patienten: 67 verstorben, 89 lebend ausgeschieden und 80 verbleiben lebend.

Die **10-Jahres-Überlebensrate** war ca. 50%:

- Ohne PDA:
    - Kaplan-Meier-Schätzer (mit 95%-Konfidenzintervall): 52,7% ± 9,4%
    - von 259 Patienten: 112 verstorben, 131 lebend ausgeschieden und 16 verbleiben lebend.
- Mit PDA:
    - Kaplan-Meier-Schätzer (mit 95%-Konfidenzintervall): 46,8% ± 10,7%
    - Von 236 Patienten: 82 verstorben, 141 lebend ausgeschieden und 13 verbleiben lebend.

(weitere Werte und Standardfehler sind in Kapitel 11.2 im Anhang zu finden)

Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier Schätzer ist 94,1 ± 7,9 Monate ohne PDA bzw. 90,6 ± 8,1 Monate mit PDA. Die Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Überlebenszeit (nach Log Rank Test, p=0,810). Die Hazard Ratio für PDA gegenüber kein PDA (mit 95%-Konfidenzintervall) ist 1,04 (0,77 - 1,40), p=0,81.

4.3.2 Subgruppen nach ASA-Klassifikation

Zur Beurteilung des gesamten perioperativen Risikos als Einflussfaktor, wurde die Stichprobe anhand der ASA-Klassifikation in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe mit geringem Risiko (ASA 1 oder ASA 2) und die zweite mit hohem Risiko (ASA 3 oder ASA 4). Die Kaplan-Meier Analysen dieser Subgruppen, dargestellt in Abbildung 6 und Abbildung 7, zeigen sehr ähnliche Überlebenszeiten für Patienten mit und ohne PDA. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, weder für die Gruppe mit niedrigem Risiko (Log Rank Test: p=0,918), noch für die Gruppe mit hohem Risiko (Log Rank Test: p=0,079). Auffällig ist dennoch, dass die Patienten mit PDA in der Gruppe mit hohem Risiko (ASA 3 oder 4) fast durchgängig eine kürzere geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit haben – zu sehen an der blauen Kurve größtenteils unter der grünen in Abbildung 7. Zur Beurteilung der statistischen Bedeutung sind in Abbildung 8 die gleichen Überlebenskurven mit jeweils dem 95% Konfidenzintervall und Signifikanzwert des Log Rank Tests dargestellt. Anhand der durchgehenden Überlappung der beiden Konfidenzintervalle ist deutlich zu erkennen, dass die Unterschiede statistisch nicht signifikant sind.

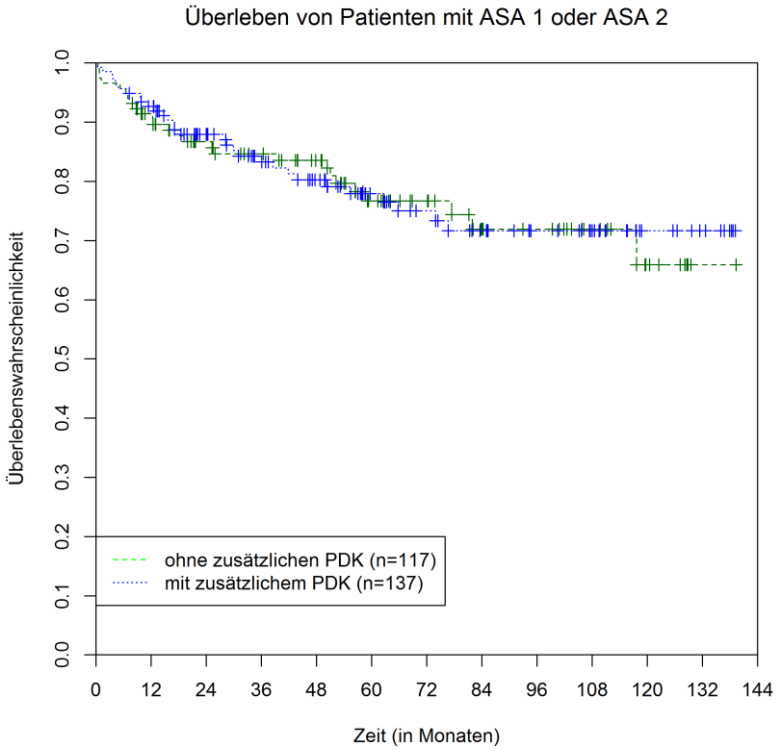

Abbildung 6. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit ASA 1 oder ASA 2, nach mit/ohne PDA getrennt.

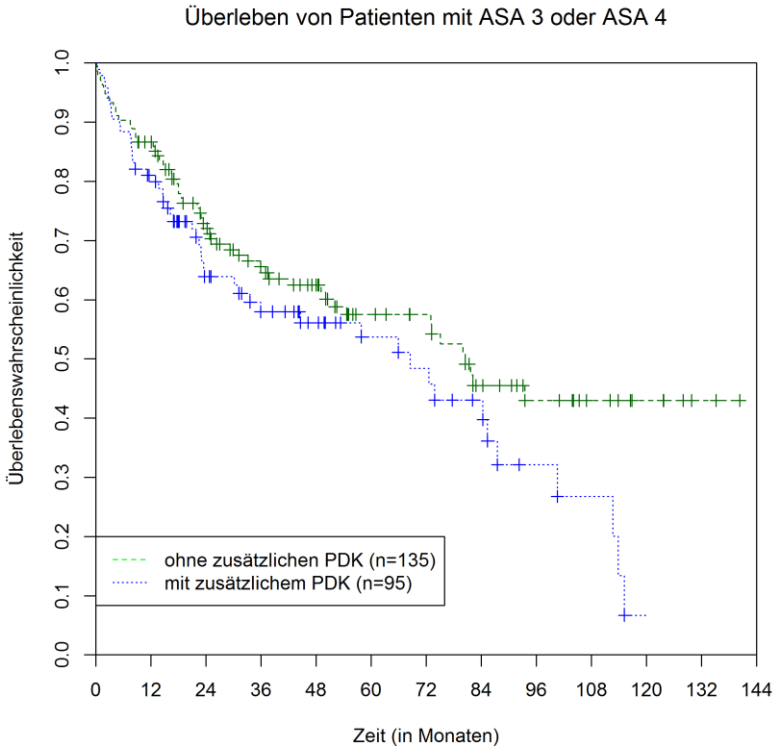

Abbildung 7. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit ASA 3 oder ASA 4, nach mit/ohne PDA getrennt.

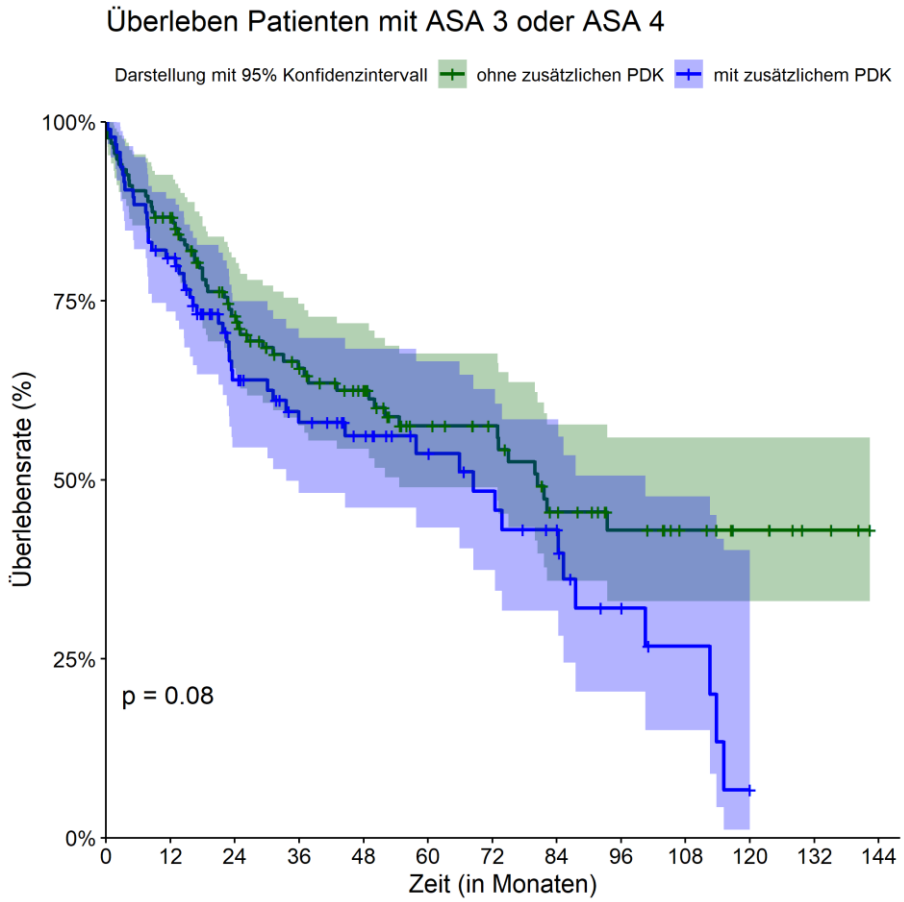

Abbildung 8. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) mit 95% Konfidenzintervall der Patienten mit ASA 3 oder ASA 4, nach mit/ohne PDA getrennt.

4.3.3 Subgruppen nach Staging

Zur Beurteilung des perioperativen Risikos als Folge der Grunderkrankung, wurde die Stichprobe anhand des Stagings [25,140] in vier Gruppen geteilt (Stadium I-IV). Die Kaplan-Meier Analysen dieser Subgruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede nach Log Rank Test zwischen den Haupt-Gruppen (mit/ohne PDA): Stadium I mit p=0,975 ist dargestellt in Abbildung 9, Stadium II mit p=0,617 in Abbildung 10, Stadium III mit p=0,927 in Abbildung 11 und Stadium IV mit p=0,562 in Abbildung 12.

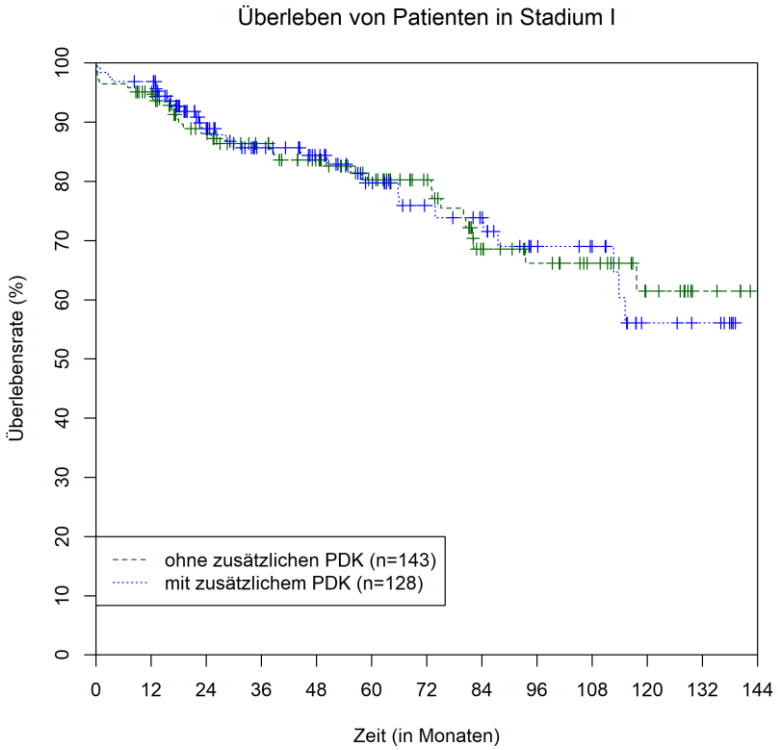

Abbildung 9. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium I, nach mit/ohne PDA getrennt.

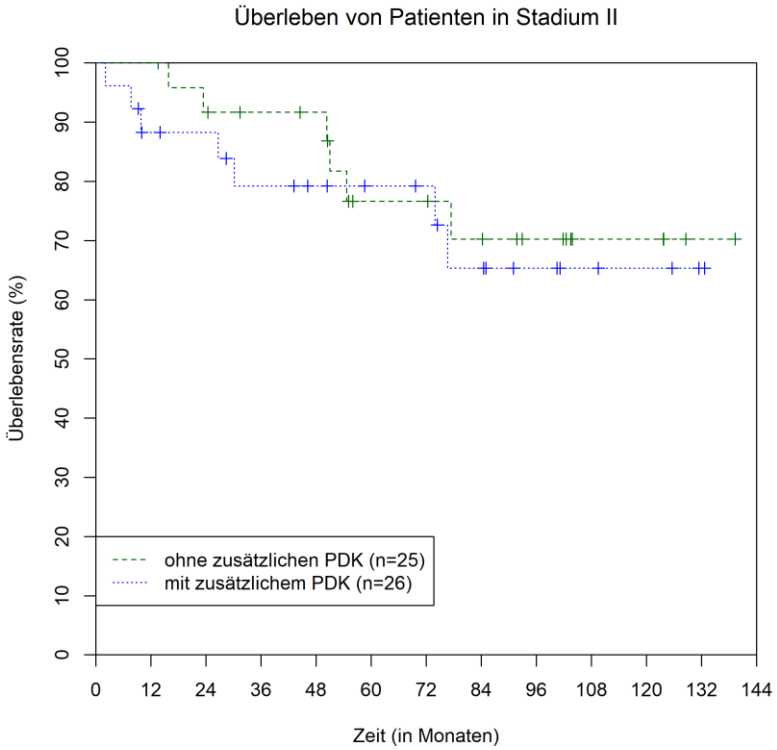

Abbildung 10. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium II, nach mit/ohne PDA getrennt.

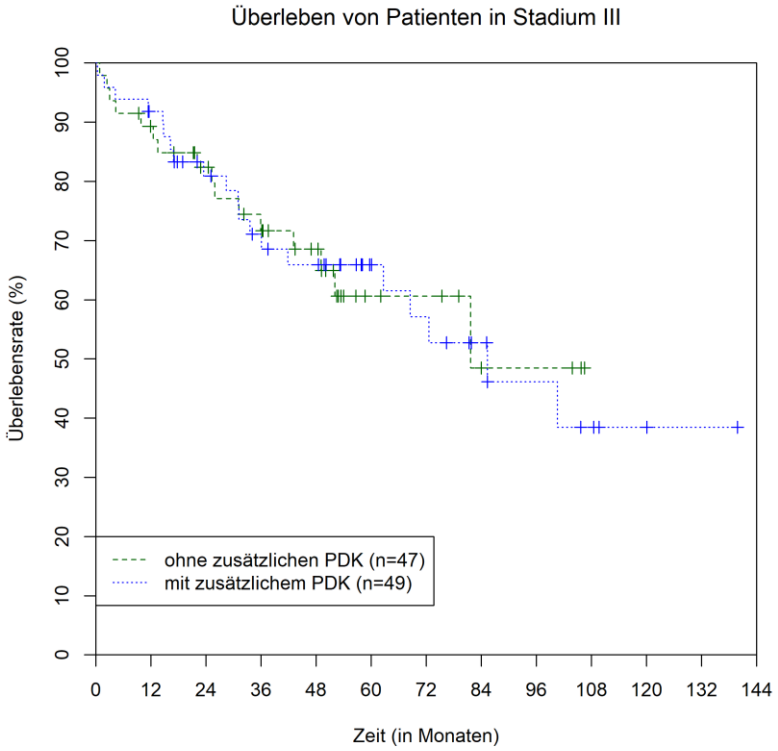

Abbildung 11. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium III, nach mit/ohne PDA getrennt.

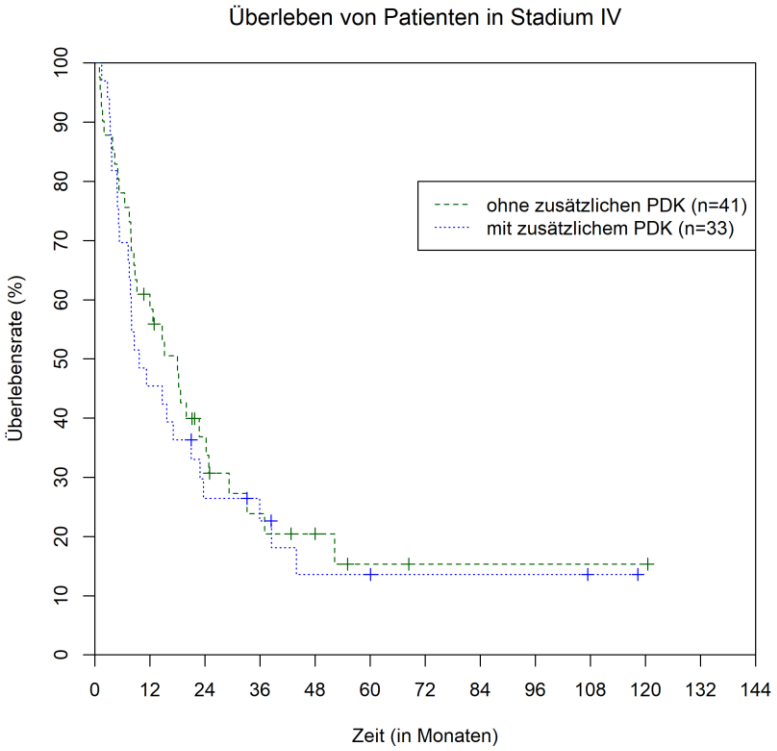

Abbildung 12. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium IV, nach mit/ohne PDA getrennt.

4.3.4 Subgruppen nach Metastasen-Status

Zur Beurteilung des perioperativen Risikos als Folge der Metastasierung des Karzinoms wurde die Stichprobe anhand des Metastasen-Status in 2 Gruppen geteilt (M0: keine Metastasen und M1: Metastasen vorhanden). Die Kaplan-Meier Analysen dieser Subgruppen, wie in Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt, zeigen große Unterschiede zwischen den Subgruppen: Die Überlebenszeit von Patienten mit Metastasen ist sehr viel geringer. Diesen Zusammenhang zeigt Abbildung 13 im Detail ohne Unterscheidung nach PDA (21 Datensätze ohne Angabe von Metastasenstatus). Patienten ohne Metastasen (M0) weisen ein 5-Jahres-Überleben von 74,8% ± 4,6% (95% Konfidenzintervall) auf, während es bei Patienten mit Metastasen (M1) 17,7% ± 9% sind. Innerhalb der Subgruppen gab es allerdings keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne zusätzliche PDA.

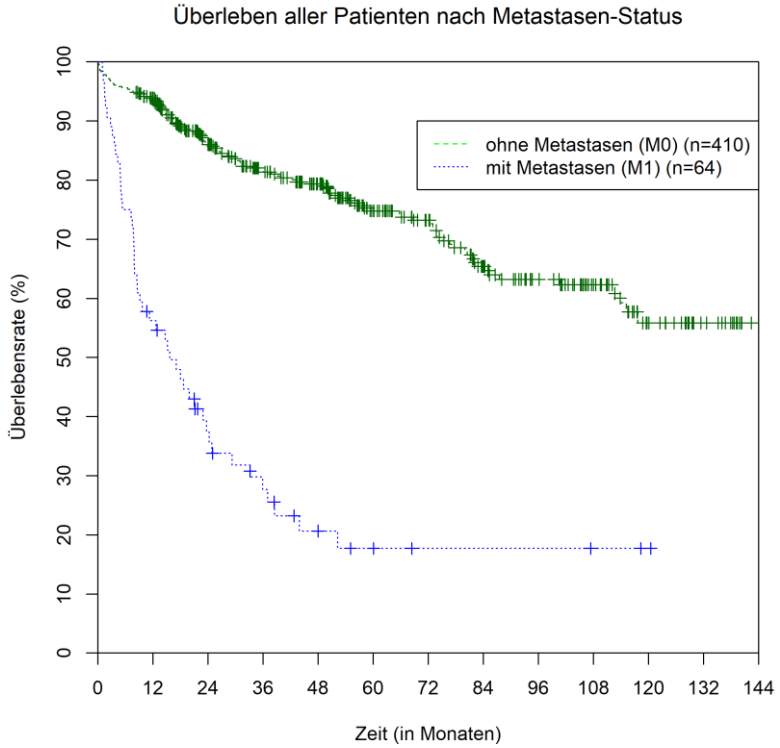

Abbildung 13. Überlebensdarstellung (Kaplan-Meier) von Patienten unterschieden nach Metastasenstatus (M0/M1).

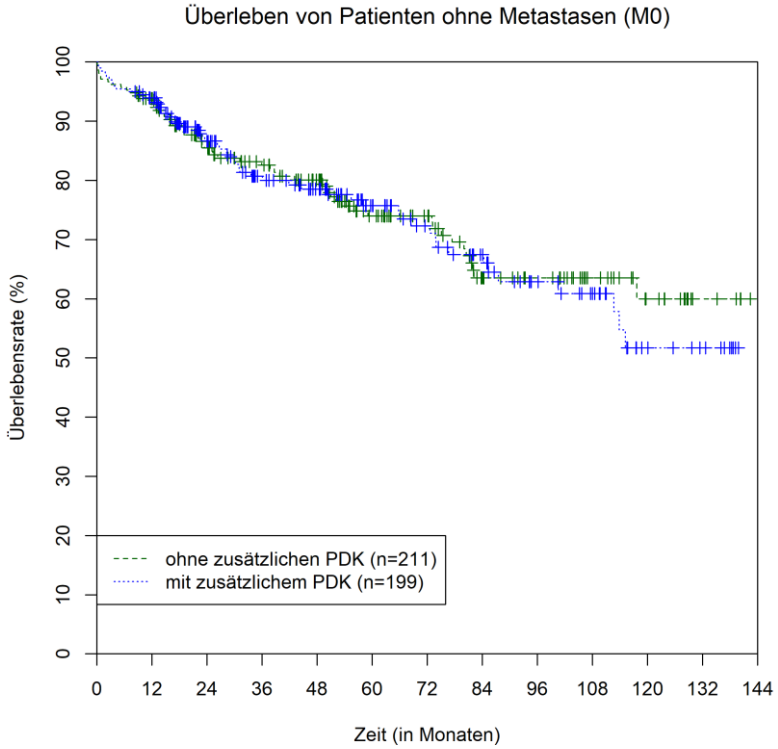

Abbildung 14. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten ohne Metastasen, nach mit/ohne PDA getrennt.

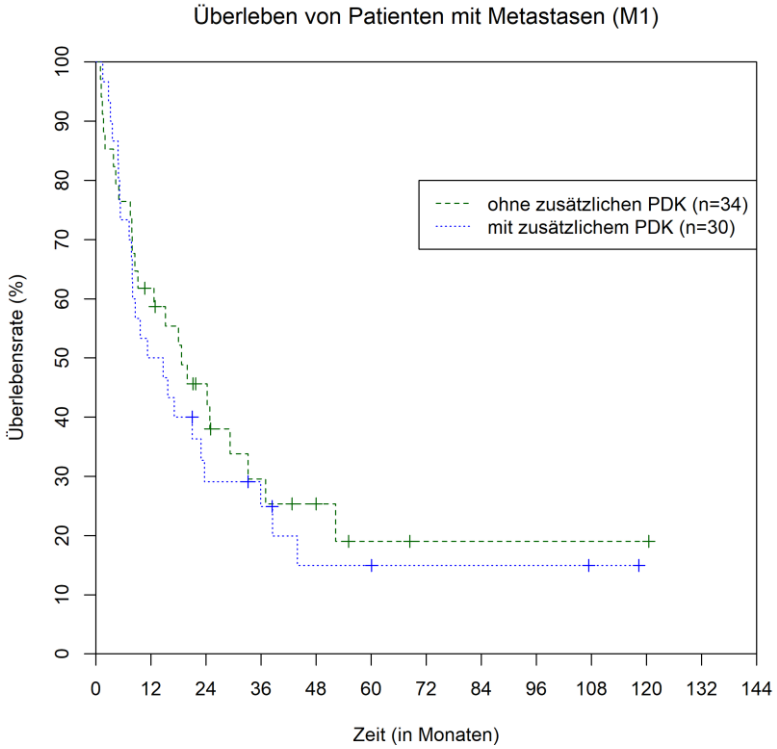

Abbildung 15. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit Metastasen, nach mit/ohne PDA getrennt.

4.4 Untersuchungsergebnisse

Die zu vergleichenden Hauptgruppen (mit oder ohne PDA) unterscheiden sich signifikant hinsichtlich Geschlecht und ASA-Klassifikation. Alle anderen untersuchten Einflussgrößen (klassifiziert oder metrisch) zeigen keine signifikanten Unterschiede und sind somit vergleichbar des im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse Möglichen.

Es zeigt sich kein messbarer Unterschied zwischen der Gruppe von Patienten, die bei der Operation eine PDA bekamen, gegenüber denen ohne PDA. Berechnet mit dem Cox-Regression-Test, unterscheiden sich die Überlebenszeiten nicht signifikant (p=0,810). Die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt viele Überschneidungen und kaum erkennbare Abstände der Graphen. Dies weist sowohl darauf hin, dass es insgesamt keinen Unterschied im absoluten Überleben gibt, als auch, dass kein Zeitfenster identifiziert werden kann, in dem ein Vorteil für Patienten mit PDA besteht. Dies wird noch offensichtlicher, wenn man das 95% Konfidenzintervall mit einträgt, wie in Abbildung 16 dargestellt. Bis auf einen sehr kleinen Bereich bei ca. 115 Monaten verlässt die Kurve für Patienten mit PDA nicht das Konfidenzintervall der Patienten ohne PDA. In diesem Bereich ist zudem das Überleben mit PDA kürzer als ohne. Daher ist praktisch ausgeschlossen, dass in den Daten ein Zeitbereich gefunden werden kann, in dem Patienten mit PDA einen Vorteil im Sinne eines signifikant längeren absoluten Überlebens haben.

Auch für die untersuchten Subgruppen nach ASA-Klassifikation, Staging und Metastasenstatus ist kein Unterschied zwischen der Gruppe mit PDA und der Gruppe ohne PDA festzustellen. Bei der Analyse der Subgruppe ASA III/IV fällt zwar graphisch ein Unterschied auf, der aber keinen signifikanten Unterschied darstellt. Somit konnten keine Untergruppen der Stichprobe identifiziert werden, für die ein Unterschied im absoluten Überleben zu erkennen ist.

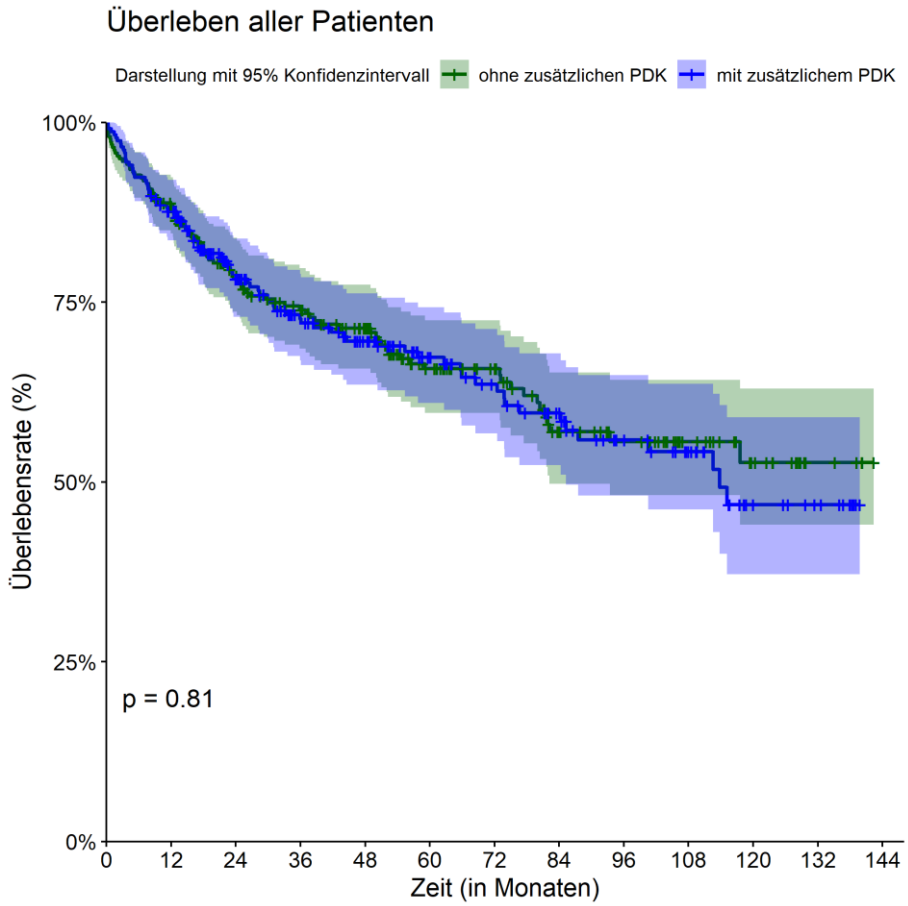

Abbildung 16. Überlebenszeitdarstellung mit 95% Konfidenzintervall (Kaplan-Meier) aller Patienten, nach mit/ohne PDA getrennt.

5 Diskussion

5.1 Bewertung der Methoden

5.1.1 Datenerfassung und -sammlung

In dieser Arbeit werden Methoden zur Gewinnung und Verknüpfung von Patientendaten über verschiedene Systeme (mit unterschiedlichen Einsatzgebieten) hinweg beschrieben. Der betrachtete Bereich der Krebstherapie und der Krebsforschung gilt immer noch als „data-poor“, zu deutsch etwa „datenarm“, da viele Informationen gar nicht, nicht digital, unstrukturiert oder unsystematisch erfasst werden [4]. Wie auch bei dieser Arbeit ist somit immer ein sehr hoher Anteil an Abstimmung und manueller Arbeit notwendig, der durch bessere IT-Lösungen vermeidbar wäre und effizientere Forschung ermöglichen würde [112]. Die hohe Quote an zuordenbaren Datensätzen (ca. 98%) und gute Auswertbarkeit zeigt jedoch, dass die Methode geeignet ist, Fragestellungen mit klinischer Relevanz aus Routinedaten und Registerdaten zu beantworten. Dieses Ergebnis konnte nur aufgrund der – im Vergleich – frühen Digitalisierung der Medizinischen Dokumentation sowohl in der Klinik für Anästhesiologie als auch dem Gießener Tumorregister erzielt werden. Ohne Investitionen in technische Infrastruktur, wie digitale Dokumentationslösungen und Schnittstellen zwischen Systemen, sind Studien dieser Art nur mit erheblich größerem Aufwand durchführbar. Die Erfassung von ca. 500 Patienten-Fällen inklusive aller ausgewerteten Parameter wäre bei papiergebundener Dokumentation durch einen Doktoranden nicht oder nur mit deutlich höherem Aufwand und schlechterer Datenqualität möglich gewesen. Auf der anderen Seite erfordert die Auswertung auf der Basis von Datenbanken von klinischen Informationssystemen sowohl erhebliche Kenntnisse und Erfahrungen im Umgang mit Datenbankmanagementsystemen (DBMS), den Dokumentations- und Kommunikationsstandards in der Medizin sowie den Prozessen bei der Datenerfassung. Die Prozesse, die nötig sind, um Daten verlässlich zu extrahieren und analysieren, sind aufwändig und lassen sich schwer automatisieren, besonders wenn verschiedene Software-Produkte bzw. deren Datenbanken ausgewertet werden sollen. Inhaltlich gleiche oder sehr ähnliche Fakten können sehr unterschiedlich in Datenmodellen abgebildet werden, so dass für jedes dieser Datenmodelle eine Analyse und Zuordnung nötig wird. Dieser Prozess des „schema matchings“ ist zeitaufwändig [45] und erfordert in besonderem Maße die oben genannte Expertise [43]. Versuche diesen Prozess mit Hilfe künstlicher Intelligenz zu automatisieren zeigen erste Erfolge, allerdings bleibt ein großer Teil übrig, der von Menschen zugeordnet werden muss. [19,66]. Auch im Bereich

medizinischer Daten finden solche Ansätze mit ähnlichen Erfolgsraten (ca. 70-75% richtiger Erkennung von benannten Datenpunkten) Verwendung [121]. Die Komplexität der Materie und die damit verbundene Ausbildungsdauer dürfte in den meisten Fällen weit größer sein als die Zeitersparnis, wenn man eine einzelne Studie betrachtet. Diesen Schritt in der Erstellung wissenschaftlicher Studien an Spezialisten zu vergeben, scheint trotz Teilautomatisierung sinnvoll, vor Allem um die inhaltliche Korrektheit der Daten und somit die Belastbarkeit der Analyse zu sichern. Im Rahmen dieser Arbeit sind fast alle der genannten Schritte in Personalunion durch den Doktoranden durchgeführt oder nach Vorarbeiten übernommen worden. Dadurch konnte ein breiter Überblick über die Prozesse, Dokumentationswege und -arten gewonnen und Datenpunkte verlässlich miteinander verbunden werden. Allerdings sind mögliche weitere Analysen, wie z.B. nach exakter Menge und Art der periduralen oder intravenösen Medikamente, nicht durchgeführt worden. Diese hätten erfordert, dass weitere Daten aus den Systemen extrahiert, zugeordnet, bereinigt und analysiert werden. Ein direkter Zugriff auf die Daten und Systeme wäre dazu unerlässlich gewesen und war im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich. Dies ist unter anderem darin begründet, dass seit ca. 2014 keiner der beteiligten Wissenschaftler mehr in seiner Funktion am UKGM-GI tätig war.

Durch den beschriebenen Ansatz, Daten aus Dokumentationssystemen zu extrahieren, können Vorteile im Hinblick auf die Datenqualität genutzt werden. Da die Daten in IT-Systemen abgelegt sind, können sie einfach lokalisiert (im Sinne der „locatability“ [62]) und es kann auf sie zugegriffen werden („Accessibility“) [95]. Verfügbare Eingabehilfen in und Plausibilitätskontrollen der Software NarkoData können die Vollständigkeit der Daten erhöhen, sind aber keine Garantie für die Korrektheit der Daten [3].

Betrachtet man vor der Datenextraktion den Prozess, wie die Daten der Patienten das Tumorregister erreichen, findet sich ein großer Anteil Dateninterpretation und folgende Dateneingabe durch Menschen, die trotz Übertragung von Abrechnungsdaten nötig ist. So wie 80% der Meldenden in Rheinland-Pfalz und Niedersachen „Manuelle Melder“ an Krebsregister sind [133], ist auch die Übertragung aus der Behandlungsdokumentation in die Struktur des GTDS-Systems am UKGM-GI (im relevanten Zeitraum) eine manuelle Aufgabe gewesen. Die manuelle Übertragung von Daten aus der primären Dokumentation in ein spezialisiertes System zur Datenerfassung, wie hier das Tumorregister, ist eine bekannte Fehlerquelle. Bei dieser „source-to-database“ Übertragung sind Fehlerraten von 14,3 Fehler pro 10.000 Datenpunkte beschrieben [118]. Es ist daher davon auszugehen, dass auch in der für die Studie verwendeten Datenbasis Fehler existieren. Diese sind ohne erneuten Abgleich mit den primären Daten kaum zu identifizieren und stellen somit eine Limitation der Studie dar, die – über beschriebene Fehlerraten hinaus

– schwer zu quantifizieren ist. Eine weitere Limitation ist die notwendige Schätzung und Beurteilung der Behandler, wie beim intraoperativen Blutverlust, der in Kapitel 5.3 beleuchtet wird.

5.1.2 Studiendesign und Analysemethoden

Die Daten und Ergebnisse dieser Arbeit wurden mittels einer retrospektiven Kohortenstudie erfasst, zugeordnet und analysiert. Gegenüber prospektiven Studien gelten retrospektive Erhebungen als unterlegene Methode [1]. Aufgrund der Sorge um einen inhärenten Bias, der auch aufgrund der fehlenden Randomisierung und unbeabsichtigt vorhanden sein kann, wird dieses Design weniger für Behandlungsvergleiche eingesetzt [17]. Dennoch haben retrospektive Analysen große Vorteile: Sie sind kostengünstiger, schneller durchführbar und können meist größere Kollektive an Patienten einschließen [1,17]. Dadurch werden Studien, wie die vorliegende, überhaupt erst ermöglicht [17] oder zumindest stark begünstigt. Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die über 10 Jahre ca. 500 Patienten einschließt, wäre durch eine Person nicht durchführbar gewesen und hätte großer finanzieller Förderung bedurft.

Da im Rahmen der retrospektiven Erhebung kein Einfluss auf die Gruppenzuteilung genommen werden kann, ist eine gut vergleichbare Verteilung nicht zwingend gegeben. Die in dieser Studie vorhandene hohe Anzahl und Verteilung von 259 Patienten ohne PDA (52%) und 236 Patienten mit PDA (48%) vereinfachte die Analyse und war in ähnlichen Studien so nicht zu finden. So analysierten Yen et al. 580 Patienten ohne PDA (80%) und 145 Patienten mit PDA (20%) und nutzten eine Propensity-gewichtete Analysemethode[104], um daraus rechnerisch 725 mit 622 Fällen zu vergleichen [167]. Kovac et al. nutzten Daten von 203 Patienten ohne PDA (46%) und 235 mit PDA (54%) zwischen 1994 und 2008, also einer ähnlichen Verteilung, aber vier Jahren mehr Einschluss [54].

Der in dieser Studie verwendete Endpunkt ist das absolute postoperative Überleben der Patienten. Dieses betrachtet nur die Zeitdifferenz zwischen Operation und dem Sterbedatum des Patienten – soweit vorhanden. Somit sind keine Einflussfaktoren erfasst und berücksichtigt worden, die zum Tod der Patienten geführt haben. Es sind keine Rückschlüsse auf die Todesursachen der Patienten möglich und somit auch keine Berechnung einer krankheitsbezogenen Überlebenszeit. Weder tumorbezogene Morbidität noch Mortalität können abgeleitet werden.

Die Datenqualität im Sinne einer Vollständigkeit von Datenpunkten für definierte Endpunkte ist ein großer Vorteil von prospektiven Studien, da während der Datenerfassung fehlende Werte auffallen und nacherfasst werden können. In retrospektiven Daten,

gerade wenn sie wie in der vorliegenden Studie zu einem anderen Zweck erfasst wurden, fehlen oft Datenpunkte [147]. Zusätzlich ist bei Überlebensdaten immer zu berücksichtigen, dass das beobachtete Ereignis (hier der Tod eines Patienten) nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums vorliegt. Am Ende der Datenerhebung der ausgewerteten Studie in 2009 waren – im Sinne der Betroffenen glücklicherweise – viele Patienten noch nicht verstorben. Um diese Fälle für die Analyse zu erhalten, wurde die Kaplan-Meier-Analyse [169] mit der Möglichkeit für zensierte Ereignisse eingesetzt. Dennoch schwächt die hohe Zahl an Patienten, die mit unbekanntem Status und innerhalb von fünf Jahren nach Operation ausgeschieden sind (180 Patienten, 36%, 91 ohne PDA, 89 mit PDA), die Aussagekraft der Analyse. Denn die Stichprobe wird - wenn auch sukzessive durch die Kaplan-Meier Analyse – hierdurch kleiner. Diese Schwäche der Studie liegt vor allem im Studiendesign bezüglich des beobachteten Zeitraums (1998 – 2008) sowie dem Zeitpunkt der Datengewinnung bezüglich Überlebensstatus (13.10.2009) begründet. Für Patienten, die in den späten Jahren des Beobachtungszeitraums operiert wurden, war die Nachbeobachtung im Bezug zur Überlebensdauer zu kurz. Für die Auswertung der 5-Jahres-Überlebensrate (ca. 65%) wurden aus den OP-Jahren 2005 – 2008 (212 Patienten) de facto nur die bestätigten Todesereignisse und die zensierten Ereignisse ausgewertet. Die Beobachtung, dass ein Patient aus dieser Gruppe nach diesem Zeitraum lebend verbleibt, ist nicht möglich, da die längste beobachtbare postoperative Überlebenszeit für diese Gruppe 4,78 Jahre (1.1.2005 – 13.10.2009) beträgt. Analysiert man nur Patienten, die vor 2005 operiert wurden, findet sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p=0,30) zwischen den Gruppen mit und ohne PDA, wie in Abbildung 17 dargestellt. Vergleicht man die Kurvendarstellung (mit Abbildung 5), fällt als Unterschied auf, dass die Gruppe mit PDA eine (nicht signifikante, aber sichtbare) kürzere geschätzte Überlebenszeit aufweist. Dass sich Ergebnisse von Subgruppen zum Teil stark unterscheiden, ist nicht überraschend und kann auch anhand der anderen Subgruppenanalysen nach Staging oder ASA beobachtet werden (siehe Ergebnisse in Kapitel 4.3).

Die Auswahl des Studienzeitraums, wie auch in Abschnitt 1.1.4 beschrieben, orientierte sich an der Verfügbarkeit von digitalen und auswertbaren Daten ab dem Jahr 1998 und dem Zeitpunkt der geplanten Datenausleitung im Jahr 2009. Da das Studiendesign auch für andere Tumorentitäten mit erwartbar kürzerem mittleren postoperativen Überleben (z.B. Karzinome der Lunge in hohem Stadium mit 5-Jahres-Überlebensraten von 6,6 % [159]) konzipiert wurde, war der Einschluss bis inklusive 2008 sinnvoll. Die Konzentration auf Nierentumore liegt in der Häufigkeit der Eingriffe am UKGM-GI und ebenfalls der Verfügbarkeit von Daten im Tumorregister begründet. Zusätzlich wurden diese

Eingriffe häufig mit PDA durchgeführt, wie die Ergebnisse bestätigen. Da zum Zeitpunkt der Studie noch keine Ergebnisse zu Nierentumoren, im Speziellen auch nicht dem Nierenzellkarzinom, im Zusammenhang mit periduraler Anästhesie publiziert waren, ergab sich hier die Chance, beschriebene Ergebnisse positiver Effekte der PDA auf neue Tumorentitäten zu übertragen.

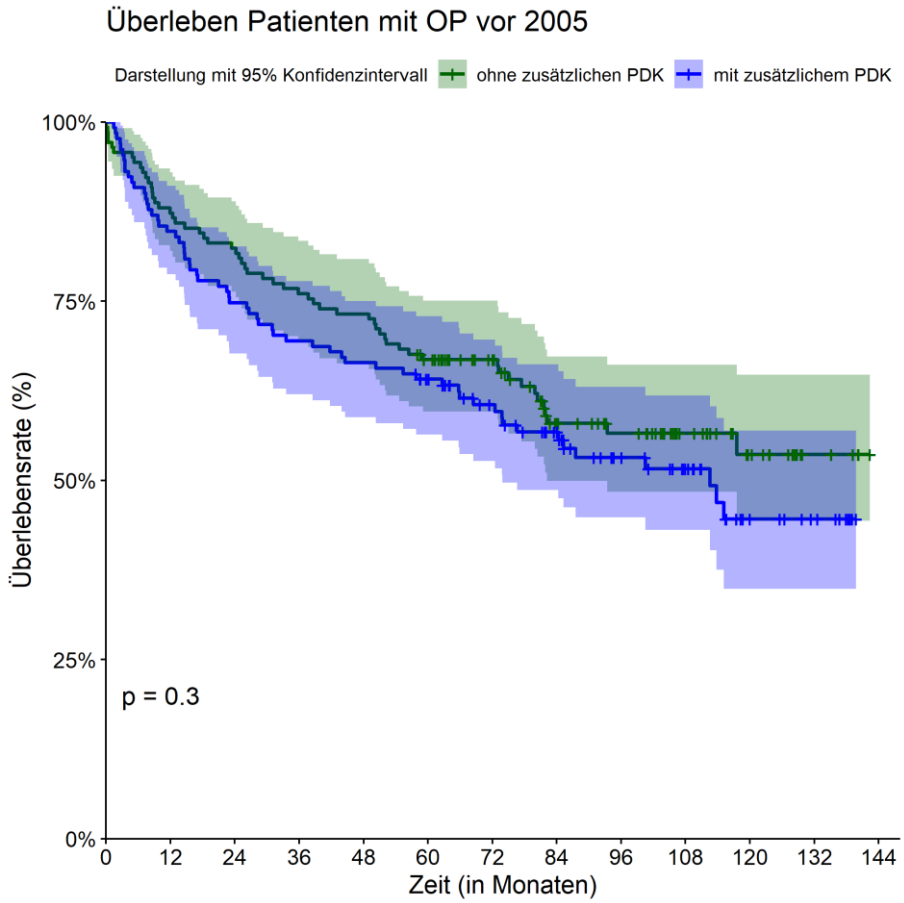

Abbildung 17. Überleben von Patienten mit Operation vor 2005, nach mit und ohne PDA getrennt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die in den deskriptiven Ergebnissen gezeigten Verteilungen hinsichtlich Geschlecht liegen im Bereich von in der Literatur beschriebenen Werten. So geht die Geschlechterverteilung von 50% mehr Männern im Lehrbuch von Jäger et al. [82], über 70% mehr im Bericht des RKI [13] und 90% mehr Männern bei Kovac et al. [54] bis hin zu 122,5% mehr Männern bei Yen et al. [167] in deren Studien. Für alle betrachteten Patienten zeigen die Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.1.2.1) 305 (61,6%) Männer gegenüber 190 (38,4%) Frauen und somit 60% mehr Männer. Auch die Gruppe mit PDA liegt mit 157 (66,5%) Männern gegenüber 79 (33,5%) Frauen und somit 98% mehr Männern in der Mitte des Bereichs. Auffällig ist die Verteilung in der Gruppe ohne PDA mit 148 (57,1%) Männern gegenüber 111 (42,9%) Frauen und somit nur 33% mehr Männern, die sowohl unterhalb des Bereichs in der Literatur liegt, als auch einen statistisch signifikanten Unterschied zur Gruppe mit PDA darstellt. Geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf Schmerztherapie und Analgesie sind beschrieben[11,30] und wurden auch für peridurale, postoperative Anästhesie untersucht [138]. Hinweise auf mögliche Gründe für eine verminderte Quote an PDA bei Männern, wie durch das gefundene Ergebnis impliziert, finden sich aber nicht. Da in der vorliegenden Studie die Entscheidungsfindung für oder gegen eine PDA nicht nachvollziehbar ist, lässt sich nur vermuten, dass eine oder mehrere der in Abschnitt 1.1.3 beschriebenen Kontraindikationen, beispielsweise fehlende Einwilligung des Patienten oder Gerinnungsstörungen, Gründe dafür sein könnten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Nierenzellkarzinom wird mit 34% (1954), 62% (1996) [91] und 76% (2009-2015) [123] unterschiedlich, aber deutlich erkennbar mit der Zeit steigend angegeben. Der Beobachtungszeitraum 1998 – 2008 liegt zwischen den berichteten Zeitintervallen von 1996 und 2009-2015. Das in dieser Studie gezeigte Ergebnis von rund 65% 5-Jahres-Überleben, 65,8% ± 6,4% ohne PDA und 67,3% ± 6,6% mit PDA, liegt ebenfalls zwischen den berichteten Werten von 62% und 76%. Der in der Literatur beschriebene Altersgipfel zwischen 60 und 80 Jahren lässt sich ebenfalls, wie Geschlechtsverteilung und 5-Jahres-Überleben, in den hier gezeigten Daten (siehe Abbildung 3) bestätigen [68]. Es scheint daher plausibel von einer – im Rahmen der Möglichkeiten einer retrospektiven Erfassung und für diese Variablen – repräsentativen Stichprobe auszugeben. Es gibt keine Hinweise für eine Konzentration auf eine Subgruppe von Patienten, z.B. auf besonders komplexe Fälle, wie es in einer Universitätsklinik vermutet werden könnte [98].

Im Hinblick auf die Begleittherapien, wie Chemotherapie und Bestrahlung, sind die ausgewerteten Daten unvollständig. Es gibt jeweils eine Information über die Anzahl der Bestrahlungen in den Daten des Tumorregisters, ohne Angabe welche Körperregion

oder mit welcher Dosis bestrahlt wurde. Mit jeweils 16 Patienten pro Hauptgruppe (siehe Tabelle 6, Kategorien eins und zwei addiert) sind wenige Patienten bestrahlt worden (6,5%). Wie in Abschnitt 1.1.2 dargestellt, sind diese Behandlungen aus heutiger Sicht nicht mehr indiziert. Über Durchführung und Art einer Chemotherapie liegen keine Daten vor. Auch diese spielt in der heutigen, leitliniengerechten Therapie (siehe ebenfalls Abschnitt 1.1.2) keine Rolle mehr [97]. Die heute verfügbaren Therapien, wie Checkpointinhibitoren oder Targettherapeutika, gewinnen an Bedeutung und werden zunehmend eingesetzt [97]. Bestätigen sich erste Ergebnisse bei Patienten mit Rezidiv, die fast 10% erhöhtes krankheitsfreies Überleben nach 24 Monaten versprechen [34], ist davon auszugehen, dass große Verbesserungen im Überleben vor allem durch neue adjuvante Therapien erreicht werden können.

Die durchgeführte Studie hatte zum Ziel, den Zusammenhang zwischen dem Anästhesieverfahren PDA und dem postoperativen Überleben nach Nephrektomie zu analysieren. Die Daten und Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse und -kurven zeigen klar, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit PDA und der Gruppe ohne gibt. Die Kurven der Kaplan-Meier-Schätzer überschneiden sich mehrfach, was die Ähnlichkeit hinsichtlich der Zielgröße absolutes Überleben weiter unterstreicht. Somit ist die Hauptfragestellung, ob Patienten mit einer PDA einen Vorteil hinsichtlich postoperativer Überlebenszeit haben, zu verneinen. Denn es ist anhand der Ergebnisse festzustellen, dass es keinen messbaren Überlebensvorteil für einen Patienten bringt, wenn er oder sie während der Tumor-Resektion über einen Periduralkatheter mit Analgetika versorgt wird. In großen Teilen des betrachteten Überlebenszeitraums lässt sich sogar kaum ein Unterschied messen oder ersehen. Die statistischen Tests bestätigen diese Beobachtungen, denn die Signifikanzwerte sind hoch, damit die Wahrscheinlichkeit für zufällige Unterschiede ebenfalls hoch und die Gleichheit der Ergebnisse sehr wahrscheinlich. Die Anästhesieverfahren sind also gleichwertig hinsichtlich der Überlebenszeit der beobachteten Patienten. Dies gilt für den gesamten Beobachtungszeitraum und für alle ausgewerteten Subgruppen. Weder für ASA, Staging oder Metastasen-Status zeigte sich in einer Subgruppe ein signifikanter oder graphisch sichtbarer Unterschied (mit einer Ausnahme) zwischen Patienten mit zusätzlicher PDA und denen ohne PDA. Die Ausnahme ist die Darstellung der Subgruppe nach ASA-Klassifikation mit hohem perioperativem Risiko (ASA III / IV). Hierbei fällt in Abbildung 7 auf, dass die geschätzte Überlebensdauer der Patienten mit PDA fast durchgängig unter der von Patienten ohne PDA liegt. Durch die kleine Fallzahl sind aber die 95%-Konfidenzintervalle entsprechend groß und überlappen sich vollständig, wie zur Verdeutlichung in Abbildung 8 dargestellt ist.

Es stellt sich die Frage, warum kein Effekt der PDA in den Ergebnissen zu sehen ist. Einerseits ist relativ wahrscheinlich, dass Patienten mit Nierenzellkarzinomen aufgrund der Eigenschaften dieser Erkrankung, letztlich auch des Tumors, nicht profitieren. Wie in Kapitel 5.4 beschrieben, scheint es mehrere Tumor-Entitäten zu geben, auf die dies zutrifft – beispielsweise Karzinome der Harnblase. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass der untersuchte Endpunkt, das absolute (Langzeit-)Überleben der Patienten, einen durchaus vorhandenen Effekt nicht anzeigen kann. Bei einem Erkrankungsgipfel zwischen 60 und 80 Jahren und einer 10-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% lässt sich vermuten, dass auch andere Todesursachen in Frage kommen. In 2008 bis 2010 war die durchschnittliche Lebenserwartung eines 65-jährigen Mannes in Deutschland ca. 17,2 Jahre, einer 65-jährigen Frau ca. 20,5 Jahre [143]. Man kann also davon ausgehen, dass Sterbefälle aufgrund anderer Ursachen eventuell vorhandene Effekte der Behandlung überdecken. Gleichzeitig ist die Überlebensrate nach 10 Jahren (ca. 50%) im Vergleich mit anderen Tumor-Entitäten relativ hoch und somit die krankheitsbezogene Mortalität eher als niedrig einzuschätzen.

Weiterhin kann eine Ursache für fehlende Unterschiede in den Ergebnissen darin begründet liegen, dass die Reduktion von Opioiden und Allgemeinanästhetika durch den Einsatz der PDA nicht ausreichend groß ausgefallen ist. Wie in Abschnitt 1.1.3 beschrieben, können diese Substanzen eine Immunsuppression[14,16,63,80,166] und in der Folge somit eine Tumorprogression auslösen [87,105]. Ist eine suffiziente Analgesie durch die PDA gegeben, werden weniger andere Analgetika, vor allem Opioide, benötigt und die Dosis kann reduziert werden. Von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgehend, sollten dadurch auch die negativen Effekte bezüglich Tumorprogression reduziert werden. Geht man von einer Schwellenwert-Wirkungs-Beziehung aus, könnte der kritische Schwellenwert für negative Auswirkungen unterschritten werden. Die Dosis an Analgetika und Anästhetika wurde in dieser Studie nicht untersucht, es können daher keine verlässlichen Aussagen zu deren Reduktion in der Gruppe mit PDA getroffen werden. Jedoch ist anzunehmen, dass eine Reduktion stattgefunden hat, da der Bedarf an Analgetika anhand klinischer oder daraus berechneter Parameter abgeleitet wird [161] und erwartbar geringer ist. Dass daraus kein messbarer Effekt resultierte, könnte bedeuten, dass die Reduktion einen Effekt hatte, der zu klein war um messbare Ergebnisse (im Sinne des absoluten Überlebens) zu produzieren. Oder die Reduktion hat die Dosis nicht unter einen Schwellenwert gebracht und folglich war praktisch kein Effekt vorhanden. Effekte von Analgetika und Allgemeinanästhetika wurden in den beiden publizierten Studien zum Nierenzellkarzinom [54,167] zwar ebenfalls diskutiert, aber nicht untersucht. Kovac et al. beschreiben,

dass die vorliegenden Daten nicht ausreichend vollständig vorlagen und dies als Schwäche im Sinne eines möglichen Confounders zu werten ist [54]. Dies trifft auf die hier präsentierte Studie in gleicher Weise zu.

Neben der indirekten Wirkung der PDA über Reduktion anderer Substanzen, sind auch direktere Wirkungen der Periduralanästhesie zu beachten. Wie in Abschnitt 1.1.4 dargestellt, ruft eine chirurgische Intervention eine neuroendokrine, metabolische, immunologische und hämatologische Reaktion hervor [7,42,81]. Diese operative (oder chirurgische) Stressreaktion zu blockieren und konsekutive Organschäden zu vermeiden, wird als wichtigstes Argument für eine thorakale Periduralanästhesie betrachtet [26]. Diese Wirkung der tPDA konnte für einen großen urologischen Eingriff (hier radikale Cystektomie) bereits gezeigt werden [27], auch wenn eine offene Nephrektomie kaum vergleichbar ist. Entscheidend dabei ist die Analgesie im Bereich der Operation, der Zugangswege und der betroffenen Organe, hier vor allem der Niere. Sie liegt im kranialen Abdomen und Schmerzafferenzen enden an Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks auf den Segmenten Th10 – L1 [119] (anhand der Head-Zonen [72,128]). Offene, radikale Nephrektomien, wie diese Studie sie hauptsächlich betrachtet, wurden im Studienzeitraum (Publikation 2004) routinemäßig über einen Flanken- oder subkostalen Zugangsweg operiert [141]. Weitere mögliche sind der anteriore transperitoneale, der laterale suprakostale retroperitoneale und der thorakoabdominelle Zugangsweg [6]. Die genaue verwendete Operationstechnik, inklusive Schnittführung und daraus folgende Lagerung des Patienten, wurden in der Datenerhebung nicht erfasst. Es ist anzunehmen, dass die Schnittführung in jedem Fall tiefer als Dermatom Th6 (Höhe Xyphoid) ist, Dermatom Th9 (Rippenbogen) berührt und höher als Dermatom Th10 (Höhe Umbilicus) verläuft [51,144]. Die häufigste Punktionshöhe in der vorliegenden Studie ist mit 44% der ausgewerteten PDAs L3/4. Die Ausbreitung der Periduralanästhesie hängt entscheidend vom injizierten Volumen des Lokalanästhetikums ab [144]. Mit zunehmendem Volumen steigt die Ausbreitung und damit erreichte Anästhesiehöhe nach kranial, ca. 1,5ml pro Segment je nach Alter und Konstitution des Patienten [144]. In vorliegender Studie erfolgte bei 75% aller PDAs eine lumbale Punktion (L1/2 – L4/5). Nimmt man den operativen Zugangsweg auf Höhe Th9 an, ist eine suffiziente Analgesie somit fraglich. Denn ausschlaggebend für den Nutzen einer Periduralanästhesie ist die Wahl der Punktionshöhe [26], auch für die Hämodynamik. Durch die Sympathikolyse im Wirkungsbereich der PDA kommt es zu einer Symphathkusaktivierung in anderen Bereichen, die zu Hypotension und Bradykardie führen können [26]. Um bei lumbaler PDA und entsprechend großer Ausdehnung die Analgesiehöhe Th9 zu erreichen, sind größere Bereiche des Sympathikus blockiert, die unteren Extre-

mitäten vollständig [26]. Somit sind hämodynamische Reaktionen häufiger und ausgeprägter zu erwarten und umfassen neben Hypotension auch Störungen der myokardialen Wandbeweglichkeit [26]. Diese Reaktionen und Effekte können durch eine thorakale PDK-Anlage vermieden oder reduziert werden. Aus heutiger Sicht ist somit eine tPDA für die Nephrektomie oder Nierenteilresektion einer lPDA vorzuziehen. Im Studienzeitraum der vorliegenden Studie wurden nur 25% der PDAs thorakal angelegt, eine Tendenz zu mehr tPDA ist in Tabelle 8 ab 2005 erkennbar. Die überwiegend lumbale Anlage kann demnach eine Ursache für einen fehlenden Effekt darstellen. Die durchgeführten thorakalen Anlagen sind – aufgrund der Behandlung in oder nach 2005 – nur mit geringer Aussagekraft in die Statistik eingegangen, da die postoperative Beobachtungszeit relativ gering war und somit alle mit Überlebenszeit unter fünf Jahren und überwiegend Status „lebend“ gewertet wurden (siehe dazu Abschnitt 5.1.2). Somit ist eine differenzierte Aussage zu thorakaler Periduralanästhesie bei Nephrektomie auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Ein weiterer Grund für die Unterschiede in den Studien könnte in der krankheitsbedingten Prognose der Patienten liegen. Ausgehend von der These, dass eine PDA die Überlebenszeit nur für einen begrenzten Zeitraum verlängern kann, wären Effekte auf das Langzeitüberleben der Patienten bei guter Prognose kaum messbar. Patienten mit Nierentumoren (und speziell Nierenzellkarzinomen) haben eine relativ gute Prognose (5-Jahres-Überleben: 70 – 80%) [9]. Die in dieser Studie gefundenen Überlebenszeiten spiegeln diese relativ gute Prognose wieder (5-Jahres-Überleben: 65%). So könnte erklärt werden, warum die Studie keinen Effekt zeigte, selbst wenn er vorhanden wäre. Allerdings deuten die Ergebnisse der Subgruppen in Stadium III und IV mit deutlich schlechterer Prognose und kürzerem Überleben auch nicht auf einen positiven Effekt der PDA hin. Dieser müsste aufgrund der kürzeren beobachteten Überlebenszeit in dieser Subgruppe sichtbar werden, so er denn vorhanden ist und sich auch auf diese Patientengruppen auswirkt. Ein Einfluss der zusätzlichen PDA kann somit zumindest für Patienten in den Stadien I und II nicht ausgeschlossen werden, da er überlagert sein könnte. Ebenso trägt die kurze Nachbeobachtungszeit für Fälle ab 2005 dazu bei, dass mögliche vorhandene Effekte nicht adäquat von den Daten erfasst wurden, wie in Kapitel 5.3 dargestellt.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Die Auswertung von retrospektiven Daten ist einer prospektiven Studie vor allem hinsichtlich der Kontrolle von Umgebungsvariablen und Einflussfaktoren immer unterlegen. Das gilt insbesondere auch für mögliche statistische Confounder. So hätte zum Beispiel

eine Umstellung des Operationsverfahrens oder der Standard-Vorgehensweise in der Anlange eines Periduralkatheters im Beobachtungszeitraum eine starke Veränderung im Überleben der untersuchten Patienten und des Endpunktes verursachen können. Nach den vorliegenden Informationen zur Standard-Therapie (siehe Abschnitt 1.1.2) ist das nicht der Fall und auch für die Praxis der Periduralanästhesie (siehe Abschnitt 1.1.3) sind keine Änderungen im Standard-Vorgehen beschrieben. Dennoch ist eine Änderung möglich, wurde aber von den ausgewerteten Datenpunkten nicht erfasst.

Der gewählte Endpunkt, das absolute Überleben der Patienten, ermöglichte das Studiendesign der retrospektiven Analyse auf Basis von Daten des Krebsregisters. Die Verfügbarkeit von Daten ist immer ein wichtiger Faktor. Es ist unwahrscheinlich, dass eine so große Stichprobe (fast 500 Fälle) mit Anschreiben und Selbstauskunft der Patienten möglich gewesen wäre. Insofern ist der Endpunkt einerseits als Stärke der Studie zu betrachten. Andererseits ist er nicht geeignet, kurz- und mittelfristige Effekte der Therapie – speziell bei der relativ hohen krankheitsbezogenen Lebenserwartung der Patienten – aufzuzeigen. Daher ist der Endpunkt im Sinne der Interpretation und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse als Schwäche anzusehen.

Gründe für eine Entscheidung für oder gegen eine PDA wurden im Rahmen der Primärdokumentation nicht oder nicht strukturiert erfasst. Somit ist nicht bekannt, ob und welche absoluten oder relativen Kontraindikationen für PDA vorhanden waren und die Entscheidung geleitet haben könnten. Ebenfalls ist nicht erfasst bzw. ausgewertet worden, wenn die Anlage eines Periduralkatheters zwar geplant, aber schlussendlich nicht erfolgreich war. Nach dem Intention-To-Treat Prinzip [114] hätten solche Fälle gesondert ausgewertet werden können. Eine detaillierte Analyse dazu, wie ein Patient einer Hauptgruppe zugeordnet wurde (wenn auch unwissentlich), ist demnach nicht möglich und dieser Umstand als Schwäche der Studie anzusehen.

Die erwartbare Qualität der analysierten Daten ist je nach Datenpunkt sehr unterschiedlich: So wird beispielsweise der intraoperative Blutverlust in der Regel durch den Anästhesisten geschätzt, entweder in einzelnen Mengen zu verschiedenen Zeitpunkten oder am Ende der Operation kumulativ. Dabei kann beispielsweise die Menge an abgesaugter Flüssigkeit aus dem Operationsgebiet und der Zustand verwendeter Bauchtücher einen Anhalt geben. Blutmengen visuell abzuschätzen ist aber fehlerbehaftet, eine Überschätzung bis zu 540% beschrieben [168]. Eine systematische und exakte Bilanz von dem Operationsgebiet zugeführten und entnommenen Flüssigkeiten, aus der eine exaktere Blutverlustmenge zu errechnen wäre, ließ sich nach verfügbarer Dokumentation nicht erstellen. Die Aussagekraft der analysierten Werte für Blutverlust ist somit eingeschränkt. Die Schätzung von Blutverlust ist auch in der Literatur als schwer

reproduzierbar beschrieben [23], Ansätze zur formelbasierten – auch prädiktiven – Schätzung scheinen aber vielversprechend [22]. Ein besseres Surrogat zur Messung des Effekts von Blutverlust auf den Patienten könnten Transfusionstrigger [10], wie Anämie gemessen an der Hämoglobin Konzentration, sein. Aber auch diese wurden in dieser Studie nicht erhoben.

5.3.1 Grundgesamtheit der eingeschlossenen Patienten.

Wie in Kapitel 5.2 dargestellt, erscheint der hohe Anteil an männlichen Patienten in Anbetracht der Literatur-Angaben zur Inzidenz schlüssig, da mehr Männer betroffen sind als Frauen. Die große Gruppe ohne Fern-Metastasen (TNM-Einteilung: M0) spricht entweder für eine gute Früherkennung der Krankheit (z.B. durch Ultraschalluntersuchung auch aus anderer Indikation) oder eine sehr langsame Metastasierung. Beide Faktoren erscheinen plausibel, da die Niere einer Ultraschall-Untersuchung gut zugänglich ist und die Prognose eines Nierenzellkarzinoms (zumindest im Vergleich z.B. mit kolorektalen oder Lungenkarzinomen) relativ gut ist. Ähnliches gilt für die Staging-Verteilung der betrachteten Patienten. Die hohe Anzahl Patienten in Stadium I spricht nicht für einen Selektions-Bias in Richtung komplexer Fälle, wie er in einem spezialisierten Zentrum eventuell zu erwarten gewesen wäre (siehe Kapitel 5.2). Insgesamt spricht vieles dafür, dass die Stichprobe bezüglich der Variablen Geschlecht, Alter und 5-Jahres-Überleben ein realistisches Abbild der Grundgesamtheit aller Patienten mit Nierenkarzinomen darstellt, soweit das im Rahmen einer retrospektiven Auswertung möglich und auswertbar ist.

5.3.2 Intraoperative und postoperative Verwendung des PDKs

Es wurde nicht gesondert untersucht, ob und wann ein angelegter Katheter intraoperativ zur Schmerztherapie genutzt wurde. Eine Anlage ausschließlich zur postoperativen Schmerztherapie ist zwar als Ausnahme anzusehen, allerdings nicht auszuschließen. Auch die tatsächliche Verwendung des PDKs im Rahmen von postoperativen Therapien, etwa zur Analgesie bei Mobilisierung der Patienten [57], ist nicht erfasst und nicht analysiert worden. Unzureichende postoperative Schmerztherapie ist immer noch häufig, mit erheblichen Komplikationen assoziiert und ein Zusammenhang mit Tumorrezidiven wird diskutiert [29,125]. Daher ist ihr Einfluss auch auf das Überleben von Patienten plausibel und postoperative Schmerztherapie als unkontrollierter Einflussfaktor zu werten – eine Schwäche der Studie.

5.3.3 Erfolg oder Effektivität der Periduralanästhesie als Einflussfaktor

Die Anlage eines Periduralkatheters und der Einsatz einer Periduralanästhesie ist die zentrale untersuchte Intervention in dieser Arbeit. Hierbei wurde aber nur ausgewertet,

ob eine PDA stattgefunden hat (siehe auch Abschnitt 5.3.2). Variablen für den Erfolg bzw. die Effektivität der PDA (effektive Schmerzlinderung, Sympathikotonus, Blutdruckveränderungen, postoperative Schmerzen etc.) waren in den Studiendaten nicht verfügbar, u.a. weil keine postoperativen Beobachtungen dazu im Narkoseprotokoll vorliegen. Auch die Einschätzung des anlegenden Arztes zum Erfolg der PDK-Anlage bzw. Nutzung lag in den auswertbaren Daten nicht vor, da sie im Rahmen dieser Arbeit im Datenschema der Quelldatenbank nicht zweifelsfrei identifiziert werden konnte. Vor dem Hintergrund der hohen publizierten Fehlerquoten bei PDA zwischen 13% und 47%[73,151], wie in Abschnitt 1.1.3 beschrieben, ist davon auszugehen, dass auch bei einem Teil der untersuchten Patienten keine oder eine nur unzureichende Wirkung der PDA vorlag. Dies ist somit ein Einflussfaktor, der im Rahmen der retrospektiven Auswertung nicht kontrolliert werden konnte. Von der Hypothese einer positiven Wirkung der PDA ausgehend, ist es also möglich, dass die Gruppe mit PDA kein besseres Outcome zeigte, weil nicht alle Patienten von den positiven Effekten der zusätzlichen PDA profitiert haben. Dies stellt eine Schwäche der Studie dar.

5.3.4 Unerwartete Beobachtungen

In der Subgruppe der Patienten mit hohem perioperativem Risiko (ASA-Einstufung 3 oder 4) zeigte sich bei Patienten, die mit PDA versorgt wurden, gegenüber denen ohne PDA eine etwas geringere Überlebenszeit. Durch die stark reduzierte Größe der Stichprobe ist dieses Ergebnis allerdings nicht signifikant und trägt wenig Aussagekraft. Zur Verdeutlichung wurde im Abschnitt 4.3.2 eine zusätzliche Abbildung mit 95%-Konfidenzintervallen eingefügt und dies kurz beschrieben.

5.4 Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Wie in der Einleitung (siehe Kapitel 1.1.4) beschrieben, ist die Datenlage bzgl. des Einflusses einer Periduralanästhesie auf das Langezeitüberleben von Tumorpatienten uneindeutig. Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie, die keinen Überlebensvorteil durch PDA zeigen, stehen im Widerspruch zu folgenden Veröffentlichungen zu diesem Thema:

Hier sind (in Kapitel 1.1.4 skizzierte) Studien bei Melanomen, offenen Prostatektomien und Kolonkarzinomen, sowie Kolorektalen Karzinomen zu nennen [21,35,76,137]. Ebenfalls bei radikalen Prostatektomien konnten Scavonetto et al. [135] einen Vorteil der zusätzlichen neuraxialen Analgesie (entweder spinale oder peridurale Anästhesie) zeigen. In ihrer retrospektive Studie mit 1642 Probanden mit neuraxialer Analgesie und gleich vielen Kontrollpatienten, war die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 90 Tagen zu versterben für die Kontrollgruppe 1,32-fach erhöht [135]. Der Endpunkt des 90-Tage-Überlebens ist sehr viel eher geeignet, auch kurzfristige Effekte der Operation bzw. der Anästhesie zu zeigen als das in dieser Arbeit analysierte Langzeitüberleben. Allerdings hätte ein 90-Tage-Überleben bei Nierenzellkarzinomen angesichts der guten Prognose wenig Aussagekraft.

Auch eine Metaanalyse von Chen et al. [32] aus 2013 kommt zu dem Schluss, dass PDA einen positiven Einfluss auf das absolute Überleben nach Tumorchirurgie (unabhängig von der Entität) hat, vor allem für Kolorektale Karzinome. Darin wurden zwar auch Studien betrachtet, die keinen oder einen negativen Effekt zeigten [93,101,156], kumuliert und gewichtet überwiegt aber der positive Effekt, anhand der Hazard Ratio unter eins, genauer 0,88 (0,64 – 1,22). Für Kolorektale Karzinome konnte dies ebenfalls in einer Metaanalyse aus Gießen in 2014 gezeigt werden [77], mit Hazard Ratio 0,81 (0,68 – 0,96) im Random Effects Model.

Schließlich konnten Kovac et al. [54] und Yen et al. [167] zeigen, dass eine PDA das absolute Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinomen verlängern kann. Yen et al. fanden dazu auch ein verlängertes rezidivfreies Überleben, während Kovac et al. keine Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens beobachteten. Beide Studien wurden – wie die vorliegende Studie – retrospektiv durchgeführt. Sie untersuchten verschiedene Zeiträume, Yen et al. zwischen 2011 und 2017, hingegen Kovac et al. 1994 bis 2008. Die Einstichhöhe für den PDK ist mit Th10 – L2 (Yen et al.) und nur thorakal (Kovac et al. angegeben und somit höher als in der Studie für diese Arbeit.

Diese Ergebnisse und Publikationen zeigen klar, dass ein Einfluss von lokaler oder periduraler Anästhesie auf das Überleben möglich ist. Im Speziellen die beiden Studien für das Nierenzellkarzinom deuten auf einen vorhanden Effekt der PDA auf das Überleben hin. Eine allgemeingültige Aussage zu Tumorchirurgie und PDA erscheint aber aufgrund der sehr unterschiedlichen Tumorentitäten (von Haut, Drüse, Niere, Leber oder Darm) schwer möglich. Große Unterschiede liegen zudem neben den untersuchten Entitäten auch in den Endpunkten. Bereits der Vergleich von krankheitsbezogenem Überleben mit absolutem Überleben ist ohne weitere Variablen zum allgemeinen Sterberisiko kaum erreichbar, der Vergleich mit einem krankheitsfreien Intervall praktisch unmöglich. Daher wird das absolute Überleben auch weiterhin als Gold Standard für Studien zu Krebserkrankungen gesehen [47].

Allerdings zeigen andere Studien ähnliche Ergebnisse wie die hier zugrundeliegende Studie. Auch sie konnten keinen positiven Effekt einer PDA auf das Überleben von Patienten mit malignen Tumoren nachweisen. So fanden Cummings et al. in einer großen retrospektiven Analyse mit 2745 Patienten keinen Überlebensvorteil oder längeres tumorfreies Intervall bei Patienten mit PDA nach einer Gastrektomie [38]. Die große Stichprobe wurde durch eine nationale Datenbank in den USA (SEER Program) ermöglicht. Sogar einen negativen Effekt einer PDA mit Sufentanil fanden Chipollini et al. bei Operationen aufgrund von Karzinomen der Blase [33]. In der Stichprobe eines Spezialzentrums (n = 439) waren sowohl rezidivfreies Intervall als auch tumorfreies Überleben schlechter für Patienten mit PDA.

Für Patienten mit Karzinomen der Lunge konnten Xu et al. in einer prospektiven Studie von Mai 2015 bis Nov 2017 ebenfalls keinen positiven Effekt der zusätzlichen PDA auf das Überleben zeigen [165]. Bei 400 Patienten (200 mit und 200 ohne PDA) zeigte sich nach Operationen an der Lunge kein signifikanter Unterschied hinsichtlich rezidivfreiem Intervall, absoluter oder krankheitsbezogener Überlebenszeit. Zwar konnten Okuda et al. eine abgeschwächte Immunreaktion bei Lungenoperationen mit PDA gegenüber Allgemeinanästhesie zeigen [122], diese scheint sich auf das Überleben der Patienten aber nicht signifikant auszuwirken. Jang et al. konnten eine partielle Korrelation des 5-Jahres-Überlebens mit einer spinalen oder periduralen Anästhesie bei transurethraler Blasenresektion gegenüber einer Allgemeinanästhesie feststellen [83]. Dieser Effekt zeigte sich aber erst nach Kompensation für alle anderen erhobenen Variablen. Bei einem direkten Vergleich der Gruppen mit und ohne PDA war aber kein signifikanter Effekt messbar (p=0,099 im Chi-Quadrat Test). Insgesamt konnten die verschiedenen Autoren, ebenso wie die vorliegende Studie, schließlich keinen Zusammenhang zeigen. Dass Tsui et al. [156] im Gegensatz zu Scavonetto et al. [135] keinen positiven

Effekt der PDA für Prostatektomien zeigen konnten und somit deren Ergebnisse nicht bestätigen konnten, bekräftigt die strittige Datenlage selbst bei gleicher Entität.

Auch beim Vergleich von kürzeren postoperativen Endpunkten zeigen sich nicht immer Effekte – ebenfalls im Gegensatz zu Scavonetto et al. [135]. So weisen die Ergebnisse der PAKMAN-Studie von Klotz et al. [89] aus 2020 ebenfalls keine Unterschiede zwischen intravenöser Schmerztherapie und epiduraler Schmerztherapie bei elektiver Pankreaduodenektomie auf. Weder in der 30-Tage-Mortalität noch in einem kombinierten Endpunkt zu postoperativen Komplikationen (wie Fisteln, Gastrointestinale Blutung, postoperativer Ileus) konnte ein Unterschied gezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sowohl für den Nachweis als auch für das Fehlen eines positiven Effekts der PDA auf das Überleben der Patienten Daten und fundierte Ergebnisse gibt. Die Ergebnisse vorhandener Metaanalysen deuten darauf hin, dass insgesamt von einem positiven Effekt auszugehen ist, wenn auch nicht bei allen Entitäten und Endpunkten. Betrachtet man einzelne Entitäten oder verwandte Gruppen, wie das Nierenzellkarzinom oder kolorektale Karzinome, überwiegen klar die Nachweise für einen Effekt. Es bleibt daher die Frage zu diskutieren, warum die vorliegende Studie dies nicht bestätigen konnte. In Kapitel 5.2 sind bereits mögliche Erklärungen, wie pathophysiologische und biochemische Veränderungen oder Schwächen der Studie (auch in Kapitel 5.3) diskutiert worden. Daher soll an dieser Stelle ein Aspekt nochmals beleuchtet werden, der in der vorliegenden Studie auffällig ist und in anderen Publikationen wenig diskutiert wurde:

Einen Überlebensvorteil, wie ihn Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom durch eine zusätzliche PDA bekommen [76] oder er für Nierenzellkarzinome bereits gezeigt wurde [54,167], konnte für die betrachteten Patienten dieser Studie nicht gezeigt werden. Ein Grund für den Unterschied könnte in der anatomischen Lage im Bezug zur Punktionshöhe der PDA liegen. Die Niere liegt weiter kranial im Abdomen und entsprechende Schmerzafferenzen enden an Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks auf den Segmenten Th10 – L1 [119] (anhand der Head-Zonen [72,128]) und somit etwas höher als bei Kolon, Sigma oder Rektum (Th11-L1). Je nach Ausbreitung der PDA nach kranial, ist hier ein Unterschied anzunehmen. Durch die mehrheitlich lumbale Anlage des PDKs in der Studie (75% lumbal, siehe Tabelle 8) ist anzunehmen, dass eine Analgesiehöhe von Th10 nicht oder nicht regelhaft erreicht wurde – Daten dazu wurden nicht ausgewertet. Neben anderen beschriebenen, direkten Vorteilen der thorakalen PDA, wie Verringerung der chirurgischen Stressreaktion und Organdurchblutung bzw. -funktion [55,56] (siehe Abschnitt 1.1.3 und Kapitel 5.2), wäre auch ein dadurch ausgelöster, mittelbarer

Effekt auf das Überleben möglich. In der Arbeit von Yen et al. [167] zu Nierenzellkarzinomen und PDA sind die Punktionshöhen der Periduralanästhesie nicht differenziert angegeben (nur insgesamt zwischen Th10/11 und L2/3),vor allem nicht prozentual lumbal vs. thorakal. Daher ist hierzu keine detaillierte Einordnung und Prüfung der Hypothese möglich. Kovac et al. [54] dagegen geben an, dass alle PDAs thorakal (zwischen Th7/8 und Th10/11) durchgeführt wurden. Dieser Unterschied könnte erklären, warum die vorliegende Studie keinen Effekt der PDA auf das absolute Überleben zeigen konnte, Kovac at al. aber einen Vorteil im 5-Jahres-Überleben von 74,0% (68,4% - 79,7%; 95%-Konfidenzintervall) mit PDA gegenüber 61,1% (54,5% - 67,7%; 95%-Konfidenzintervall) ohne PDA und ein 10-Jahres-Überleben von 57,6% (49,4% - 65,8%; 95%-Konfidenzintervall) gegenüber 46,4% (39,4% - 53,4%; 95%-Konfidenzintervall) publiziert haben. Diese Verbesserung im absoluten Überleben könnte in der Reduktion der Stressreaktion und ihre Folgen für Organfunktion und Immunreaktion (siehe auch Kapitel 5.2) begründet sein, auch wenn die Autoren diesen Zusammenhang aufgrund der fehlenden Unterschiede im krankheitsspezifischen Überleben nicht klar als solches interpretieren [54].

5.5 Bedeutung der Studie

Mit dieser Studie konnten wir KEINEN positiven Effekt von zusätzlicher periduraler Anästhesie für das Überleben des betrachteten Patienten-Kollektivs zeigen. Aufgrund der publizierte Ergebnisse ist aber von einem positiven Einfluss einer zusätzlichen PDA auf das Langzeitüberleben auszugehen, mit einigen Ausnahmen. Ein positiver Einfluss von thorakaler PDA auf das Überleben bei Nierenzellkarzinom scheint wahrscheinlich, wurde in einer anderen Studie gezeigt, in der vorliegenden aber zu wenig durchgeführt. In anderen Studien gefundene Einflüsse sollten an anderen Institutionen und bei anderen Tumorarten überprüft werden. Die Erfassung und Auswertung von Einflussgrößen, wie die Punktionshöhe des PDK, sollte hierbei besonders beachten werden, soweit im Rahmen retrospektiver Erfassung möglich. Eine klinische Handlungsempfehlung ist von diesem Studien-Ergebnis nicht ableitbar. Empfehlungen zur chirurgischen Therapie und Versorgung mit (thorakaler) PDA sind aus anderen, referenzierten Arbeiten ableitbar [26,56,97]. Dennoch zeigte unsere Studie auch keinen offensichtlichen negativen Effekt der Periduralanästhesie, so dass auch eine umgekehrte Empfehlung nicht gerechtfertigt wäre. Streng genommen war diese Frage aber nicht Gegenstand der Studie und ist somit nicht systematisch untersucht bzw. ausgewertet worden.

5.6 Unbeantwortete und neue Fragestellungen / Ausblick

Interessant ist die Frage, ob sich Tumorentitäten identifizieren lassen, die konsistent von einer Anästhesie-Intervention profitieren. Die in dieser Studie betrachteten Erkrankungen der Niere, wie das Nierenzellkarzinom, haben – was unserer Daten bestätigt haben – eine gute Prognose mit einer relativ langen Lebenserwartung. Möglich wäre, dass sich der Effekt der PDA hauptsächlich kurzzeitig auswirkt und somit vor allem bei Tumorarten mit schlechterer Prognose und kürzerer Lebenserwartung messbar und nachweisbar ist, wie beispielsweise dem Bronchialkarzinom.

Erste prospektive Untersuchungen zum Effekt der Periduralanästhesie in der Tumorchirurgie liegen mittlerweile vor. Eine klare, allgemeine Aussage lässt sich daraus bisher nicht ableiten. Die Ergebnisse können zumindest für die untersuchte Tumorentität (z.B. dem Pankreaskarzinom [89]) Klarheit über den Einfluss der perioperativen Periduralanästhesie bringen. Es ist – nach aktueller Datenlage – wahrscheinlich, dass sich Effekte jeweils tumorspezifisch zeigen lassen oder nicht. Ein allgemein gültiger Effekt der PDA in der Tumorchirurgie ist nicht eindeutig ableitbar. Obwohl viele Analysen und Metaanalysen auf generelle positive Effekte hindeuten, sind Ausnahmen beschrieben und somit sehr wahrscheinlich.

Durch die publizierten Ergebnisse zur PDA bei Nierenzellkarzinomen [54,167] ist von einem positiven Einfluss auf das Überleben dieser Patienten auszugehen. Ein Zusammenhang mit der thorakalen Anlage gegenüber der lumbalen Anlage ist zu vermuten bis wahrscheinlich. Diese Vermutung und die publizierten Ergebnisse sollten unabhängig anhand weiterer Daten und Studien – idealerweise prospektiv erhoben – bestätigt werden. Die Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit von retrospektiven Daten verspricht durch die im Rahmen der Medizininformatik-Initiative geschaffenen Strukturen heute (2024) deutlich höher zu sein [139].

6 Schlussfolgerung

Ziel der Studie war es, zu überprüfen, ob die Versorgung eines Patienten mit einer PDA zusätzlich zur ITN einen Vorteil hinsichtlich des Überlebenszeitraumes bringt. Außerdem die Ergebnisse anderer Studien zu diesem Thema[54,167] einzuordnen und solche zu anderen Tumorarten auf den Bereich der Nierenzellkarzinome zu übertragen.

Die Hypothese dieser Arbeit, die zusätzliche Behandlung mit einer PDA verlängere die Überlebenszeit von Patienten mit Nierentumoren muss nach den vorliegenden Daten und Ergebnissen für diese Studie verworfen werden. Es zeigt sich somit KEIN verlängertes absolutes Überleben durch zusätzliche PDA zur Allgemeinanästhesie. Es zeigt sich ebenfalls KEIN Überlebensvorteil für einen eingeschränkten Zeitbereich. Auch die analysierten Subgruppen nach ASA, Staging und Metastasenstatus ergaben KEINEN Überlebensvorteil für Patienten mit PDA.

Diese Ergebnisse stehen im Wiederspruch zu nachgewiesenen, positiven Effekten der PDA auf Patienten mit Nierenzellkarzinomen. Im Wesentlichen gibt es zwei Möglichkeiten, wie sich die Ergebnisse dieser Arbeit im Zusammenhang mit denen anderer Studien interpretieren lassen:

Erstens besteht die Möglichkeit, das in den ausgewerteten Fällen kein Effekt der PDA vorhanden ist. Dies könnte an z.B. an geographischen, genetischen oder nicht erfassten medizinischen Unterschieden zu anderen Studien liegen. Insbesondere die lumbale Anlage der PDA und daraus resultierende oder ausbleibende Effekte könnten ein solcher Unterschied sein, wie in Kapitel 5.2 und 5.4 dargestellt. In diesem Fall gälte es, die Studien mit positiven Ergebnissen zu wiederholen oder sogar eine prospektive Studie durchzuführen um den Effekt der PDA auf die Überlebensdauer zu erforschen. Soweit möglich sollten dabei die Limitationen dieser Studie, wie das absolute Überleben als Endpunkt sowie eine kurze postoperative Beobachtungszeit für einen großen Teil der Studie, vermieden werden. Allerdings ist eine prospektive Studie mit Patienten zu den Auswirkungen einer lumbalen PDA auf das absolute Überleben bei Nierenzellkarzinom angesichts der Ergebnisse dieser Arbeit, den dargestellten anderen Studien, aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen nicht zu empfehlen.

Zweitens ist es möglich, dass ein Effekt zwar vorhanden ist, aber nicht gezeigt werden konnte. Das retrospektive Studiendesign und der Endpunkt des absoluten Überlebens in Kombination mit der guten Prognose der Erkrankung sind diskutierte Schwächen der Studie (Kapitel 5.2 und 5.3) und mögliche Erklärungen hierfür. So kann ein positiver Effekt zu schwach ausfallen, um statistische Relevanz des Endpunkts zu er-

zeugen. Zusätzlich ist möglich, dass sich positive Effekte und unerwünschte Effekte gegenseitig aufheben, wie z.B. bei hoher Dosierung und lumbaler PDA durch Sympathikolyse. Hierbei könnten positive Effekte durch die erwünschte Analgesie und Verminderung der chirurgischen Stressreaktion vorhanden, aber durch unerwünschte hämodynamische Effekte und dadurch höheres perioperatives Risiko aufgehoben werden. Insbesondere sind auch zeitliche Abhängigkeiten und zeitlich begrenzte Effekte möglich. Patienten, die mit einer offenen radikalen Nephrektomie nach dem Stand der Technik im Studienzeitraum operiert wurden, hatten ohnehin eine relativ lange Lebenserwartung – zumindest verglichen mit Patienten, die ein malignes Melanom oder ein Pankreaskarzinom haben. Eine beschriebene kurzzeitige (ca. 1,5 Jahre) Besserstellung der Patienten mit PDA [35] bei Patienten mit Kolonkarzinom [35], lässt die Vermutung zu, dass der Effekt, den die PDA auf den Patienten hat, zeitlich stark begrenzt ist. Im in der vorliegenden Studie betrachteten Patientenkollektiv lebten nach ca. 1,5 Jahren (18 Monaten) noch über 82% der Patienten, in etwa die Hälfte der Patienten überlebte länger als der betrachtete Zeitraum von 10 bzw. 11 Jahren. Nach diesem langen Zeitraum ist kaum noch von einem Effekt auszugehen. Zusätzlich fanden Kovac et al. [54] keinen Vorteil im krankheitsbedingten Überleben, aber im absoluten Überleben. Auch hier ist also der Effekt auf die Tumorerkrankung nicht direkt nachvollziehbar. Die genannten möglichen Erklärungen könnten einzeln oder kumulativ dazu führen, dass ein positiver Einfluss der PDA nicht im Endpunkt, dem absoluten Überleben, nachweisbar ist.

Angesichts der publizierten Studien zum Nierenzellkarzinom ist von einem positiven Effekt der PDA auszugehen, vor allem der thorakalen PDA. Die gezeigten Schwächen dieser Studie sollten – soweit möglich – bei folgenden Untersuchungen vermieden werden. Eine Reproduktion der Ergebnisse von Kovac et al. [54] und Yen et al. [167] erscheint dann möglich.

Die Behandlung mittels radikaler offener Nephrektomie ist aus heutiger Sicht nicht mehr die Therapie der Wahl. Ebenso die lumbale PDA für diesen Eingriff. Medikamente, die heute zur Verfügung stehen und zielgerichtet wirken, versprechen eine weitere Verbesserung der Prognose vor allem in fortgeschrittenen Stadien. Es bleibt zu bestätigen, ob eine thorakale PDA (wie von Kovac et al. [54] gezeigt und von Yen et al. [167] teilweise gezeigt) eine längere absolute Überlebenszeit erreichen kann.

7 Zusammenfassung

Viele Patienten erkranken an Nierentumoren (ca. 9300 Männer und 5500 Frauen pro Jahr in Deutschland), die zumeist chirurgisch behandelt werden. Maligne Tumore der Niere - vor allem das Nierenzellkarzinom (NC) – erfordern oft eine Nephrektomie. Diese Operationen können in Vollnarkose mit oder ohne begleitende Periduralanästhesie (PDA) durchgeführt werden. In Studien zu hauptsächlich anderen Tumorarten konnte ein positiver Einfluss einer lokalen oder rückenmarksnahen Anästhesie auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden. **Das Ziel dieser Studie** ist die Evaluation des Einflusses der PDA auf die Überlebensrate von Patienten mit Nierenzellkarzinom.

In einer retrospektiven Kohorten-Studie wurden Daten des Krebsregisters (Gießener Tumor Dokumentationssystem) und dem Anästhesieinformationsmanagementsystem (NarkoData, IMESO) zusammengeführt. Alle Patienten mit dokumentierter Nephrektomie bei Nierenzellkarzinom am Uniklinikum Gießen zwischen 1998 and 2008 wurden eingeschlossen. Die Patienten-Gruppen mit und ohne PDA wurden mittels Kaplan-Meier Überlebens-Analyse untersucht. Als Einflussfaktoren wurden die ASA-Klassifikation, Staging und Metastasenstatus untersucht.

Eingeschlossen wurden 495 Patienten, bei 236 wurde der Eingriff mit, bei 259 ohne PDA durchgeführt. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Staging, Metastasenstatus und Tumorgrading ($p > 0,05$), aber hinsichtlich Geschlecht ($p = 0,03$) und ASA-Klassifikation ($p = 0,01$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei postoperativer Überlebenszeit: 5-Jahresrate war in beiden Gruppen ca. 65% (65,8% ± 6,4% ohne, 67,3% ± 6,6% mit PDA), die 10-Jahresrate ca. 50% (52,7 ± 9,4% ohne, 46,8% ± 10,7% mit PDA). Mittleres Überleben ergab 94,1 ± 7,9 Monate ohne, 90,6 ± 8,1 Monate mit PDA (Log Rank, $p=0,810$). In keiner Subgruppe nach ASA, Staging oder Metastasenstatus zeigte sich signifikant unterschiedliches postoperatives Überleben.

Mit PDA zeigte sich keine verlängerte Überlebenszeit gegenüber ohne PDA, auch nicht in Subgruppenanalysen (nach ASA, Staging oder Metastasenstatus). Somit konnten Ergebnisse anderer Studien mit positivem Effekt des Anästhesieverfahrens bei bestimmten Tumorarten, auch dem Nierenzellkarzinom, nicht bestätigt werden. Dies steht jedoch im Einklang mit Studien zu anderen Tumorarten, die ebenfalls keinen positiven Effekt auf die Überlebensrate nachweisen konnten. Basierend auf den vorliegenden Daten profitieren Patienten mit Nierenzellkarzinomen nicht von einer zusätzlichen PDA hinsichtlich postoperativer Überlebenszeit. Möglicherweise ist kein Effekt des Anästhesie-Verfahrens bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen auf die postoperative Überlebenszeit vorhanden oder Effekte werden durch Einschränkungen der Studie nicht sichtbar.

8 Summary

Tumors of the kidney affect many patients (about 9300 men and 5500 women per year in Germany) and often entail surgical procedures. Malignant tumors – first and foremost the renal cell carcinoma – are commonly treated with nephrectomy. Patients undergoing these procedures can be treated under general anesthesia with or without additional epidural anesthesia (EDA). Studies analyzing different cancer entities showed significant positive effects of local or epidural anesthesia on mortality or morbidity. The goal of this study is to determine the effect of EDA on long-term survival of patients with renal cell carcinoma (RCC).

In a retrospective cohort study, we merged data from the cancer registry (Gießener Tumor Dokumentationssystem) and the anesthesia information management system (NarkoData, IMESO). We enrolled all patients with a documented nephrectomy due to RCC at Gießen university hospital from 1998 to 2008. Patient-groups with and without EDA were compared and analyzed using Kaplan-Meier survival analysis. ASA-classification, staging and metastasis-status were analyzed as (potential) influencing factors.

We enrolled a total of 495 patients, 236 underwent surgery with, 259 without EDA. The groups did not differ significantly regarding staging, metastasis-status and tumor-grading ($p > 0.05$), but differed in gender ($p = 0.03$) and ASA-classifcation ($p = 0.01$). No significant differences regarding post-surgery survival could be observed: 5-year survival rate was ca. 65% (65.8% ± 6.4% without, 67.3% ± 6.6% with EDA), 10-year survival rate ca. 50% (52.7% ± 9.4% without, 46.8% ± 10.7% with EDA). Average survival was 94.1 ± 7.9 months without and 90.6‘% ± 8.1% with EDA (log rank, p=0,810). No subgroup by ASA, staging or metastasis showed a significant differences regarding post-surgery survival.

No positive effect of EDA on post-surgery survival could be shown compared to no EDA, neither overall nor in subgroups (by ASA, staging or metastasis). Hence, results of studies showing positive effects of anesthesia-type on other cancer entities, in particular also on RCC, could NOT be confirmed for observed RCC-patients. However, this concurs with studies failing to show positive effects on survival with yet other cancer entities. Based on the presented data, patients with RCC do not profit from additional EDA during surgery regarding post-surgery survival. It’s possible that EDA has no positive effect on post-surgery survival for RCC treatment or an existing effect can’t be detected due to limitations of the study.

9 Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen

9.1 Abkürzungsverzeichnis

AIMS	Anästhesie-Informations-Management-System
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	(Einteilung der) American Association of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
DBMS	Datenbank-Management-System
DRG	diagnosebezogene Fallgruppe / Diagnosis Related Group
EAU	European Association of Urology
EDA	Epidural ansthesia
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GTDS	Gießener Tumor Dokumentations-System
ICD/ ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Version 10 der Klassifikation
ISUP	International Society of Urology
IT	Informationstechnologie
ITN	Intubationsnarkose
KIS	Krankenhaus-Informations-System
lPDA	lumbale Periduralanästhesie
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Death Receptor 1
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
RCC	Renal Cell Carcinoma / Nierenzellkarzinom
RKI	Robert Koch-Institut
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SQL	Structured Query Language
Std	Standardabweichung, entspricht Standard Deviation (SD)
TIVA	total intravenöse Anästhesie

TNM	Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen (siehe Abschnitt 1.1.1)
tPDA	thorakale Periduralanästhesie
TRI	Trichlorethen
UICC	Union for International Cancer Control
UKGM-GI	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YYYYMMDD	Datumsformat mit vierstelligem Jahr, zweistelligem Monat und zweistelligem Tag ohne Trennzeichen

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung der Eingabemaske für einen Periduralkatheter in NarkoData 23

Abbildung 2. PRISMA-Diagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patienten bzw. deren Datensätze. 26

Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation nach Geschlecht aufgeschlüsselt 27

Abbildung 4. Kaplan-Meier Kurve inklusive 95%-Konfidenzintervall der Überlebenszeit aller Patienten nach der Operation. 30

Abbildung 5. Kaplan-Meier Überlebenskurve der Gruppen mit oder ohne zusätzliche PDA. 36

Abbildung 6. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit ASA 1 oder ASA 2, nach mit/ohne PDA getrennt. 39

Abbildung 7. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit ASA 3 oder ASA 4, nach mit/ohne PDA getrennt. 39

Abbildung 8. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) mit 95% Konfidenzintervall der Patienten mit ASA 3 oder ASA 4, nach mit/ohne PDA getrennt. 40

Abbildung 9. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium I, nach mit/ohne PDA getrennt. 41

Abbildung 10. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium II, nach mit/ohne PDA getrennt. 41

Abbildung 11. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium III, nach mit/ohne PDA getrennt. 42

Abbildung 12. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten in Stadium IV, nach mit/ohne PDA getrennt. 42

Abbildung 13. Überlebensdarstellung (Kaplan-Meier) von Patienten unterschieden nach Metastasenstatus (M0/M1). 43

Abbildung 14. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten ohne Metastasen, nach mit/ohne PDA getrennt. 44

Abbildung 15. Überlebenszeitdarstellung (Kaplan-Meier) der Patienten mit Metastasen, nach mit/ohne PDA getrennt. 44

Abbildung 16. Überlebenszeitdarstellung mit 95% Konfidenzintervall (Kaplan-Meier) aller Patienten, nach mit/ohne PDA getrennt. 46

Abbildung 17. Überleben von Patienten mit Operation vor 2005, nach mit und ohne PDA getrennt. 51

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM-Klassifikation für maligne Nierentumoren (basierend auf UICC / AJCC, Stand 2017) [25,49]. 3

Tabelle 2. Stadieneinteilung maligne Nierentumore (basierend auf UICC / AJCC, Stand 2017) [25,49]. 3

Tabelle 3 Anzahl Patienten nach Geschlecht getrennt pro Operationsjahr. 28

Tabelle 4. Verteilung nach Geschlecht, ASA, Staging und Metastasen aller Patienten der Stichprobe. 29

Tabelle 5. Verteilung der Fälle mit und ohne PDA über Jahre des Studienzeitraums. 31

Tabelle 6. Gruppenvergleich nach klassifizierten Variablen (ASA = American Society of Anesthesiologists' physical status classification system); Test auf Gruppengleichheit mittels Mann-Whitney U-Test 32

Tabelle 7. Verteilungsmaße für BMI, Alter und Blutverslust (nach Gruppen mit/ohne PDK getrennt). Mit Anzahl der Patienten je Gruppe (n), Standardabweichung (Std) zum Mittelwert. 33

Tabelle 8. Anzahl Punktionshöhe des Periduralkatheters pro Operationsjahr. (Th = thorakal, L = lumbal) 35

10 Literaturverzeichnis

1. Abbott KV, Barton FB, Terhorst L, Shembel A. Retrospective Studies: A Fresh Look. *Am J Speech Lang Pathol*. 2016;25(2):157-163. doi:10.1044/2016_AJSLP-16-0025
2. Afriansyah A, Hamid ARA, Mochtar CA, Umbas R. Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Acta Medica Indones*. 2017;48(4):335-347.
3. Ahlbrandt J, Henrich M, Hartmann BA, et al. Small cause - big effect: improvement in interface design results in improved data quality - a multicenter crossover study. *Stud Health Technol Inform*. 2012;180:393-397.
4. Ahlbrandt J, Lablans M, Glocker K, et al. Modern Information Technology for Cancer Research: What's in IT for Me? An Overview of Technologies and Approaches. *Oncology*. 2020;98(6):363-369. doi:10.1159/000493638
5. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016;264(1):73. doi:10.1097/SLA.0000000000001691
6. Albers P, Heidenreich A. *Standardoperationen in der Urologie*. Georg Thieme Verlag; 2014.
7. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci*. 2020;2(1):1-21. doi:10.1016/j.sopen.2019.06.001
8. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27(2):177-186.
9. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, et al. Innere Medizin - Nephrologie: Nierentumoren. In: 3rd ed. Georg Thieme Verlag; 2013. Accessed May 30, 2016. http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-5209
10. Arynov A, Kaidarova D, Kabon B. Alternative blood transfusion triggers: a narrative review. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1):71. doi:10.1186/s12871-024-02447-3
11. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and Age-related Differences in Morphine Requirements for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology*. 2005;103(1):156-160. doi:10.1097/00000542-200507000-00023
12. Avila Hernandez AN, Hendrix JM, Singh P. Epidural Anesthesia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed October 10, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542219/
13. Barnes B, Kraywinkel K. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Published online 2017.
14. Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996;82(3):492-497. doi:10.1097/00000539-199603000-00011
15. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1:S27-36. doi:10.1016/s0889-1591(02)00063-6
16. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 1999;80(6):880-888. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19990315)80:6<880::aid-ijc14>3.0.co;2-y
17. Benson K, Hartz AJ. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878-1886. doi:10.1056/NEJM200006223422506
18. Benson M, Junger A, Quinzio L, et al. Data Processing at the Anesthesia Workstation: from Data Entry to Data Presentation. *Methods Arch*. 2000;39(4):319-324.

19. Berlin J, Motro A. Database Schema Matching Using Machine Learning with Feature Selection. In: *Advanced Information Systems Engineering*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2002:452-466. doi:10.1007/3-540-47961-9_32
20. Bex A, van der Veldt AAM, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol*. 2009;27(4):533-539. doi:10.1007/s00345-008-0368-7
21. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2008;109(2):180-187. doi:10.1097/ALN.0b013e31817f5b73
22. Brazier A, Sheena Y, Jeffery SL. Burn surgery and blood loss – a review. *Trauma*. 2012;14(2):108-120. doi:10.1177/1460408611417233
23. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion (Paris)*. 1997;37(10):1070-1074. doi:10.1046/j.1537-2995.1997.371098016448.x
24. Brenck F, Hartmann B, Katzer C, et al. Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: identification of risk factors using an anesthesia information management system. *J Clin Monit Comput*. 2009;23(2):85-92. doi:10.1007/s10877-009-9168-x
25. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Eighth edition. John Wiley & Sons, Inc; 2017.
26. Brodner G, Van Aken H, Gottschalk A. Die thorakale Periduralanalgesie–ist eine Neubewertung notwendig? *Refresh Course Aktuelles Wissen Für Anästhesisten*. 2011;(37):49-70.
27. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al. Multimodal Perioperative Management—Combining Thoracic Epidural Analgesia, Forced Mobilization, and Oral Nutrition—Reduces Hormonal and Metabolic Stress and Improves Convalescence After Major Urologic Surgery. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1594. doi:10.1097/00000539-200106000-00049
28. Cancer of the Kidney and Renal Pelvis - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed September 15, 2024. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html
29. Cata JP, Corrales G, Speer B, Owusu-Agyemang P. Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019;33(3):361-371. doi:10.1016/j.bpa.2019.07.018
30. Cepeda MS, Carr DB. Women Experience More Pain and Require More Morphine Than Men to Achieve a Similar Degree of Analgesia. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1464. doi:10.1213/01.ANE.0000080153.36643.83
31. Chamberlin DD, Boyce RF. SEQUEL: A Structured English Query Language. In: *Proceedings of the 1974 ACM SIGFIDET (Now SIGMOD) Workshop on Data Description, Access and Control*. SIGFIDET '74. ACM; 1974:249-264. doi:10.1145/800296.811515
32. Chen WK, Miao CH. The Effect of Anesthetic Technique on Survival in Human Cancers: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56540. doi:10.1371/journal.pone.0056540
33. Chipollini J, Alford B, Boulware DC, et al. Epidural anesthesia and cancer outcomes in bladder cancer patients: is it the technique or the medication? A matched-cohort analysis from a tertiary referral center. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:157. doi:10.1186/s12871-018-0622-5
34. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694. doi:10.1056/NEJMoa2106391

35. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg*. 2008;107(1):325-332. doi:10.1213/ane.0b013e3181770f55
36. Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(14_suppl):6098-6098. doi:10.1200/jco.2004.22.90140.6098
37. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. In: Kotz S, Johnson NL, eds. *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution*. Springer New York; 1992:527-541. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_37
38. Cummings KC, Patel M, Htoo PT, Bakaki PM, Cummings LC, Koroukian S. A Comparison of the Effects of Epidural Analgesia Versus Traditional Pain Management on Outcomes After Gastric Cancer Resection: A Population-Based Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(3):200-207. doi:10.1097/AAP.0000000000000079
39. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020;20(9):321-328. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
40. Dehne MG, Junger A, Hartmann B, et al. Serum creatinine and perioperative outcome - a matched-pairs approach using computerised anaesthesia records: *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(2):89-95. doi:10.1017/S0265021505000177
41. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2009;22:S24-S36. doi:10.1038/modpathol.2008.183
42. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *BJA Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-117. doi:10.1093/bja/85.1.109
43. Dewan P, Ashish N, Toga A. A Schema-matching Tool for Alzheimer's Disease Data Integration. In: *Proceedings of the 5th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*. BCB '14. ACM; 2014:819-820. doi:10.1145/2649387.2666614
44. Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. A Comparison of the Analgesia Efficacy and Side Effects of Paravertebral Compared with Epidural Blockade for Thoracotomy: An Updated Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e96233. doi:10.1371/journal.pone.0096233
45. Do HH, Melnik S, Rahm E. Comparison of Schema Matching Evaluations. In: *Web, Web-Services, and Database Systems*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2002:221-237. doi:10.1007/3-540-36560-5_17
46. Donini M, Buti S, Massari F, et al. Management of oligometastatic and oligoprogressive renal cell carcinoma: state of the art and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(6):491-501. doi:10.1080/14737140.2020.1770601
47. Driscoll JJ, Rixe O. Overall Survival: Still the Gold Standard: Why Overall Survival Remains the Definitive End Point in Cancer Clinical Trials. *Cancer J*. 2009;15(5):401. doi:10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0
48. Duff S, Connolly C, Buggy DJ. Adrenergic, Inflammatory, and Immune Function in the Setting of Oncological Surgery: Their Effects on Cancer Progression and the Role of the Anesthetic Technique in their Modulation. *Int Anesthesiol Clin*. 2016;54(4):48. doi:10.1097/AIA.0000000000000120
49. EAU Guidelines on RCC - STAGING AND CLASSIFICATION SYSTEMS - Uroweb. Uroweb - European Association of Urology. Accessed June 8, 2024. https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/staging-and-classification-systems
50. Ecimovic P, Murray D, Doran P, McDonald J, Lambert DG, Buggy DJ. Direct effect of morphine on breast cancer cell function in vitro: role of the NET1 gene. *BJA Br J Anaesth*. 2011;107(6):916-923. doi:10.1093/bja/aer259
51. Ellis H. Anatomy of the spinal nerves and dermatomes. *Anaesth Intensive Care Med*. 2006;7(11):405-406. doi:10.1053/j.mpaic.2006.08.005

52. Engel JM, Junger A, Hartmann B, et al. Performance and customization of 4 prognostic models for postoperative onset of nausea and vomiting in ear, nose, and throat surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18(4):256-263. doi:10.1016/j.jclinane.2005.10.003
53. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Published online 2021.
54. Evan Kovac M, Firoozbakhsh F, Zargar H, Amr Fergany M, Hesham Elsharkawy M. Perioperative epidural analgesia is not associated with increased survival from renal cell cancer, but overall survival may be improved: a retrospective chart review. *Can J Anesth*. 2017;64(7):754.
55. Freise H, Meissner A, Lauer S, et al. Thoracic Epidural Analgesia with Low Concentration of Bupivacaine Induces Thoracic and Lumbar Sympathetic Block: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Anesthesiology*. 2008;109(6):1107-1112. doi:10.1097/ALN.0b013e31818db16c
56. Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):859-868. doi:10.1093/bja/aer339
57. Fuchs C. [Continuous peridural anesthesia in abdominal surgery. An alternative for elderly patients]. *Anaesthesist*. 1992;41(10):634-638.
58. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655.
59. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, et al. Morphine-Induced Epidermal Growth Factor Pathway Activation in Non–Small Cell Lung Cancer. *Anesth Analg*. 2011;113(6):1353. doi:10.1213/ANE.0b013e318232b35a
60. Gao X, Mi Y, Guo N, et al. The mechanism of propofol in cancer development: An updated review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(2):e3-e11. doi:10.1111/ajco.13301
61. Goebell PJ. Molekulares Tumorboard – Nierenzellkarzinom. In: Michel MS, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth MP, eds. *Die Urologie*. Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg; 2023:1337-1340. doi:10.1007/978-3-662-63400-4_252
62. Goodhue DL. Understanding User Evaluations of Information Systems. *Manag Sci*. 1995;41(12):1827-1844.
63. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1636-1643. doi:10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6
64. Grass JA. THE ROLE OF EPIDURAL ANESTHESIA AND ANALGESIA IN POSTOPERATIVE OUTCOME. *Anesthesiol Clin N Am*. 2000;18(2):407-428. doi:10.1016/S0889-8537(05)70170-X
65. Graubner B. *ICD 10 Alphabetisches Verzeichnis 2014: Internationale Statistische Klassifikation Der Krankheiten Und Verwandter Gesundheitsprobleme*. Deutscher Ärzteverlag; 2013.
66. Gu B, Li Z, Zhang X, et al. The Interaction Between Schema Matching and Record Matching in Data Integration. *IEEE Trans Knowl Data Eng*. 2017;29(1):186-199. doi:10.1109/TKDE.2016.2611577
67. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62(15):4491-4498.
68. Hammes C, Heinrich E, Lingenfelder T. *BASICS Urologie*. 5. Auflage. Elsevier; 2022. https://www.clinicalkey.com/student/content/toc/3-s2.0-C20210002169
69. Hannan R, Christensen M, Christie A, et al. Stereotactic Ablative Radiation for Systemic Therapy–naïve Oligometastatic Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):695-703.
70. Hartmann B, Banzhaf A, Junger A, et al. Laryngeal mask airway versus endotracheal tube for outpatient surgery: analysis of anesthesia-controlled time. *J Clin Anesth*. 2004;16(3):195-199. doi:10.1016/j.jclinane.2003.07.008

71. Hartmann B, Junger A, Röhrig R, et al. Intra-operative tachycardia and peri-operative outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388(4):255-260. doi:10.1007/s00423-003-0398-y
72. Head H. Pain in visceral disease. *Brain*. 1893;16(1):1.
73. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P. Failed epidural: causes and management. *BJA Br J Anaesth*. 2012;109(2):144-154. doi:10.1093/bja/aes214
74. Hessische Staatskanzlei Wiesbaden. *Hessisches Krebsregistergesetz*.; 2014.
75. Hieber S, Huhn R, Hollmann MW, Weber NC, Preckel B. Hypoxia-inducible factor 1 and related gene products in anaesthetic-induced preconditioning. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2009;26(3):201. doi:10.1097/EJA.0b013e3283212cbb
76. Holler JPN, Ahlbrandt J, Burkhardt E, et al. Peridural Analgesia May Affect Long-term Survival in Patients With Colorectal Cancer After Surgery (PACO-RAS-Study): An Analysis of a Cancer Registry. *Ann Surg*. 2013;258(6):989-993. doi:10.1097/SLA.0b013e3182915f61
77. Holler JPN, Ahlbrandt J, Gruß PDM, et al. Effekt einer perioperativen Periduralanalgesie auf das Langzeitüberleben von Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms. *Chir*. 2014;86(7):655-661. doi:10.1007/s00104-014-2891-y
78. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia – effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr*. 2002;21(3):199-206. doi:10.1054/clnu.2001.0514
79. Ihaka R, Gentleman R. R: A Language for Data Analysis and Graphics. *J Comput Graph Stat*. 1996;5(3):299-314. doi:10.1080/10618600.1996.10474713
80. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia*. 2004;59(10):954-959. doi:10.1111/j.1365-2044.2004.03837.x
81. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(10):3017. doi:10.3390/jcm13103017
82. Jäger DT, Dorp DF, Schatzl DG, Rübben DH, Steiner DH. Nierenzellkarzinom. In: Gnant UPDM, Schlag PDD h c PM, eds. *Chirurgische Onkologie*. Springer Vienna; 2008:385-388. doi:10.1007/978-3-211-48613-9_33
83. Jang D, Lim CS, Shin YS, et al. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol*. 2016;16. doi:10.1186/s12871-016-0181-6
84. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-481. doi:10.2307/2281868
85. Karmazyn B, Tawadros A, Delaney LR, et al. Ultrasound classification of solitary renal cysts in children. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):149.e1-149.e6. doi:10.1016/j.jpurol.2015.03.001
86. Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, et al. Volatile Anesthetics Protect Cancer Cells against Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand-induced Apoptosis via Caveolins. *Anesthesiology*. 2011;115(3):499-508. doi:10.1097/ALN.0b013e3182276d42
87. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anesthesiol*. 2001;14(6):685.
88. Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2015;3(1):36. doi:10.1186/s40425-015-0078-9
89. Klotz R, Larmann J, Klose C, et al. Gastrointestinal Complications After Pancreatoduodenectomy With Epidural vs Patient-Controlled Intravenous Analgesia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(7):e200794. doi:10.1001/jamasurg.2020.0794

90. Knapheide JM. *Einfluss Der Periduralen Katheter-Anästhesie Auf Das Langzeit-Überleben Bei Patienten Mit Kolorektalem Karzinom*. 2014. Accessed April 24, 2016. http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10859/
91. Kümmerlin IPED, Laguna MP, Rosette JJMCH de la, Bossuyt PMM. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. In: MD,PhD JJMCH de la R, MD,FACP CNS, MD,PhD HPA van P, eds. *Renal Cell Cancer*. Springer London; 2008:1-8. doi:10.1007/978-1-84628-763-3_1
92. Kunkle DA, Haas NB, Uzzo RG. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. *Curr Urol Rep*. 2007;8(1):19-30. doi:10.1007/s11934-007-0017-5
93. Lai R, Peng Z, Chen D, et al. The Effects of Anesthetic Technique on Cancer Recurrence in Percutaneous Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma. *Anesth Analg*. 2012;114(2):290. doi:10.1213/ANE.0b013e318239c2e3
94. Larsen R. Periduralanästhesie. In: *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Springer Berlin Heidelberg; 2016:218-231. doi:10.1007/978-3-662-50444-4_14
95. Lee YW, Strong DM, Kahn BK, Wang RY. AIMQ: a methodology for information quality assessment. *Inf Manage*. 2002;40(2):133-146. doi:10.1016/S0378-7206(02)00043-5
96. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0. Published online 2015.
97. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 4.0. Published online 2023. Accessed September 3, 2023. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/
98. Lerch MM, Rathmayer M, Siegmund B, et al. Die Grenzen des G-DRG-Systems bei der Abbildung von Komplexität in der Universitätsmedizin. *Z Für Gastroenterol*. 2020;58(08):747-753.
99. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2004;101(1):153-161. doi:10.1097/00000542-200407000-00024
100. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-924.
101. Luo CF, Su B. Analgesic technique for primary colon cancer surgery doesn't affect cancer recurrence: 14AP8–4. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2010;27(47):212.
102. Manassero A, Bossolasco M, Carrega M, Coletta G. Postoperative Thoracic Epidural Analgesia: Adverse Events from a Single-Center Series of 3126 Patients. *Local Reg Anesth*. 2020;13:111-119. doi:10.2147/LRA.S272410
103. Manion SC, Brennan TJ, Riou B. Thoracic Epidural Analgesia and Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2011;115(1):181-188. doi:10.1097/ALN.0b013e318220847c
104. Mao H, Li L, Greene T. Propensity score weighting analysis and treatment effect discovery. *Stat Methods Med Res*. 2019;28(8):2439-2454. doi:10.1177/0962280218781171
105. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2013;5(1):1-10.
106. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):801. doi:10.1097/TA.0b013e318265cf87
107. McKnight PE, Najab J. Mann-Whitney U Test. In: *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010:1-1. doi:10.1002/9780470479216.corpsy0524

108. Merquiol F, Montelimard AS, Nourissat A, Molliex S, Zufferey PJ. Cervical Epidural Anesthesia Is Associated With Increased Cancer-Free Survival in Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Surgery: A Retrospective Propensity-Matched Analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(5):398-402. doi:10.1097/AAP.0b013e31829cc3fb
109. Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(9):583-588. doi:10.1016/j.biopha.2010.03.006
110. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. Guidelines on Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2001;40(3):252-255. doi:10.1159/000049783
111. Miller PD med K, Hinz D med S. TNM und andere Prognosesysteme. In: Hautmann PDD h c R, Gschwend PD med JE, eds. *Urologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg; 2014:505-515. doi:10.1007/978-3-642-34319-3_18
112. Miriovsky BJ, Shulman LN, Abernethy AP. Importance of Health Information Technology, Electronic Health Records, and Continuously Aggregating Data to Comparative Effectiveness Research and Learning Health Care. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4243-4248. doi:10.1200/JCO.2012.42.8011
113. Moch H. WHO-ISUP-Graduierungssystem für Nierenkarzinome. *Pathol*. 2016;37(4):355-360. doi:10.1007/s00292-016-0171-y
114. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ*. 2001;165(10):1339-1341.
115. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia in Surgical Practice. *Ann Surg*. 2003;238(5):663. doi:10.1097/01.sla.0000094300.36689.ad
116. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17(3):138-146.
117. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JRA, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011;342:d1491. doi:10.1136/bmj.d1491
118. Nahm ML, Pieper CF, Cunningham MM. Quantifying Data Quality for Clinical Trials Using Electronic Data Capture. *PLOS ONE*. 2008;3(8):e3049. doi:10.1371/journal.pone.0003049
119. Neuroanatomie, Vegetatives Nervensystem. In: *Prometheus. Kopf und Neuroanatomie: 72 Tabellen*. Thieme; 2006:320-325.
120. Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. *J Chemother Florence Italy*. 2010;22(2):75-82. doi:10.1179/joc.2010.22.2.75
121. Noy NF, Musen MA, others. Algorithm and tool for automated ontology merging and alignment. In: *Proceedings of the 17th National Conference on Artificial Intelligence (AAAI-00). Available as SMI Technical Report SMI-2000-0831*. ; 2000. Accessed June 4, 2017. https://vvvvw.aaai.org/Papers/AAAI/2000/AAAI00-069.pdf
122. Okuda J, Suzuki T, Wakaizumi K, Kato J, Yamada T, Morisaki H. Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Systemic and Local Inflammatory Responses in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(5):1380-1386. doi:10.1053/j.jvca.2021.08.026
123. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79. doi:10.14740/wjon1279
124. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2014;259(6):1056. doi:10.1097/SLA.0000000000000237
125. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925

consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data†. *BJA Br J Anaesth*. 2008;101(6):832-840. doi:10.1093/bja/aen300
126. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2023. https://www.R-project.org/
127. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1993;22(6):803-807. doi:10.1016/s0272-6386(12)70338-4
128. Rheinländer A, Weih M. Henry Head (1861–1940) und seine Bedeutung für die Neurologie. *Nervenarzt*. 2024;95(2):162-168. doi:10.1007/s00115-023-01556-7
129. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9314):1276-1282. doi:10.1016/S0140-6736(02)08266-1
130. Rodríguez-Fernández IA, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):448-455. doi:10.1016/j.euo.2018.10.003
131. Röhrig R, Hartmann B, Junger A, et al. Corrected incidences of co-morbidities – a statistical approach for risk-assessment in anesthesia using an AIMS. *J Clin Monit Comput*. 2007;21(3):159-166. doi:10.1007/s10877-007-9070-3
132. Röhrig RD med, Junger APD med, Hartmann BD med, et al. The Incidence and Prediction of Automatically Detected Intraoperative Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(3):569-577. doi:10.1213/01.ANE.0000103262.26387.9C
133. Saalfeld B, Scheel K, Swietlik A, Gildemeister J, Pagel S. Quantitative Studie zur Nutzerzufriedenheit bei der Meldung von onkologischen Leistungen für Krebsregister. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2022:DocAbstr. 60. doi:10.3205/22gmds039
134. Sagiroglu G, Meydan B, Copuroglu E, et al. A comparison of thoracic or lumbar patient-controlled epidural analgesia methods after thoracic surgery. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):96. doi:10.1186/1477-7819-12-96
135. Scavonetto F, Yeoh TY, Umbreit EC, et al. Association between neuraxial analgesia, cancer progression, and mortality after radical prostatectomy: a large, retrospective matched cohort study. *BJA Br J Anaesth*. 2014;113(Suppl 1):i95-i102. doi:10.1093/bja/aet467
136. Schicker E. *Datenbanken und SQL*. Teubner; 1996. Accessed May 26, 2016. http://katalog.ub.uni-heidelberg.de/cgi-bin/titel.cgi?katkey=19961480&sess=0d74e886af2c9585405f4f73e9a43e51&query=9783519029915
137. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2000;10(2):165-169.
138. Schnabel A, Poepping DM, Gerss J, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain. *PAIN*. 2012;153(1):238-244. doi:10.1016/j.pain.2011.10.022
139. Semler SC, Boeker M, Eils R, et al. Die Medizininformatik-Initiative im Überblick – Aufbau einer Gesundheitsforschungsdateninfrastruktur in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2024;67(6):616-628. doi:10.1007/s00103-024-03887-5
140. Shao N, Wang H, Zhu Y, Ye D. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2018;7(11):5431-5438. doi:10.1002/cam4.1790

141. Shuford MD, McDougall EM, Chang SS, LaFleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison of open vs. laparoscopic approach. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2004;22(2):121-126. doi:10.1016/S1078-1439(03)00137-6
142. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). *Cancer*. 1997;80(9):1803-1804. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1803::AID-CNCR16>3.0.CO;2-9
143. Statistisches Bundesamt. Periodensterbetafeln - Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. September 7, 2023. Accessed September 7, 2023. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080#abreadcrumb
144. Striebel HW, ed. Rückenmarknahe Regionalanästhesie. In: *Die Anästhesie: Grundlagen, Formen der Allgemeinanästhesie, Lokal- und Regionalanästhesie, Besonderheiten, Narkoseprobleme, Nebenerkrankungen, fachspezifische Anästhesie, Aufwachraum, lebensrettende Sofortmaßnahmen*. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2019:443-444. doi:10.1055/b-006-163370
145. Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2015;16(11):1193-1224. doi:10.1016/S1470-2045(15)00223-5
146. Swami U, Nussenzveig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 1):S18. doi:10.21037/atm.2019.01.50
147. Talari K, Goyal M. Retrospective Studies – Utility and Caveats. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(4):398-402. doi:10.4997/jrcpe.2020.409
148. Tang C, Msaouel P, Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1732-1739.
149. Tavare AN, Perry NJS, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer*. 2012;130(6):1237-1250. doi:10.1002/ijc.26448
150. Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The natural history of simple renal cysts. *J Urol*. 2002;167(1):21-23.
151. Thangamuthu A, Russell IF, Purva M. Epidural failure rate using a standardised definition. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(4):310-315. doi:10.1016/j.ijoa.2013.04.013
152. Therneau TM. *A Package for Survival Analysis in R*.; 2024. https://CRAN.R-project.org/package=survival
153. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. Published online February 2009. doi:10.1016/j.juro.2008.10.001
154. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res*. 2017;77(7):1548-1552. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-1536
155. Tønnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth*. 1988;60(5):500-507. doi:10.1093/bja/60.5.500
156. Tsui BCH, Rashiq S, Schopflocher D, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anesth Can Anesth*. 2009;57(2):107-112. doi:10.1007/s12630-009-9214-7
157. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1839-1845. doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdq028

158. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):135-150. doi:10.1016/j.bja.2019.04.062
159. Wang T, Nelson RA, Bogardus A, Grannis Jr FW. Five-year lung cancer survival. *Cancer*. 2010;116(6):1518-1525. doi:10.1002/cncr.24871
160. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery*. 2015;157(2):362-380. doi:10.1016/j.surg.2014.09.009
161. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(8):1038-1045. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01687.x
162. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):217-222.
163. Wu GJ, Chen WF, Sung CS, et al. Isoflurane attenuates dynorphin-induced cytotoxicity and downregulation of Bcl-2 expression in differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(1):55-60. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01828.x
164. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(2):115-124. doi:10.1038/nrclinonc.2014.191
165. Xu ZZ, Li HJ, Li MH, et al. Epidural Anesthesia–Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2021;135(3):419-432. doi:10.1097/ALN.0000000000003873
166. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83(3):500-508. doi:10.1097/00000542-199509000-00008
167. Yen FY, Chang WK, Lin SP, Lin TP, Chang KY. Association Between Epidural Analgesia and Cancer Recurrence or Survival After Surgery for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Weighted Analysis. *Front Med*. 2022;8. doi:10.3389/fmed.2021.782336
168. Yoong W, Karavolos S, Damodaram M, et al. Observer accuracy and reproducibility of visual estimation of blood loss in obstetrics: how accurate and consistent are health-care professionals? *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):207-213. doi:10.1007/s00404-009-1099-8
169. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:T 14-T 16. doi:10.1055/s-2002-32819

11 Anhang

11.1 Statistik zu malignen Nierenerkrankungen in Deutschland

ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN

ROBERT KOCH INSTITUT

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut

letzer Abruf: 04.06.17

http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html

	1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004	
Alter	1995 w	1995 m	1996 w	1996 m	1997 w	1997 m	1998 w	1998 m	1999 w	1999 m	2000 w	2000 m	2001 w	2001 m	2002 w	2002 m	2003 w	2003 m	2004 w	2004 m
0 - 4	37	52	47	36	40	34	46	38	40	38	39	34	40	40	50	37	25	36	41	40
5 - 9	12	9	13	7	15	12	11	10	10	9	14	10	16	6	12	12	18	9	9	13
10 - 14	1	3	1	0	4	1	2	2	0	0	3	3	2	2	3	7	3	2	5	0
15 - 19	23	0	0	0	0	8	0	0	7	5	1	0	9	0	4	7	2	1	6	7
20 - 24	0	18	16	15	0	0	14	9	8	1	6	6	8	14	0	3	6	0	5	0
25 - 29	4	9	12	16	15	8	0	37	24	21	9	28	4	11	6	7	9	16	18	11
30 - 34	33	27	32	11	23	45	64	50	17	47	38	69	38	51	33	48	22	35	26	38
35 - 39	45	117	27	102	57	77	77	125	49	125	60	120	59	105	57	157	38	138	51	132
40 - 44	130	183	85	106	145	210	98	167	99	212	76	181	137	226	121	156	127	231	112	207
45 - 49	172	412	224	365	192	340	268	315	241	337	190	380	176	381	211	444	187	404	206	450
50 - 54	287	747	268	523	299	616	229	539	213	564	250	577	302	644	303	668	286	735	275	666
55 - 59	571	1098	582	1022	526	963	533	1015	560	1168	460	997	410	947	323	799	329	755	325	808
60 - 64	715	1127	743	1218	666	1283	793	1264	714	1618	730	1520	641	1565	670	1531	645	1364	619	1351
65 - 69	846	1364	693	1260	836	1264	711	1209	755	1315	735	1609	799	1329	837	1432	894	1532	901	1602
70 - 74	831	1019	942	972	822	972	835	968	766	1046	853	1262	864	1358	874	1328	791	1317	778	1308
75 - 79	548	554	666	591	747	749	856	684	884	792	756	676	896	789	780	816	741	912	811	991
80 - 84	547	427	480	371	484	364	375	238	323	266	315	361	402	442	584	419	525	413	598	426
85	341	302	398	224	342	257	359	247	422	247	424	232	423	298	351	221	308	181	324	194
Gesamt	**5143**	**7468**	**5229**	**6839**	**5213**	**7203**	**5271**	**6917**	**5132**	**7811**	**4959**	**8065**	**5226**	**8208**	**5219**	**8092**	**4956**	**8081**	**5110**	**8244**
Anteil m/w	41%	59%	43%	57%	42%	58%	43%	57%	40%	60%	38%	62%	39%	61%	39%	61%	38%	62%	38%	62%
Gesamt (w+m)	12611		12068		12416		12188		12943		13024		13434		13311		13037		13354	

	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		
Alter	**2005 w**	**2005 m**	**2006 w**	**2006 m**	**2007 w**	**2007 m**	**2008 w**	**2008 m**	**2009 w**	**2009 m**	**2010 w**	**2010 m**	**2011 w**	**2011 m**	**2012 w**	**2012 m**	**2013 w**	**2013 m**	
0 - 4	27	26	40	33	33	37	33	34	44	48	28	28	38	27	46	33	30	26	
5 - 9	12	7	8	13	17	14	17	2	10	5	8	11	5	11	14	11	10	7	
10 - 14	2	2	6	4	3	4	3	2	2	1	5	5	2	2	2	3	0	1	
15 - 19	2	6	3	4	2	3	5	3	4	2	3	3	6	6	4	3	2	3	
20 - 24	8	9	14	7	1	6	7	4	9	5	6	8	7	6	4	8	5	2	
25 - 29	5	17	14	22	18	15	13	12	17	13	9	15	16	11	21	16	9	14	
30 - 34	7	27	7	36	18	31	23	31	25	39	29	31	25	30	28	42	21	31	
35 - 39	55	150	37	109	54	114	45	115	49	100	56	106	25	102	41	87	50	110	
40 - 44	121	239	111	245	123	234	127	248	112	257	112	227	106	219	88	250	81	195	
45 - 49	205	368	237	429	175	405	211	451	212	470	222	475	171	435	191	484	186	463	
50 - 54	296	705	327	685	284	624	310	650	293	658	308	700	322	775	278	713	318	730	
55 - 59	383	869	392	947	407	916	416	898	493	1019	467	1021	460	1025	418	950	432	951	
60 - 64	580	1303	525	1143	505	1058	491	1005	504	996	546	1155	572	1208	552	1289	586	1227	
65 - 69	908	1604	941	1733	918	1756	911	1776	904	1609	763	1461	653	1313	640	1270	581	1264	
70 - 74	844	1421	910	1432	1007	1564	1035	1714	1085	1844	1082	1797	1032	1839	1052	1857	958	1723	
75 - 79	834	1075	919	1182	938	1156	947	1232	927	1291	969	1341	987	1281	1002	1458	1070	1399	
80 - 84	638	499	675	544	702	594	692	686	741	755	731	754	705	810	700	820	659	800	
85	327	217	385	262	448	254	513	328	528	368	541	352	536	357	609	418	549	410	
Gesamt	5254	8544	5551	8830	5653	8785	5799	9191	5959	9480	5885	9490	5668	9457	5690	9712	5547	9356	
Anteil m/w	38%	62%	39%	61%	39%	61%	39%	61%	39%	61%	38%	62%	37%	63%	37%	63%	37%	63%	
Gesamt (w+m)	13798		14381		14438		14990		15439		15375		15125		15402		14903		13802

Datenstand: 03.11.2016
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland

Gewählte Filter:
Altersgruppen: 0 - 85+
Diagnose Niere (C64)
Geschlecht: männlich, weiblich
Jahre: 1995 - 2013

Legende
* : Keine sinnvolle Auswertung möglich aufgrund zu geringer Fallzahlen.
x : Keine sinnvolle Kombination, beispielsweise bei einer geschlechtsspezifischen Diagnose.
<5 : Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, www.krebsdaten.de/abfrage

11.2 Kaplan-Meier Tabellen

Überlebenstabelle

PDA		Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
				Schätzer	Standardfehler		
nein	1	,067	verstorben	,996	,004	1	258
	2	,100	verstorben	,992	,005	2	257
	3	,333	verstorben	,988	,007	3	256
	4	,400	verstorben	.	.	4	255
	5	,400	verstorben	,981	,009	5	254
	6	,733	verstorben	,977	,009	6	253
	7	,767	verstorben	,973	,010	7	252
	8	,933	verstorben	,969	,011	8	251
	9	1,100	verstorben	,965	,011	9	250
	10	1,400	verstorben	,961	,012	10	249
	11	1,600	verstorben	,958	,013	11	248
	12	1,967	verstorben	,954	,013	12	247
	13	2,400	verstorben	,950	,014	13	246
	14	2,967	verstorben	,946	,014	14	245
	15	3,800	verstorben	,942	,015	15	244
	16	4,267	verstorben	,938	,015	16	243
	17	4,300	verstorben	,934	,015	17	242
	18	4,933	verstorben	,931	,016	18	241
	19	5,200	verstorben	,927	,016	19	240
	20	6,467	verstorben	,923	,017	20	239
	21	6,867	verstorben	,919	,017	21	238
	22	7,433	verstorben	,915	,017	22	237
	23	7,800	verstorben	,911	,018	23	236
	24	7,900	verstorben	,907	,018	24	235
	25	8,433	verstorben	,903	,018	25	234
	26	8,633	verstorben	,900	,019	26	233
	27	8,667	lebend	.	.	26	232
	28	8,700	verstorben	,896	,019	27	231
	29	9,000	lebend	.	.	27	230
	30	9,100	verstorben	,892	,019	28	229
	31	9,267	lebend	.	.	28	228
	32	9,300	lebend	.	.	28	227
	33	9,833	verstorben	,888	,020	29	226
	34	10,067	lebend	.	.	29	225
	35	10,600	lebend	.	.	29	224
	36	10,633	lebend	.	.	29	223
	37	11,867	lebend	.	.	29	222
	38	11,933	verstorben	,884	,020	30	221
	39	12,033	lebend	.	.	30	220
	40	12,300	verstorben	,880	,020	31	219
	41	12,400	verstorben	,876	,021	32	218
	42	12,400	lebend	.	.	32	217
	43	12,500	verstorben	,872	,021	33	216
	44	12,600	verstorben	,868	,021	34	215
	45	12,867	lebend	.	.	34	214

46	12,900	verstorben	,864	,021	35	213
47	12,900	lebend	.	.	35	212
48	12,967	lebend	.	.	35	211
49	13,000	lebend	.	.	35	210
50	13,300	lebend	.	.	35	209
51	13,500	verstorben	,860	,022	36	208
52	13,533	lebend	.	.	36	207
53	13,833	verstorben	,855	,022	37	206
54	14,667	verstorben	,851	,022	38	205
55	15,167	verstorben	,847	,023	39	204
56	15,800	verstorben	,843	,023	40	203
57	15,900	lebend	.	.	40	202
58	15,967	lebend	.	.	40	201
59	16,033	lebend	.	.	40	200
60	16,500	verstorben	,839	,023	41	199
61	16,567	verstorben	,835	,023	42	198
62	16,967	lebend	.	.	42	197
63	16,967	lebend	.	.	42	196
64	17,200	lebend	.	.	42	195
65	17,300	lebend	.	.	42	194
66	17,433	verstorben	,830	,024	43	193
67	17,967	verstorben	,826	,024	44	192
68	18,000	verstorben	,822	,024	45	191
69	18,200	verstorben	,817	,024	46	190
70	18,633	verstorben	,813	,025	47	189
71	18,933	verstorben	,809	,025	48	188
72	19,867	verstorben	,804	,025	49	187
73	20,633	lebend	.	.	49	186
74	21,133	lebend	.	.	49	185
75	21,200	lebend	.	.	49	184
76	21,467	lebend	.	.	49	183
77	21,600	lebend	.	.	49	182
78	21,700	lebend	.	.	49	181
79	22,033	verstorben	,800	,025	50	180
80	22,700	verstorben	,796	,026	51	179
81	22,800	lebend	.	.	51	178
82	22,800	lebend	.	.	51	177
83	22,900	verstorben	,791	,026	52	176
84	23,400	verstorben	,787	,026	53	175
85	24,167	lebend	.	.	53	174
86	24,200	verstorben	,782	,026	54	173
87	24,400	lebend	.	.	54	172
88	24,467	lebend	.	.	54	171
89	24,800	verstorben	,777	,027	55	170
90	24,933	lebend	.	.	55	169
91	25,033	verstorben	,773	,027	56	168
92	25,233	verstorben	,768	,027	57	167
93	25,433	lebend	.	.	57	166
94	25,600	lebend	.	.	57	165
95	25,900	verstorben	,764	,027	58	164
96	26,233	lebend	.	.	58	163

97	26,300	verstorben	,759	,028	59	162
98	26,933	lebend	.	.	59	161
99	28,567	lebend	.	.	59	160
100	29,200	verstorben	,754	,028	60	159
101	29,900	lebend	.	.	60	158
102	29,967	lebend	.	.	60	157
103	31,167	verstorben	,749	,028	61	156
104	31,367	lebend	.	.	61	155
105	31,433	lebend	.	.	61	154
106	32,233	lebend	.	.	61	153
107	33,133	verstorben	,745	,028	62	152
108	33,233	lebend	.	.	62	151
109	34,700	lebend	.	.	62	150
110	35,867	verstorben	,740	,028	63	149
111	36,100	lebend	.	.	63	148
112	36,400	lebend	.	.	63	147
113	36,933	verstorben	,735	,029	64	146
114	37,467	lebend	.	.	64	145
115	37,533	lebend	.	.	64	144
116	37,533	lebend	.	.	64	143
117	37,700	verstorben	,729	,029	65	142
118	38,633	verstorben	,724	,029	66	141
119	39,800	verstorben	,719	,029	67	140
120	39,900	lebend	.	.	67	139
121	40,400	lebend	.	.	67	138
122	42,733	lebend	.	.	67	137
123	43,067	verstorben	,714	,030	68	136
124	43,367	lebend	.	.	68	135
125	43,800	lebend	.	.	68	134
126	43,867	lebend	.	.	68	133
127	44,500	lebend	.	.	68	132
128	46,100	lebend	.	.	68	131
129	46,867	lebend	.	.	68	130
130	47,067	lebend	.	.	68	129
131	47,800	lebend	.	.	68	128
132	48,000	lebend	.	.	68	127
133	48,400	lebend	.	.	68	126
134	48,533	lebend	.	.	68	125
135	48,767	lebend	.	.	68	124
136	48,967	lebend	.	.	68	123
137	48,967	lebend	.	.	68	122
138	49,033	verstorben	,708	,030	69	121
139	49,133	lebend	.	.	69	120
140	50,067	verstorben	,702	,030	70	119
141	50,067	lebend	.	.	70	118
142	50,300	verstorben	,696	,031	71	117
143	50,433	lebend	.	.	71	116
144	50,633	lebend	.	.	71	115
145	51,000	verstorben	,690	,031	72	114
146	51,733	lebend	.	.	72	113
147	52,033	verstorben	,684	,031	73	112

148	52,200	verstorben	,678	,032	74	111
149	52,500	lebend	.	.	74	110
150	52,767	lebend	.	.	74	109
151	53,200	lebend	.	.	74	108
152	53,400	lebend	.	.	74	107
153	53,400	lebend	.	.	74	106
154	53,933	lebend	.	.	74	105
155	54,300	lebend	.	.	74	104
156	54,633	verstorben	,671	,032	75	103
157	54,800	lebend	.	.	75	102
158	55,033	lebend	.	.	75	101
159	55,067	lebend	.	.	75	100
160	56,000	lebend	.	.	75	99
161	56,400	verstorben	,665	,032	76	98
162	56,500	lebend	.	.	76	97
163	56,667	lebend	.	.	76	96
164	58,067	lebend	.	.	76	95
165	58,600	lebend	.	.	76	94
166	59,067	verstorben	,658	,033	77	93
167	59,267	lebend	.	.	77	92
168	59,300	lebend	.	.	77	91
169	60,867	lebend	.	.	77	90
170	61,300	lebend	.	.	77	89
171	61,333	lebend	.	.	77	88
172	62,033	lebend	.	.	77	87
173	62,500	lebend	.	.	77	86
174	62,667	lebend	.	.	77	85
175	62,700	lebend	.	.	77	84
176	63,233	lebend	.	.	77	83
177	63,667	lebend	.	.	77	82
178	63,967	lebend	.	.	77	81
179	64,033	lebend	.	.	77	80
180	66,133	lebend	.	.	77	79
181	68,300	lebend	.	.	77	78
182	68,367	lebend	.	.	77	77
183	68,367	lebend	.	.	77	76
184	68,800	lebend	.	.	77	75
185	71,300	lebend	.	.	77	74
186	72,100	lebend	.	.	77	73
187	72,333	lebend	.	.	77	72
188	72,967	verstorben	,648	,034	78	71
189	73,133	verstorben	,639	,034	79	70
190	73,700	lebend	.	.	79	69
191	74,400	lebend	.	.	79	68
192	75,033	verstorben	,630	,035	80	67
193	75,367	lebend	.	.	80	66
194	77,400	verstorben	,620	,036	81	65
195	79,033	lebend	.	.	81	64
196	79,933	verstorben	,611	,037	82	63
197	80,467	verstorben	,601	,037	83	62
198	81,100	lebend	.	.	83	61

199	81,267	lebend	.	.	83	60
200	81,333	lebend	.	.	83	59
201	81,600	verstorben	,591	,038	84	58
202	81,667	lebend	.	.	84	57
203	81,900	verstorben	,580	,039	85	56
204	82,067	lebend	.	.	85	55
205	82,167	verstorben	,570	,039	86	54
206	82,800	lebend	.	.	86	53
207	83,733	lebend	.	.	86	52
208	83,933	lebend	.	.	86	51
209	84,200	lebend	.	.	86	50
210	84,200	lebend	.	.	86	49
211	84,267	lebend	.	.	86	48
212	87,967	lebend	.	.	86	47
213	90,567	lebend	.	.	86	46
214	91,733	lebend	.	.	86	45
215	92,900	lebend	.	.	86	44
216	93,067	lebend	.	.	86	43
217	93,300	lebend	.	.	86	42
218	93,433	verstorben	,556	,041	87	41
219	99,333	lebend	.	.	87	40
220	100,767	lebend	.	.	87	39
221	100,967	lebend	.	.	87	38
222	101,833	lebend	.	.	87	37
223	102,467	lebend	.	.	87	36
224	103,433	lebend	.	.	87	35
225	103,833	lebend	.	.	87	34
226	103,833	lebend	.	.	87	33
227	104,067	lebend	.	.	87	32
228	105,267	lebend	.	.	87	31
229	105,700	lebend	.	.	87	30
230	106,100	lebend	.	.	87	29
231	106,433	lebend	.	.	87	28
232	106,900	lebend	.	.	87	27
233	109,700	lebend	.	.	87	26
234	111,300	lebend	.	.	87	25
235	112,033	lebend	.	.	87	24
236	112,067	lebend	.	.	87	23
237	112,633	lebend	.	.	87	22
238	113,767	lebend	.	.	87	21
239	116,500	lebend	.	.	87	20
240	116,833	lebend	.	.	87	19
241	117,600	verstorben	,527	,048	88	18
242	119,467	lebend	.	.	88	17
243	119,667	lebend	.	.	88	16
244	120,433	lebend	.	.	88	15
245	122,500	lebend	.	.	88	14
246	123,633	lebend	.	.	88	13
247	123,700	lebend	.	.	88	12
248	127,167	lebend	.	.	88	11
249	128,000	lebend	.	.	88	10

	250	128,133	lebend	.	.	88	9
	251	128,533	lebend	.	.	88	8
	252	128,833	lebend	.	.	88	7
	253	129,500	lebend	.	.	88	6
	254	129,767	lebend	.	.	88	5
	255	135,167	lebend	.	.	88	4
	256	139,267	lebend	.	.	88	3
	257	140,200	lebend	.	.	88	2
	258	140,267	lebend	.	.	88	1
	259	142,400	lebend	.	.	88	0
ja	1	,300	verstorben	,996	,004	1	235
	2	,333	verstorben	,992	,006	2	234
	3	,867	verstorben	,987	,007	3	233
	4	1,433	verstorben	,983	,008	4	232
	5	1,767	verstorben	,979	,009	5	231
	6	2,033	verstorben	,975	,010	6	230
	7	2,633	verstorben	,970	,011	7	229
	8	2,700	verstorben	,966	,012	8	228
	9	3,100	verstorben	,962	,012	9	227
	10	3,333	verstorben	,958	,013	10	226
	11	3,500	verstorben	,953	,014	11	225
	12	3,567	verstorben	,949	,014	12	224
	13	3,600	verstorben	,945	,015	13	223
	14	4,200	verstorben	,941	,015	14	222
	15	4,800	verstorben	,936	,016	15	221
	16	4,867	verstorben	,932	,016	16	220
	17	5,100	verstorben	,928	,017	17	219
	18	5,267	verstorben	,924	,017	18	218
	19	7,200	verstorben	,919	,018	19	217
	20	7,433	verstorben	,915	,018	20	216
	21	7,633	verstorben	,911	,019	21	215
	22	7,733	verstorben	,907	,019	22	214
	23	7,867	verstorben	,903	,019	23	213
	24	7,933	verstorben	,898	,020	24	212
	25	8,267	lebend	.	.	24	211
	26	8,567	verstorben	,894	,020	25	210
	27	9,233	lebend	.	.	25	209
	28	9,667	verstorben	,890	,020	26	208
	29	9,833	verstorben	,885	,021	27	207
	30	10,000	lebend	.	.	27	206
	31	11,233	verstorben	,881	,021	28	205
	32	11,367	verstorben	,877	,021	29	204
	33	11,400	lebend	.	.	29	203
	34	11,567	lebend	.	.	29	202
	35	12,500	lebend	.	.	29	201
	36	12,533	lebend	.	.	29	200
	37	12,900	lebend	.	.	29	199
	38	12,967	verstorben	,872	,022	30	198
	39	13,067	verstorben	,868	,022	31	197
	40	13,067	lebend	.	.	31	196
	41	13,067	lebend	.	.	31	195

42	13,400	lebend	.	.	31	194
43	13,667	verstorben	,864	,022	32	193
44	13,700	lebend	.	.	32	192
45	13,967	lebend	.	.	32	191
46	14,533	verstorben	,859	,023	33	190
47	14,600	verstorben	,855	,023	34	189
48	14,700	verstorben	,850	,023	35	188
49	14,967	lebend	.	.	35	187
50	15,367	lebend	.	.	35	186
51	15,600	verstorben	,845	,024	36	185
52	15,633	verstorben	,841	,024	37	184
53	16,233	verstorben	,836	,024	38	183
54	16,233	lebend	.	.	38	182
55	16,900	verstorben	,832	,025	39	181
56	17,033	verstorben	,827	,025	40	180
57	17,033	lebend	.	.	40	179
58	17,067	verstorben	,823	,025	41	178
59	17,400	lebend	.	.	41	177
60	17,667	lebend	.	.	41	176
61	17,733	lebend	.	.	41	175
62	17,933	lebend	.	.	41	174
63	18,167	lebend	.	.	41	173
64	18,433	verstorben	,818	,025	42	172
65	18,900	lebend	.	.	42	171
66	19,133	lebend	.	.	42	170
67	19,400	lebend	.	.	42	169
68	19,733	lebend	.	.	42	168
69	19,833	lebend	.	.	42	167
70	20,933	lebend	.	.	42	166
71	20,967	verstorben	,813	,026	43	165
72	21,400	lebend	.	.	43	164
73	21,467	lebend	.	.	43	163
74	21,767	verstorben	,808	,026	44	162
75	21,800	lebend	.	.	44	161
76	22,067	lebend	.	.	44	160
77	22,300	lebend	.	.	44	159
78	22,500	verstorben	,803	,026	45	158
79	22,533	lebend	.	.	45	157
80	22,567	lebend	.	.	45	156
81	22,900	verstorben	,798	,027	46	155
82	23,000	verstorben	,792	,027	47	154
83	23,433	verstorben	,787	,027	48	153
84	23,600	verstorben	,782	,028	49	152
85	23,967	lebend	.	.	49	151
86	24,200	lebend	.	.	49	150
87	24,300	lebend	.	.	49	149
88	24,700	lebend	.	.	49	148
89	25,067	lebend	.	.	49	147
90	25,633	lebend	.	.	49	146
91	25,667	lebend	.	.	49	145
92	25,900	lebend	.	.	49	144

93	26,233	verstorben	,777	,028	50	143
94	26,600	verstorben	,771	,028	51	142
95	28,200	verstorben	,766	,029	52	141
96	28,400	verstorben	,760	,029	53	140
97	28,400	lebend	.	.	53	139
98	29,167	lebend	.	.	53	138
99	29,867	verstorben	,755	,029	54	137
100	30,133	verstorben	,749	,030	55	136
101	31,000	verstorben	,744	,030	56	135
102	31,167	verstorben	,738	,030	57	134
103	31,700	lebend	.	.	57	133
104	32,367	lebend	.	.	57	132
105	32,367	lebend	.	.	57	131
106	33,133	lebend	.	.	57	130
107	33,567	verstorben	,733	,030	58	129
108	33,800	lebend	.	.	58	128
109	34,067	lebend	.	.	58	127
110	34,200	lebend	.	.	58	126
111	34,467	lebend	.	.	58	125
112	34,967	lebend	.	.	58	124
113	35,900	verstorben	,727	,031	59	123
114	36,067	verstorben	,721	,031	60	122
115	36,900	lebend	.	.	60	121
116	37,467	lebend	.	.	60	120
117	38,367	lebend	.	.	60	119
118	38,433	lebend	.	.	60	118
119	38,467	verstorben	,715	,031	61	117
120	41,233	lebend	.	.	61	116
121	41,767	verstorben	,709	,032	62	115
122	43,133	lebend	.	.	62	114
123	43,900	verstorben	,702	,032	63	113
124	44,033	lebend	.	.	63	112
125	44,300	lebend	.	.	63	111
126	44,333	lebend	.	.	63	110
127	44,533	verstorben	,696	,032	64	109
128	46,133	lebend	.	.	64	108
129	46,200	lebend	.	.	64	107
130	46,567	lebend	.	.	64	106
131	47,067	lebend	.	.	64	105
132	47,600	lebend	.	.	64	104
133	48,467	lebend	.	.	64	103
134	48,733	lebend	.	.	64	102
135	49,733	lebend	.	.	64	101
136	49,733	lebend	.	.	64	100
137	49,867	lebend	.	.	64	99
138	49,967	lebend	.	.	64	98
139	50,167	lebend	.	.	64	97
140	50,267	verstorben	,689	,033	65	96
141	50,400	lebend	.	.	65	95
142	52,233	lebend	.	.	65	94
143	52,633	lebend	.	.	65	93

144	53,100	lebend	.	.	65	92
145	53,300	lebend	.	.	65	91
146	54,467	lebend	.	.	65	90
147	55,367	verstorben	,681	,033	66	89
148	56,733	lebend	.	.	66	88
149	56,967	lebend	.	.	66	87
150	57,567	lebend	.	.	66	86
151	57,767	lebend	.	.	66	85
152	57,833	verstorben	,673	,034	67	84
153	58,067	lebend	.	.	67	83
154	58,567	lebend	.	.	67	82
155	58,600	lebend	.	.	67	81
156	59,667	lebend	.	.	67	80
157	60,033	lebend	.	.	67	79
158	60,033	lebend	.	.	67	78
159	60,133	lebend	.	.	67	77
160	62,667	verstorben	,664	,035	68	76
161	62,733	lebend	.	.	68	75
162	62,833	lebend	.	.	68	74
163	63,200	lebend	.	.	68	73
164	63,933	lebend	.	.	68	72
165	64,100	lebend	.	.	68	71
166	65,733	verstorben	,655	,035	69	70
167	65,867	verstorben	,646	,036	70	69
168	66,733	lebend	.	.	70	68
169	68,367	lebend	.	.	70	67
170	68,433	verstorben	,636	,037	71	66
171	69,667	lebend	.	.	71	65
172	71,500	lebend	.	.	71	64
173	72,533	verstorben	,626	,038	72	63
174	73,833	verstorben	,616	,038	73	62
175	73,900	verstorben	,606	,039	74	61
176	74,400	lebend	.	.	74	60
177	76,400	lebend	.	.	74	59
178	76,600	verstorben	,596	,040	75	58
179	77,667	lebend	.	.	75	57
180	81,333	lebend	.	.	75	56
181	81,767	lebend	.	.	75	55
182	82,067	lebend	.	.	75	54
183	83,533	lebend	.	.	75	53
184	84,033	lebend	.	.	75	52
185	84,333	verstorben	,585	,040	76	51
186	84,467	lebend	.	.	76	50
187	84,967	lebend	.	.	76	49
188	85,133	lebend	.	.	76	48
189	85,167	lebend	.	.	76	47
190	85,233	lebend	.	.	76	46
191	85,300	verstorben	,572	,042	77	45
192	85,333	lebend	.	.	77	44
193	86,567	lebend	.	.	77	43
194	87,500	verstorben	,559	,043	78	42

195	90,967	lebend	.	.	78	41
196	92,200	lebend	.	.	78	40
197	94,233	lebend	.	.	78	39
198	94,267	lebend	.	.	78	38
199	94,300	lebend	.	.	78	37
200	94,667	lebend	.	.	78	36
201	96,100	lebend	.	.	78	35
202	100,433	lebend	.	.	78	34
203	100,567	verstorben	,542	,044	79	33
204	101,133	lebend	.	.	79	32
205	105,167	lebend	.	.	79	31
206	105,633	lebend	.	.	79	30
207	107,367	lebend	.	.	79	29
208	107,533	lebend	.	.	79	28
209	107,933	lebend	.	.	79	27
210	108,500	lebend	.	.	79	26
211	109,433	lebend	.	.	79	25
212	109,600	lebend	.	.	79	24
213	110,800	lebend	.	.	79	23
214	110,967	lebend	.	.	79	22
215	112,600	verstorben	,517	,049	80	21
216	113,767	verstorben	,493	,052	81	20
217	115,167	verstorben	,468	,055	82	19
218	115,500	lebend	.	.	82	18
219	115,667	lebend	.	.	82	17
220	117,500	lebend	.	.	82	16
221	117,533	lebend	.	.	82	15
222	118,333	lebend	.	.	82	14
223	118,700	lebend	.	.	82	13
224	120,033	lebend	.	.	82	12
225	125,567	lebend	.	.	82	11
226	126,500	lebend	.	.	82	10
227	129,667	lebend	.	.	82	9
228	131,400	lebend	.	.	82	8
229	132,600	lebend	.	.	82	7
230	135,967	lebend	.	.	82	6
231	136,700	lebend	.	.	82	5
232	137,900	lebend	.	.	82	4
233	138,300	lebend	.	.	82	3
234	138,633	lebend	.	.	82	2
235	139,100	lebend	.	.	82	1
236	139,800	lebend	.	.	82	0

11.3 Votum der Ethik-Kommission

(Der Abdruck des Votums der Ethik-Kommission wurde zum Schutz von persönlichen Daten in diesem PDF entfernt.)

12 Publikationsverzeichnis

Folgende Kongressbeiträge stehen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit:

1. Euroanaesthesia 2010

Kongress:

Euroanaesthesia 2010 - The European Anaesthesiology Congress,
Helsinki, Finnland

Poster Präsentation

Publizierter Abstract:

Gruss M, Ahlbrandt J, Burkhardt E, Ludecke G, Rohrig R. Peridural anaesthesia during cancer-surgery of renal cell carcinoma does not influence long-term survival: 8AP4-9. *Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(47).

2. DAC 2010

Kongress:

DAC 2010 - Deutscher Anästhesiecongress 2010
Nürnberg, Deutschland

Kurzvortrag / ePoster

Publizierter Abstract:

Ahlbrandt J, Burkhardt E, Gruss M, et al. Periduralanästhesie während der Tumor-Chirurgie beim Nierenzellkarzinom hat keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben: PO-2.3.9. In: *Anästh Intensivmed 2010*. Vol 51. ; 2010:170.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort/Datum Unterschrift

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Markus A. Weigand und Prof. Dr. Rainer Röhrig für die Überlassung des Themas, sowie die lange währende Betreuung.

Gleichsam Prof. Dr. Markus Weigand für die eröffneten Türen und Chancen in Heidelberg, sowie die Geduld, auch nach vielen Jahren noch Projekte aus der Gießener Zeit zu Ende zu bringen.

Weiterhin Prof. Dr. Rainer Röhrig, ohne den ich nie zu dieser Arbeit oder vielen anderen gekommen wäre. Ohne seine Begeisterung für Wissenschaft und ständige Neugier als Motivation und seine Grund- und Vorsätze als Leitplanken wären viele Wissenschaftler – inklusive mir – nicht so weit gekommen.

Meinen Mitstreiterinnen Priv. Doz. Dr. med. Julia Holler-Waldmann und Dr. med. Julia Knapheide danke ich für die gute Zusammenarbeit an weiteren Studien, für die diese Arbeit den Grundstein gelegt hat.

Ich danke meiner Frau Dr. Anna Ahlbrandt für guten Zuspruch, viel Geduld und den sprichwörtlich freien Rücken, den es braucht, um etwas fertig zu bekommen.

Zuletzt danke ich meiner Familie, vor allem meiner Mutter, für die Chance Arzt zu werden und eine solche Arbeit schreiben zu dürfen.