

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christian G. Stief

**Nachsorge von high-risk Urothelkarzinomen - ist die
mehrfache intravesikale Instillation von
Hexaminolaevulinsäure (HAL) zur Diagnose eines
Urothelkarzinoms sicher?**

Dissertation,
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin,
an der Medizinischen Fakultät der,
Ludwig-Maximilians-Universität zu München,

vorgelegt von
Maria Apfelbeck
aus Deggendorf

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Alexander Karl

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Andreas Leunig

Prof. Dr. Oliver Reich

Prof. Dr. Patrick Bastian

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

21.02.2019

Meinen Eltern
Meiner Schwester

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Maria Apfelbeck, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Nachsorge von high-risk Urothelkarzinomen - ist die mehrfache intravesikale Instillation von Hexaminolaevulinsäure (HAL) zur Diagnose eines Urothelkarzinoms sicher?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.03.2019

.....

Maria Apfelbeck

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Urothelkarzinom der Harnblase	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Klassifikation der Harnblasentumore	4
1.1.4 Diagnostik von Blasentumoren	7
1.1.4.1 Computertomographie	7
1.1.4.2 Ausscheidungsurogramm (AUG)	7
1.1.4.3 Ultraschall	8
1.1.4.4 Urinzytologie	8
1.1.4.5 Urinmarker	9
1.1.4.6 Zystoskopie und transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)	11
1.1.4.7 Photodynamische Diagnostik (PDD)	12
1.1.4.8 Narrow Band Imaging	15
1.1.5 Risikostratifizierung	15
1.1.6 Therapie	18
3.1.2 Transurethrale Resektion von oberflächlichen Blasentumoren (TUR-B)	18
1.1.6.2 Intravesikale Instillationstherapien	18
1.1.6.2.1 Intravesikale Chemotherapie	19
1.1.6.2.2 BCG-Instillationstherapie	20
1.1.6.2.3 Intravesikale Instillationstherapien zur Behandlung von CIS	21
1.1.6.3 Radikale Zystektomie	21
1.2 Die allergische Reaktion	22
2 Zielsetzung	24

3 Material und Methoden	25
3.1 Material	25
3.1.1 Patientenkollektiv	25
3.1.2 Fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B+PDD)	26
3.1.3 Erhobene Parameter	26
3.1.4 Software und Datenbanken	30
3.2 Methoden	30
3.2.1 Statistische Analysen	30
4 Ergebnisse	31
5 Diskussion	34
6 Zusammenfassung	40
7 Abkürzungsverzeichnis	42
8 Abbildungsverzeichnis	44
9 Literaturverzeichnis	46

1 Einleitung

1.1 Das Urothelkarzinom der Harnblase

1.1.1 Epidemiologie

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist die neunt häufigste Tumorentität weltweit [1]. Männer sind hierbei deutlich häufiger betroffen als Frauen [1]. Zweidrittel aller neudiagnostizierten Blasentumore betreffen Männer [1]. Dies ist wahrscheinlich durch einen geringeren Nikotinabusus sowie eine geringere berufliche Exposition der weiblichen Bevölkerung zu erklären. Demgegenüber steht ein schlechteres Outcome weiblicher Patienten nach radikaler Zystektomie [2]; dieser Zusammenhang ist bisher ungeklärt. Das Urothelkarzinom der Harnblase ist nicht nur einer der häufigsten Tumore weltweit, er ist zudem mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert. Im Jahr 2008 stellten Blasentumore die acht häufigste Krebstodesursache in Europa dar [3].

75% aller neu diagnostizierten Blasentumore sind auf die Mukosa sowie die Submukosa beschränkt und gehören somit zu der Gruppe der nicht invasiven Blasentumore [4]. Charakteristisch für diese nicht invasiven Blasentumore ist ihre hohe Rezidivrate [5]. Die restlichen 25 % der neu diagnostizierten Blasentumore zählen zur Gruppe der muskelinvasiven Blasentumore und benötigen eine definitive Therapie (radikale Zystektomie, Strahlentherapie) [4]. Sie sind mit einer schlechten Prognose assoziiert und ziehen große Einschränkungen der Lebensqualität nach sich [6, 7].

1.1.2 Ätiologie

Den Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Blasen Tumoren stellen mit 50% die im Tabakrauch enthaltenen aromatischen Amine sowie die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe dar [4, 8, 9]. Zwischen 16,1 % und 38,2 % aller Erwachsenen in Europa und den USA rauchen [10]. Auch für Passivrauchen konnte ein positiver Effekt für die Entstehung von Blasen Tumoren nachgewiesen werden [11].

Der zweithäufigste Risikofaktor ist mit 7,1 % die berufliche Exposition zu den oben genannten chemischen Verbindungen sowie zusätzlich zu Chlorkohlenwasserstoffen [4]. Vornehmlich betroffen sind Arbeiter in Industrieanlagen, die Farbe, Färbemittel, Metall und Petroleum herstellen [4, 12, 13]. Im Zuge der Verbesserungen der Arbeitsschutzgesetze unterliegen Chemiarbeiter heutzutage in modernen Fabrikanlagen keinem erhöhtem Risiko mehr einen Blasen tumor zu entwickeln [14]. Dennoch ist aufgrund der hohen Exposition zu Tabakrauch in Entwicklungsländern auch in Zukunft weltweit eine steigende Inzidenz an Blasen Tumoren zu erwarten [15]. Eine Reduktion der Inzidenz kann vornehmlich durch eine Expositionsprophylaxe der krebserregenden Substanzen erzielt werden. Diskutiert wurde auch ein Zusammenhang zwischen Haare färben und dem Auftreten von Blasen Tumoren [16, 17]. Bisher konnte jedoch kein Zusammenhang nachgewiesen werden [18]. Ebenso gab es Vermutungen, dass regelmäßiges Trinken von koffeinhaltigen oder alkoholischen Getränken in größeren Mengen eine Rolle bei der Entstehung von Blasen Tumoren spielt [19, 20]. Die Studienlage hierzu ist aktuell kontrovers. Eine signifikant höhere Inzidenz von Blasen Tumoren bei Kaffeetrinkern oder Alkoholkonsumenten konnte bislang jedoch nicht bewiesen werden [21-23]. Ros et al konnte zeigen, dass auch die Trinkmenge keinen Einfluss auf die Inzidenz hat [22].

Ein nicht unerheblicher Risikofaktor ist arsenhaltiges Wasser. Arsen stellt auch 20 Jahre nach der Exposition noch einen unabhängigen Risikofaktor dar, wie in einer großen chilenischen Studie um Fernandez et al gezeigt werden konnte [24]. Arsen ist nahezu in allen Ländern weltweit im Grundwasser enthalten.

Zusätzlich zu negativen Umwelteinflüssen spielt die genetische Disposition eine gewisse Rolle bei der Entstehung von Blasen Tumoren [25]. Verwandte ersten Grades erkranken im Vergleich zur restlichen Bevölkerung doppelt so häufig an einem Urothelkarzinom der Harnblase [3]. Genetische Faktoren wie FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3) [26, 27] oder N-Acetyl-Transferase Enzyme (NAT1, NAT2) [28], werden gerade untersucht, inwieweit sie an der Entstehung von Blasen Tumoren beteiligt sind. Sie werden zum einen in Urothelkarzinomen in einer größeren Anzahl exprimiert, weisen in Urothelkarzinomen zum Teil Mutationen auf und spielen eine Rolle bei der Entgiftung von Tabakstoffen [4].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Blasen Tumoren ist die Bilharziose. Diese ist v.a. in weiten Teilen Nordafrikas in den Regionen des Nildeltas endemisch. In Ägypten sind vermutlich 28,4% aller Blasen Tumore durch Bilharziose bedingt [29]. Bilharziose wird durch den Parasiten *Schistosoma haematobium* verursacht. Die Akutphase ist bei adäquater Therapie komplett reversibel. Kommt es jedoch zu einer Chronifizierung der Erkrankung entstehen durch Dysplasien Plattenepithelkarzinome [30-32]. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen Dauerkatheterträgern und der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase postuliert [33]. Kaufmann und Kollegen konnten bei 6 von 62 Patienten mit Katheterableitung nach mehr als 10 Jahren einen Blasen Tumor nachweisen [34].

Zuletzt sei noch erwähnt, dass ein erwiesenermaßen relativ höheres Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken ebenfalls für Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten vorliegt [35, 36]. Histopathologisch zeigt sich bei diesen Patienten häufiger ein Plattenepithelkarzinom als ein Urothelkarzinom [35, 36].

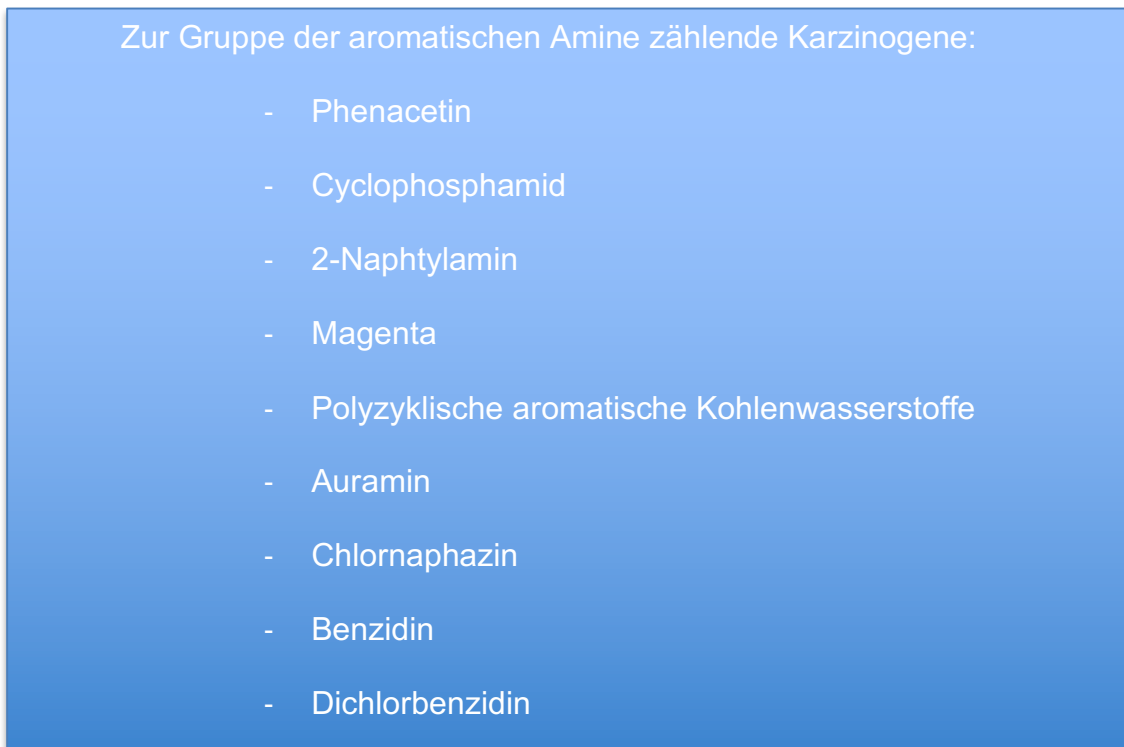


Abbildung 1: Zur Gruppe der aromatischen Amine zählende Karzinogene [37]

1.1.3 Klassifikation der Harnblasentumore

Zum besseren Verständnis der Stadieneinteilung der Harnblasentumore folgt kurz skizziert der mikroskopische Aufbau der Harnblasenwand von innen nach außen:

- Übergangsepithel (Urothel) = mehrschichtiges Epithel (Basalzellschicht, Zwischenzellschicht, Deckzellschicht)

- Lamina propria = Submukosa, diese besteht aus Bindegewebe und einem Gefäßplexus
- Tunica muscularis = glattmuskulärer M. detrusor vesicae

Urothelkarzinome der Harnblase werden eingeteilt in sogenannte low- und high-grade Tumore sowie in nicht-muskelinvasive (NMIBC) und muskelinvasive Urothelkarzinome (MIBC) [4, 38, 39].

Zur Gruppe der NMIBC gehören alle Tumore die auf die Mukosa (Ta) sowie die Submukosa (T1) beschränkt sind. Eine Sondergruppe der NMIBC stellt das sogenannte Carcinoma in situ (CIS) dar, hierbei handelt es sich um eine flach wachsende auf die Mukosa beschränkte high-grade Läsion [40]. Diese ist unter Weißlichtbedingungen oft schwer von entzündlichen Läsionen der Harnblase zu unterscheiden. Das Carcinoma in situ gehört zwar zur Gruppe der nicht-muskelinvasiven Blasentumore ist jedoch mit einem hohen Progressions- und Mortalitätsrisiko assoziiert [41].

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
	T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)
	T2b Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
	T3a Microscopically
	T3b Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
	T4a Tumour invades prostate, uterus or vagina
	T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M - Distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Abbildung 2: TNM-Klassifikation von Harnblasentumoren [42]

1.1.4 Diagnostik von Blasentumoren

Das erste Symptom eines Blasentumors ist häufig die Makrohämaturie [43, 44]. Im Rahmen der Abklärung sollte zunächst eine Zystoskopie durchgeführt werden. Bei fehlendem zystoskopischem Tumornachweis ist eine Computertomographie (CT) des Abdomens zum Ausschluss eines Tumors des oberen Harntraktes indiziert [45]. Eine körperliche Untersuchung ist nicht ausreichend um einen Blasentumor zu diagnostizieren [6].

1.1.4.1 Computertomographie

Die Computertomographie dient vor allem dazu Tumore des oberen Harntraktes darzustellen. Deshalb ist es wichtig, diese mit Kontrastmittel und Spätphase zur Darstellung des Nierenbeckens und der Harnleiter durchzuführen. Dargestellt werden können papilläre Tumore die als Füllungsdefekte oder Hydronephrose imponieren. Die Dokumentation der Ausscheidungsphase erfolgt 5-7 Minuten nach Kontrastmittelgabe [46, 47].

1.1.4.2 Ausscheidungsurogramm (AUG)

Die Ausscheidungsurographie, oder auch als Infusionsurographie (IUG) bezeichnet, wurde früher häufiger anstelle der CT-Urographie durchgeführt. Aufgrund der deutlich höheren Treffsicherheit der CT-Urographie spielt das AUG heute kaum eine Rolle mehr [48]. Zunächst wird eine Abdomenübersichtsaufnahme (Leeraufnahme) angefertigt. Zu starker Meteorismus beeinträchtigt jedoch die Beurteilbarkeit der Röntgenaufnahmen. Abführende Maßnahmen vor der Ausscheidungsurographie

werden jedoch kontrovers diskutiert. Nach Dokumentation guter diagnostischer Verhältnisse wird jodhaltiges Kontrastmittel über die Vene injiziert. Nach 2-3 Minuten zeigt sich bereits eine Kontrastierung der Nieren. Weitere Aufnahmen erfolgen nach 6 und 12 Minuten zur Darstellung der Harnleiter und Dokumentation des Abflusses des Kontrastmittels in die Harnblase. Nach 6 Minuten kontrastieren sich die Nieren sowie die proximalen Ureteren. Nach 12 Minuten werden die kompletten Harnleiter sowie die bereits mit Kontrastmittel gefüllte Harnblase sichtbar. Tumore im Nierenbeckenkelchsystem, den Ureteren sowie in der Harnblase kommen indirekt als Füllungsdefekte oder Hydronephrosen zur Darstellung. Zeichen eines Harnstaus ist eine verzögerte Kontrastmittelausscheidung [49, 50].

1.1.4.3 Ultraschall

Die Sonographie der Nieren sowie der Harnblase gehört zu jeder urologischen Primärdiagnostik mit dazu; kann jedoch das CT und die Zystoskopie nicht ersetzen. CIS, zum Beispiel, kann nicht mittels Ultraschall oder CT diagnostiziert werden kann. Der Ultraschall kann jedoch erste wegweisende Auffälligkeiten, wie zum Beispiel einen Harnstau oder eine Raumforderung innerhalb der Harnblase, aufzeigen [51].

1.1.4.4 Urinzytologie

Die Urinzytologie beinhaltet die mikroskopische Untersuchung von abgeschilferten Zellen des Urothels im Urin. Zur zytologischen Untersuchung kann sowohl Mittelstrahlurin als auch eine im Rahmen einer Zystoskopie gewonnene Spülzytologie verwendet werden. Mit Hilfe der Zytologie können vor allem high-grade Urothelkarzinome demaskiert werden [52]. Hierbei erlangt die Urinzytologie in der

Hand eines erfahrenen Untersuchers eine Spezifität von über 90 % [53, 54]. Die Sensitivität für low-grade Tumore hingegen liegt bei lediglich 16 % [52], da gut differenzierte Tumore wenig Zellen abschilfern. Eine negative Zytologie schließt die Anwesenheit eines Urothelkarzinoms daher nicht aus. Falsch positive Ergebnisse können durch Harnwegsinfektionen, Steine oder Instillationstherapien hervorgerufen werden [53]. Im Folgenden sind typische urinzytologische Befunde und ihre Interpretation aufgeführt gemäß des Paris Systems zur Klassifikation der Urinzytologie [55]:

- Negativ: es sind keine Tumorzellen vorhanden
- Atypisch: es liegen keine high-grade Zellen vor. Anhand der vorliegenden Zellen kann jedoch nicht beurteilt werden, ob es sich um reaktive Veränderungen handelt oder um ein low-grade Karzinom
- Verdächtig: stark reaktive Veränderungen; ein high-grade Karzinom kann nicht sicher ausgeschlossen werden
- Positiv: Nachweis von high-grade Zellen

1.1.4.5 Urinmarker

In Entwicklung befinden sich Urinmarkersysteme zur Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit im hochdifferenzierten Tumorspektrum. Diese werden sowohl in der Primärdiagnostik als auch im Rahmen der Nachsorge in mehreren Studien getestet [53, 56-58]. Keine dieser Urinmarkersysteme hat bisher Verwendung im klinischen Alltag gefunden. Sie werden auch nicht von anerkannten Richtlinien zum Einsatz in der Diagnostik oder zur Nachsorge des Urothelkarzioms empfohlen [58]. In **Abbildung 3** sind einige der getesteten Urinmarker aufgeführt

sowie ihre Sensitivität und Spezifität im Bereich der verschiedenen Tumordifferenzierungsgrade. Große Beachtung fanden vor allem der BTS-Stat und der BTA-TRAK Test. Diese Tests beruhen auf dem Nachweis eines „Blasentumorantigens“ im Urin [59]. Auch bei diesen Tests zeigt sich eine geringe Sensitivität im Bereich der G1 und G2 Tumore [57]. Dies und die Tatsache, dass die Spezifität beim Vorliegen einer Urolithiasis, benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder Harnwegsinfektionen um 2/3 gesenkt wird [53, 56-58], führte dazu, dass eine Einführung in den klinischen Alltag für nicht sinnvoll erachtet wurde. In einigen Zentren wird die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt. Sie wird im klinischen Alltag zur weiteren Abklärung bei positiver Spülzytologie und unauffälliger Zystoskopie angewendet [60]. Die Aufarbeitung erfolgt ähnlich der Urinzytologie, ist jedoch zeitaufwändiger. Fluoreszenzmikroskopisch können Aneuploidien oder der Verlust der Heterozygotie detektiert werden [60].

Markersystem	Sensitivität (%)			Spezifität (%)
	G1	G2	G3	
BTA-Stat-Test	48-59	50-58	63-95	33-100
NMP-22	52-82	45-89	50-94	68-70
Uro-Vysion	36-55	76-78	94-96	94-96
Zytologie	63	80	90	

Abbildung 3: Sensitivität und Spezifität verschiedener Markersysteme zur Detektion von Urothelkarzinomen [57, 58, 61]

1.1.4.6 Zystoskopie und transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)

Weder die Urinzytologie noch die Tumormarker können eine Blasenspiegelung in der Diagnose von Urothelkarzinomen ersetzen. Sie können jedoch unterstützend wirken. Insbesondere bei der Detektion eines CIS, da dieses häufig in der Zystoskopie übersehen wird. Die Standardzystoskopie wird unter Weißlichtbedingungen durchgeführt. Hierbei können unter örtlicher Betäubung starre oder flexible Zystoskope verwendet werden. Bei Männern ist die Verwendung von flexiblen Zystoskopen aufgrund einer Flexion der Geräte um 120 Grad deutlich angenehmer für den Patienten. Zur histologischen Sicherung des endoskopischen Verdachtes auf einen Blasentumor wird die Zystoskopie in Narkose in Resektionsbereitschaft durchgeführt. Hierbei handelt es sich um die sogenannte transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B). Ziel ist es papilläre nicht-muskelinvasive Tumore in toto zu entfernen sowie genügend histologisches Material zur genauen Gradeinteilung des Tumors zu gewinnen. Um dies gewährleisten zu können ist eine Resektion bis in die Muskulatur notwendig, damit der Pathologe eine genaue Aussage über die Eindringtiefe des Tumors treffen kann. Ein Fehlen von Detrusormuskulatur im histologischen Präparat bedeutet ein höheres Risiko für einen Residualtumor sowie ein Tumorrezidiv und ist somit mit einer schlechteren Prognose assoziiert [62-64]. Da unter Weißlichtbedingungen häufig malignitätsverdächtige Läsionen übersehen werden [41, 65], wurden neuere Methoden zur Identifizierung von Blasentumoren entwickelt.

1.1.4.7 Photodynamische Diagnostik (PDD)

Die photodynamische Diagnostik (PDD) ist ein Verfahren zur Diagnostik von Harnblasentumoren. Hierfür wird Hexaminolaevulinsäure (Hexvix® in Europa, Cysview® in den USA) ein Derivat der 5-Aminolaevulinsäure (ALA) verwendet. Nach der Aufnahme in die Tumorzellen wird die Säure in den fluoreszierenden Farbstoff Protoporphyrin IX umgewandelt. Der spezielle Stoffwechsel von Tumorzellen führt zu einer Akkumulation von Protoporphyrin im Tumorgewebe [66, 67].

Hexaminolaevulinsäure (Hexvix®) wird mindestens eine Stunde vor dem Eingriff über einen Katheter in die Harnblase instilliert. Unter Blaulichtbedingungen bei einer Wellenlänge zwischen 345nm – 475nm leuchtet die Tumoraläsion rot (**Abbildung 4**). Zum Vergleich ist in **Abbildung 5** der gleiche Tumor unter Weißlichtbedingungen zusehen. Die Fluoreszenz-Zystoskopie erleichtert vor allem die Diagnose von flachen high-grade Läsionen in der Harnblase (**Abbildung 6**).



Abbildung 4: Papillärer Tumor unter Blaulichtbedingungen

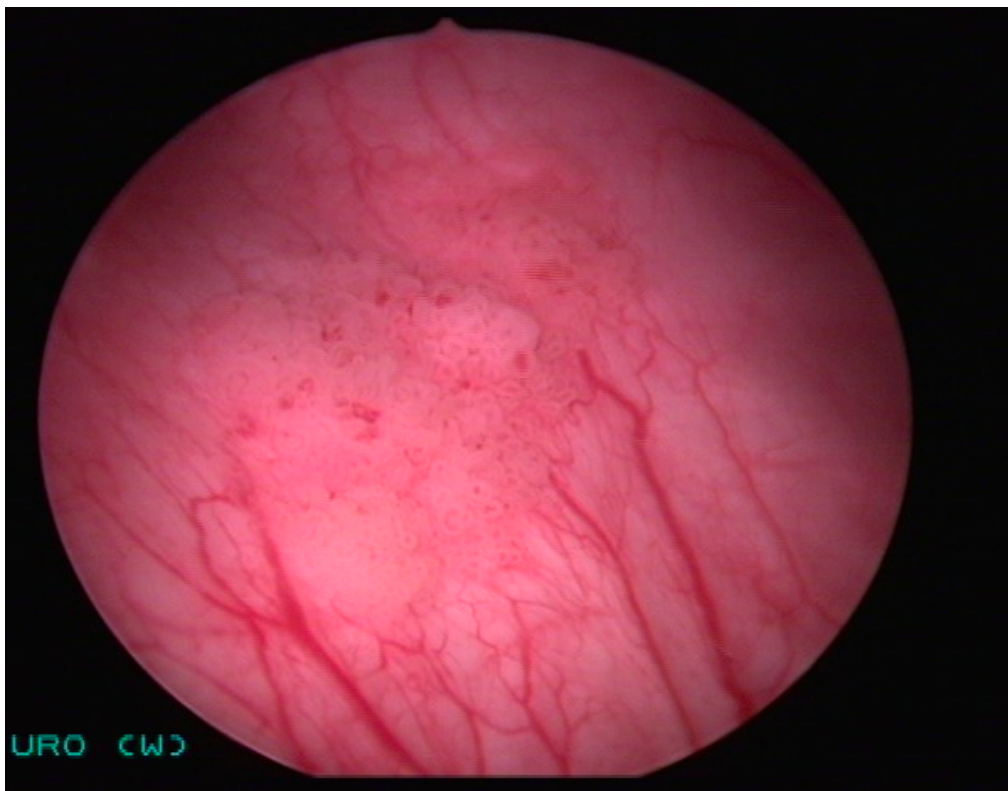


Abbildung 5: Papillärer Tumor unter Weißlichtbedingungen

Kausch et al. und Mowatt et al. konnten zeigen, dass mit Hilfe der photodynamischen Diagnostik im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie eine höhere Sensitivität in der Detektion von Blasentumoren erreicht werden kann (93% zu 65%) [41, 65].

Insbesondere in der Detektion eines CIS weist die photodynamische Diagnostik eine höhere Sensitivität auf als die herkömmliche randomisierte Biopsieentnahme [41, 65]. Damit kann die Rezidivrate von Blasentumoren in den ersten 12 Monaten auf weniger als 10 % reduziert werden [68]. Falsch positive Ergebnisse können im Rahmen einer Infektion, nach TUR-B oder BCG-Instillationstherapie auftreten. Die photodynamische Diagnostik wird von den europäischen Leitlinien empfohlen, wenn das Vorliegen eines CIS oder eines high-grade Tumors vermutet wird. Dies ist zum Beispiel bei positiver Spülzytologie und negativer Weißlichtzystoskopie der Fall. [6]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Blaulichtzystoskopie zusätzlich im Fall des Verdachtes auf ein Rezidiv bei high-grade Tumoren in der Vorgeschichte oder multifokalem Tumorwachstum [69].

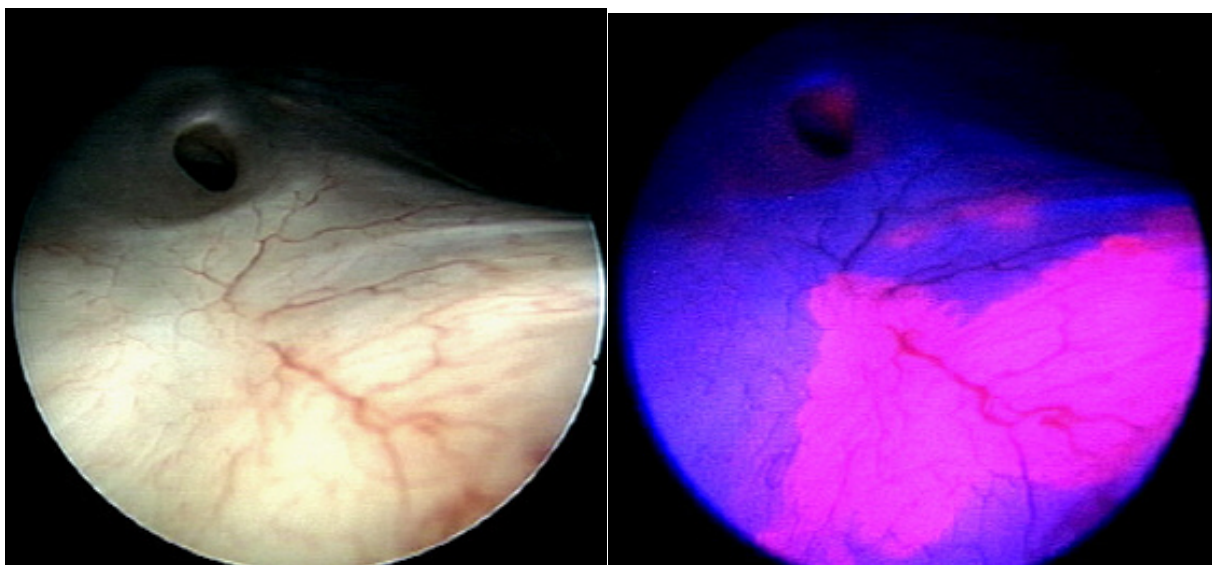


Abbildung 6: Die Fluoreszenzendoskopie (rechts) zeigt ein Carcinoma in situ, welches in der Weißlichtzystoskopie (links) nur schwer zu erkennen ist

1.1.4.8 Narrow Band Imaging

Bei diesem Verfahren wird ein eingeschränkter Lichtwellenbereich („narrow“) zwischen 440-460 nm (blaues Licht) und 540-560 nm (grünes Licht) verwendet [70], da Hämoglobin vornehmlich Licht dieser beiden Wellenlängen absorbiert. Damit lassen sich Blutgefäße besser darstellen und demzufolge auch hyperperfundiertes tumorös verändertes Gewebe. In einigen Studien konnte eine verbesserte Detektionsrate sowie eine Reduktion der Rezidivrate um 18,5 % innerhalb von zwölf Monaten gegenüber der Weißlichtzystoskopie nachgewiesen werden [70-72]. Aktuell wird dieses Verfahren noch nicht von den europäischen Leitlinien als Standardmethode zur Diagnostik des Urothelkarzinoms empfohlen [6].

1.1.5 Risikostratifizierung

Die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) hat ein Punktesystem zur Prognoseeinschätzung von NMIBC hinsichtlich ihres Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos entwickelt. Das System basiert auf den Daten von 2596 Patienten [73]. Patienten mit einem CIS wurden nicht in die Auswertung miteingeschlossen [73]. In der folgenden **Abbildung 9** sind die relevanten Parameter mit der jeweiligen Wichtung anhand eines Punktesystems in Bezug auf ihr Rezidiv- und Progressionsrisiko aufgeführt. **Abbildung 7** und **8** zeigen das Rezidiv- und Progressionsrisiko innerhalb eines bzw. innerhalb von 5 Jahren in Abhängigkeit des Gesamtpunktescores.

Faktor	Rezidivrisiko	Progressionsrisiko
Anzahl der Tumore		
Singulärer Tumor	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumordurchmesser		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Vorangegangene Rezidivrate		
Primärtumor	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/Jahr	4	2
Kategorie		
Ta	0	0
T1	1	4
Gleichzeitige Anwesenheit von CIS		
Nein	0	0
Ja	1	6
Differenzierungsgrad		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamtsumme	0-17	0-23

Abbildung 7: Punktesystem zur Ermittlung der Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit eines NMIBC [73]

Gesamtpunkte Rezidiv	Wahrscheinlichkeit eines Rezidives in 1 Jahr (%)	Wahrscheinlichkeit eines Rezidives in 5 Jahren (%)
0	15	31
1-4	24	46
5-9	38	62
10-17	61	78

Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit eines Rezidives in Abhängigkeit der Gesamtsumme [73]

Gesamtpunkte Progression	Wahrscheinlichkeit der Progression in 1 Jahr (%)	Wahrscheinlichkeit der Progression in 5 Jahren (%)
0	0,2	0,8
2-6	1	6
7-13	5	17
14-23	17	45

Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit einer Progression in Abhängigkeit der Gesamtsumme [73]

1.1.6 Therapie

Die Art der Therapie richtet sich maßgeblich nach dem im Rahmen der TUR-B diagnostizierten Tumorstadium sowie dem Differenzierungsgrad. Denn davon abhängig ist maßgeblich das Rezidiv- und Progressionsrisiko des Tumors. Im Folgenden sind die einzelnen Therapieoptionen in Abhängigkeit des Tumorstadiums aufgeführt.

1.1.6.1 Transurethrale Resektion von oberflächlichen Blasentumoren (TUR-B)

Die Indikation zur transurethralen Resektion besteht bei jedem Primärtumor zum einen zur kurativen Therapie und zum anderen zur Bestimmung des lokalen Tumorstadiums. Oberflächliche gut differenzierte Tumore können komplett durch die transurethrale Resektion therapiert werden. Auf die Mukosa sowie die Lamina propria beschränkte G2 oder G3 Tumore sollten innerhalb von 2-6 Wochen nach der primär durchgeführten transurethralen Resektion eine Nachresektion erhalten [74]. Ebenso wenn der Verdacht einer R1 oder R2 Resektion vorliegt.

1.1.6.2 Intravesikale Instillationstherapien

Als intravesikale Instillationstherapien eignen sich vor allem Chemo- oder Immuntherapien. Diese dienen vornehmlich der Reduktion des Rezidivrisikos.

1.1.6.2.1 Intravesikale Chemotherapie

Hierfür eignet sich insbesondere Mitomycin, Epirubicin und Pirarubicin. Diese konnten alle einen Benefit auf die Reduktion der Rezidivrate zeigen [75]. In Deutschland wird vornehmlich Mitomycin verwendet. Die intravesikale Chemotherapie kann als Einmalgabe unmittelbar nach der transurethralen Resektion erfolgen oder als adjuvante Chemotherapie über mehrere Wochen nach der Operation. Eine Einmalgabe unmittelbar nach der TUR-B reduziert erwiesenermaßen die Zirkulation von Tumorzellen nach der TUR-B in low risk Patienten [76]. So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die einmalige intravesikale Instillation eines Chemotherapeutikums die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines NMIBC um 14 % reduziert (von 59% auf 45%) [75]. Davon profitieren allerdings nur Patienten mit einem Risiko für ein Rezidiv innerhalb eines Jahres und einem Score < 5 gemäß der EORTC-Risikostratifizierung [73]. Auch zeigt die Einmalgabe keine Effektivität bei multilokulärem Tumoraufreten [77]. Einige Studien konnten zudem einen Einfluss auf die Rezidivrate einer Mitomycin-Instillationstherapie über mehrere Monate zeigen [77-79]. Die Dauer wird aktuell kontrovers diskutiert. Jedoch zeigt die aktuelle Studienlage keinen Mehreffekt einer Instillationstherapie länger als ein Jahr [77]. Die aktuellen Richtlinien der Europäischen Urologischen Gesellschaft empfehlen eine adjuvante Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum über einen längeren Zeitrahmen bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase intermediären Risikos [6].

1.1.6.2.2 BCG-Instillationstherapie

Hierbei handelt es sich um das Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Die Instillation verursacht eine bakterielle Entzündungsreaktion des Urothels mit Granulombildung und Freisetzung von Granulozyten und Lymphozyten. Durch die Entzündungsreaktion kommt es in einem Nebeneffekt zu einer Zerstörung von Tumorzellen sowie zu einer gewissen Immunisierung [80]. Die Effektivität von BCG in der Senkung des Rezidivrisikos im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie beziehungsweise im Vergleich zur alleinigen TUR-B wurde durch viele Studien bewiesen [81-85]. Bezüglich der Dauer der Instillationstherapie gibt es jedoch häufig unterschiedliche Aussagen. Diskutiert werden Therapien zwischen einem und drei Jahren (BCG-Erhaltungstherapie) sowie eine alleinige Induktionstherapie über einen Zeitrahmen von 6 Wochen. Eine Metaanalyse mit 2820 Patienten konnte eine Reduktion der Rezidivrate um 32% unter BCG-Erhaltungstherapie zeigen, während das Risiko für ein Rezidiv in der Gruppe der Patienten mit alleiniger BCG-Induktionstherapie um 28 % höher lag [81]. Ebenso erwies sich eine Instillationstherapie über einen Zeitrahmen von drei Jahren bei Patienten mit einem Hochrisikotumor effektiver in der Senkung des Rezidivrisikos als eine Instillationstherapie über ein Jahr [86]. Die Effektivität von BCG bezüglich der Progressionsrate wird kontrovers diskutiert. Die meisten Studien konnten eine Reduktion der Progressionsrate beziehungsweise eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls für Patienten nachweisen, bei denen eine BCG-Erhaltungstherapie durchgeführt wurde [87, 88]. In einer Metaanalyse reduzierte sich das Progressionsrisiko um 27% [87, 88]. Demgegenüber stehen Studien die eine Überlegenheit einer BCG-Therapie gegenüber einer Chemotherapie in Bezug auf die Progressionsrate widerlegen [81]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die

aktuelle Studienlage für eine Überlegenheit einer BCG-Erhaltungstherapie gegenüber einer intravesikalen Chemotherapie spricht.

1.1.6.2.3 Intravesikale Instillationstherapien zur Behandlung von CIS

CIS kann nicht mithilfe eines endoskopischen Verfahrens behandelt werden. Der Nachweis von CIS erfordert die Durchführung einer intravesikalen Instillationstherapie bzw. die Durchführung einer radikalen Zystektomie. Eine adäquate Behandlung von CIS ist jedoch unabdingbar, da die Anwesenheit von CIS die Rezidiv- sowie die Progressionswahrscheinlichkeit eines NMIBC deutlich erhöht [73, 89]. Die Instillationstherapie mit BCG erwies sich in der Behandlung von CIS einer Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum als deutlich überlegen. So beträgt die Ansprechrate einer Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum zur Behandlung von CIS 48% während eine BCG-Instillation eine Ansprechrate von 72-93% aufweist [59, 90-92].

1.1.6.3 Radikale Zystektomie

Die Therapie der Wahl muskelinvasiver Blasen Tumore (pT2G3) ist die radikale Zystektomie. Diese beinhaltet beim Mann die Entfernung der Harnblase, der Prostata sowie der Samenblasen [93]. Bei der Frau werden zusätzlich Teile der Vaginalvorderwand, der Uterus und wahlweise die Adnexe entfernt [93]. Indikationen zur Zystektomie stellen dar [6, 94-98]:

- muskelinvasiver Blasen tumor (\geq pT2G3)
- rezidivierendes oberflächliches high grade Karzinom (pT1G2, pT1G3)

- BCG-Versager (persistierendes high grade Urothelkarzinom nach BCG-Instillationstherapie)
- Endoskopisch nicht sanierbare Blasentumoren
- Palliative Indikation: rezidivierende Makrohämaturien, die endoskopisch nicht sanierbar sind

Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der Harnableitung [99]:

Kontinente Harnableitung:

- orthotope Neoblase aus terminalem Ileum oder anderem Material
- kontinenter Pouch

Inkontinente Harnableitung:

- Ileum conduit aus terminalem Ileum
- Ureterokutaneostomie

Die Wahl des Ableitungsverfahrens hängt maßgeblich vom Performance-Status der Patientin/des Patienten ab. Und muss individuell zusammen mit dem Patienten entschieden werden.

1.2 Die allergische Reaktion

Es existieren verschiedene Kaskaden zur Entstehung einer allergischen Reaktion.

Man unterscheidet immunologisch von nicht-immunologisch (sog. Pseudoallergie)

vermittelten Allergien. Die immunologisch vermittelten Allergien werden nach Gell und Coombs in vier Untertypen eingeteilt [100].

Die häufigste Ursache ist eine IgE-vermittelte Immunreaktion als Antwort auf eine Allergenexposition mit Bindung des IgE's an Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen [101-105]. Dieser Vorgang wird als sogenannte Sensibilisierung bezeichnet. Erst ein erneuter Allergenkontakt mit Bindung des Allergens an die zellständigen IgE-Antikörper führt zur Degranulierung der Zellen und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen, Leukotrienen, Histamin und Trypsin [102-104]. Gemäß der Klassifikation nach Gell und Coombs handelt es sich hierbei um eine Typ-I-Allergie oder allergische Sofortreaktion, zu der auch die anaphylaktische Reaktion zählt [100]. Die zweithäufigste Allergieform ist die T-Zell vermittelte Spätreaktion (Typ IV Allergie). Hierzu zählt unter anderem das Arzneimittelexanthem [100]. Typ II-Allergien treten 6-12 Stunden nach der Exposition mit dem Allergen auf und führen zur Zytolyse körpereigener Zellen. Die Typ III Allergie tritt ebenfalls nach 6 bis 12 Stunden ein und wird auch als Immunkomplexallergie bezeichnet. Ein Beispiel dafür ist die allergische Vaskulitis [100].

Bei der nicht-immunologisch vermittelten allergischen Reaktion bewirkt die Triggersubstanz eine direkte Aktivierung der Mastzellen [105, 106]. Zudem kann eine Triggersubstanz sowohl eine IgE-vermittelte Aktivierung als auch eine direkte Aktivierung der Mastzellen in Gang setzen und so eine allergische Reaktion auslösen wie zum Beispiel jodhaltiges Kontrastmittel [107].

2 Zielsetzung

Unter den urologischen Krankheitsbildern nimmt das Urothelkarzinom der Harnblase eine zentrale Rolle ein. Es handelt sich hierbei um eine weltweit sehr häufige Tumorerkrankung mit einem hohen Rezidiv- und Progressionsrisiko [90, 108]. Eine gute Diagnostik und Nachsorge sind zur Früherkennung eines Primär- bzw. Rezidivtumores unerlässlich. Die alleinige Weißlichtzystoskopie im Rahmen der Diagnostik insbesondere in der Erkennung eines CIS ist häufig insuffizient [41, 65]. Deshalb wird unterstützend und ergänzend zur Weißlichtzystoskopie die photodynamische Diagnostik im Rahmen der Blasenspiegelung angewendet. Aktuell wird die photodynamische Diagnostik von den Europäischen Leitlinien für Urologie empfohlen, wenn das Vorliegen eines CIS oder eines high-grade Tumors vermutet wird [6]. Dies ist zum Beispiel bei positiver Spülzytologie und negativer Weißlichtzystoskopie der Fall [109]. Die deutsche S3-Leitlinie für Harnblasenkarzinom empfiehlt die photodynamische Diagnostik auch im Rahmen der Nachsorge eines high grade Urothelkarzinoms [69], wie es im klinischen Alltag in Deutschland bereits flächendeckend praktiziert wird. Aktuell gibt es jedoch kaum Studien, die die Sicherheit der mehrmaligen Anwendung von PDD im gleichen Patienten belegen.

Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, dass die photodynamische Diagnostik bedenkenlos mehrmals beim gleichen Patienten durchgeführt werden kann und schwerwiegende Nebenwirkungen oder sogar eine allergische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock unwahrscheinlich sind. Bisher gibt es nur eine Serie von 39 Patienten bei denen retrospektiv die Verträglichkeit von HAL überprüft wurde ohne Nachweis einer allergischen Reaktion [110]. Die restliche Datenlage bezieht sich auf

die einmalige Anwendung von PDD [110-115]. Wie unter Punkt 1.2 aufgeführt, gibt es jedoch Allergene die erst bei der zweiten Exposition zum Allergen nach vorhergehender Sensibilisierung eine allergische Reaktion auslösen [102-104]. Damit ist es sinnvoll, auch die mehrmalige Instillation, wie in dieser Studie praktiziert, beim gleichen Patienten auf ihre Sicherheit zu überprüfen.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, monozentrische Studie der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten bei denen zwischen 2008 und 2013 mindestens zweimal eine fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion der Harnblase im stationären Setting durchgeführt wurde.

Insgesamt wurde in diesem Zeitintervall bei 2480 Patienten eine PDD-gestützte TUR-B in der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München durchgeführt. Von diesen 2480 Patienten wurden von 80 Patienten retrospektiv die Daten des stationären Aufenthaltes aufgearbeitet von der Aufnahme bis zur Entlassung.

3.1.2 Fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B+PDD)

Die Patienten wurden einen Tag vor dem operativen Eingriff (fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion der Harnblase, TUR-B) zur operativen und

anästhesiologischen Aufklärung stationär aufgenommen. Jedem Patienten wurde mindestens eine Stunde vor dem geplanten Eingriff über einen Einmalkatheter HAL in die Blase instilliert. Verwendet wurde hierfür HAL der Firma Ipsen Pharma mit dem Handelsnamen Hexvix[®]. Eine Packung Hexvix[®] enthält 85 mg Hexaminolevulinat als Pulver zur Herstellung einer Lösung. Dieses wird in 50 ml Lösungsmittel aufgelöst. Ein ml Lösung enthält dann 1,7 mg Hexaminolevulinat. Die Resektion wurde mit einem starren Zystoskop (26 Charrière, der Firma Storz) durchgeführt, dessen Optik sowohl für eine Zystoskopie unter Weißlicht- als auch unter Blaulichtbedingungen kompatibel ist. Bei jedem Patienten wurde zunächst eine komplette Blasenspiegelung unter Weißlicht und im Anschluss unter Blaulicht durchgeführt. Hierbei erfolgte eine Beurteilung des Blasenbodens, der Hinterwand, der beiden Seitenwände sowie des Blasendaches. Vor Beginn der Resektion wurden 200 ml Spülflüssigkeit für die zytologische Begutachtung asserviert. Makroskopisch sichtbare Blasentumore wurden bis in die Muskulatur mit einem monopolaren oder bipolaren Resektoskop reseziert. Flache PDD positive Areale wurden kalt biopsiert (Gewebeentnahme mit einer Faszange). Das so entnommene Gewebe wurde für die histologische Aufarbeitung durch den Pathologen sichergestellt. Im Anschluss erfolgte eine sorgfältige Elektrokoagulation der resezierten und biopsierten Areale. Jeder Patient erhielt postoperativ einen transurethralen Spülkatheter zwischen 18 und 24 Charrière.

3.1.3 Erhobene Parameter

Dokumentiert wurden zum einen allgemeine Daten wie das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen TUR-B, sowie das Geschlecht der Patienten. Da der Hauptfokus dieser Studie auf der möglichen Entwicklung einer allergischen Reaktion

nach der mehrmaligen Instillation von HAL liegt, wurde ebenfalls für jeden Patienten ermittelt, ob bei diesem bereits eine Allergie gegenüber einem anderen Allergen vorlag.

Ebenfalls erfasst wurden mögliche Nebenwirkungen während und nach der Instillation von HAL sowie während des gesamten stationären Aufenthaltes. Die Dauer des stationären Aufenthaltes wurde ebenfalls dokumentiert. Vor jeder einzelnen Instillation von HAL wurde bei jedem Patienten überprüft inwieweit Symptome vorlagen, die häufig mit einem Blasenentzündung assoziiert sind beziehungsweise häufig nach einer TUR-B auftreten. Hierzu zählen folgende Symptome: Harnwegsinfekt, Algurie, Pollakisurie, Mikro- und Makrohämaturie [44, 116-118]. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation von routinemäßigen Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Erfassung und der Vergleich von Änderungen des kleinen Blutbildes insbesondere der Leukozyten und Thrombozyten aber auch des Akut-Phase-Proteins C-reaktives Protein (CRP) vor und nach der Instillation von HAL. Bei jedem Patienten erfolgte präoperativ eine Urinuntersuchung zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes. Bei Vorliegen eines infizierten Urins wurde eine kalkulierte antibiotische Therapie mit einem Fluorchinolon (in der Regel Ciprofloxacin), einem Cephalosporin der 2. Generation (in der Regel Cefuroxim) oder mit einem Trimethoprim/Sulfamethoxazol bereits am Vorabend des Eingriffes eingeleitet. Jeder Patient erhielt darüber hinaus entweder eine antibiotische Prophylaxe als „Single Shot“ kurz vor dem Eingriff oder am Vorabend des Eingriffes bis zur Entfernung des Katheters zweimal täglich. Nach der Instillation von HAL wurde postoperativ erneut der Urin überprüft.

Folgende Symptome wurden nach der Instillation und damit nach dem Eingriff erfasst: Harnwegsinfekt, Algurie, Pollakisurie, Blasenkrämpfe. Das Auftreten von Blasenkrämpfen wurde quantifiziert durch die Anwendung von Anticholinergika.

Hierbei handelt es sich um Parasympatholytika, welche antagonistisch an muscarinergen Rezeptoren der glatten Muskulatur der Blase wirken. Dadurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur. Eine gefürchtete Nebenwirkung von Anticholinergika ist der Harnverhalt. Anticholinergika sollten nicht bei Patienten mit einem Glaukom angewendet werden.

Des Weiteren wurden Symptome, die mit einer allergischen Reaktion einhergehen, nach der Instillation von HAL erfasst. Hierzu zählen: Photosensibilisierungen der Haut, Juckreiz, Hauterythem und Blasenbildung sowie die anaphylaktische Reaktion.

Zur Klassifikation der durch die Operation bedingten Komplikationen wurde die Clavien-Dindo Klassifikation verwendet [119]. Diese wurde erstmals 1992 von der Arbeitsgruppe um Clavien vorgestellt. Die postoperativen Komplikationen werden in diesem standardisierten System in fünf Schweregrade eingeteilt (Abbildung 14).

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Hierzu zählen auch Wundinfektionen die am Patientenbett eröffnet werden können.
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I aufgeführten Medikamenten inkl. parenteraler Ernährung und Bluttransfusion
III	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
III a	Ohne Vollnarkose
III b	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IV a	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
IV b	Dysfunktion multipler Organe
V	Tod des Patienten

Abbildung 11: Clavien Dindo Klassifikation für postoperative Komplikationen [119]

In der Clavien Klassifikation wird nicht die Komplikation an sich, sondern die zur Behebung erforderliche Therapie gewertet. Je invasiver die benötigte Therapie ist, desto höher liegt der Clavien Score.

Alle aufgeführten Parameter wurden für jede einzelne intravesikale Instillation von HAL ermittelt.

3.1.4 Software und Datenbanken

Endnote® X8	Thomson Reuters, Carlsbad, CA, USA
Microsoft® Excel 2011	Microsoft Corp., Redmont, WA, USA
Microsoft® Office 2016	Microsoft Corp., Redmont, WA, USA
PubMed	U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA

3.2 Methoden

3.2.1 Statistische Analysen

Statistisch ausgewertet wurden Symptome die bereits vor der transurethralen Resektion des Blasentumors vorhanden waren und mit typischen Symptomen eines Blasentumors einhergehen. Hierzu zählen: Mikrohämaturie, Makrohämaturie, Harnwegsinfekt, Pollakisurie und Algurie. Ebenso statistisch ausgewertet wurden typische Symptome, die nach einer transurethralen Resektion eines Harnblasentumors auftreten. Diese sind wie folgt: Harnwegsinfekt, Algurie, Pollakisurie und Blasenkrämpfe. Da weder eine allergische Reaktion noch ein anaphylaktischer Schock im untersuchten Patientenkollektiv auftraten, wurden diese beiden Symptome nicht statistisch ausgewertet.

Die statistischen Berechnungen wurden unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Testes sowie Wilcoxon Rangsummentestes vorgenommen. Die Angabe des Signifikanzniveaus erfolgte unter Zuhilfenahme des p-Wertes. Ab einem Level von $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als signifikant erachtet. Ermittelt wurden die prozentualen Anteile bzw. der Median sowie die Quartile der einzelnen Symptome vor und nach jeder einzelnen Instillation von HAL. Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde die Software SPSS verwendet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 80 Patienten in die endgültige Auswertung eingeschlossen. Alle Patienten wurden aufgrund eines NMIBC mit einer TUR-B behandelt. Bei allen Patienten wurden mindestens zwei TUR-B's durchgeführt. Im Durchschnitt hatten die 80 eingeschlossenen Patienten 4 TUR-B's, minimum 2 und maximal 12 TUR-B's. Untersucht wurden 324 Eingriffe von insgesamt 2840 TUR-B's mit HAL die in der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München in den Jahren 2008 bis 2013 durchgeführt wurden. Die eingeschlossenen Patienten hatten mindestens zweimal eine Instillation mit HAL zur photodynamischen Diagnostik erhalten. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Instillationen variierte zwischen einem bis zu 44 Monaten, durchschnittlich lagen jedoch 7,5 Monate zwischen den einzelnen Instillationen. Von den 80 eingeschlossenen Patienten waren 65 Männer und 15 Frauen. Die durchschnittliche stationäre Liegedauer lag bei 3,6 Tagen nach durchgeführter Operation. Die maximale Liegedauer bei prolongiertem stationären Verlauf betrug 8 Tage. Alle Patienten erhielten perioperativ einen transurethralen Katheter, der im Median nach 1,4 Tagen entfernt wurde. Die Operation wurde unter antibiotischer Prophylaxe durchgeführt. In 191/324 (58,9%) durchgeführten

fluoreszenzgestützten TUR-B`s wurde das Antibiotikum während des gesamten stationären Aufenthaltes gegeben.

Vor der Instillation von HAL lag bei 22,5% (66/293) der Patienten eine Mikrohämaturie und bei 4,1% (12/293) eine Makrohämaturie vor. Über eine Pollakisurie klagten 5% (12/238) der Patienten, über eine Algurie 3% (7/237) der Patienten vor der Instillation von HAL (Abbildung 12). Ein Harnwegsinfekt wurde bei 11% (24/220) der Patienten vor der Instillation diagnostiziert (Abbildung 12). Ebenso ausgewertet wurden Symptome die nach der Instillation von HAL und somit nach der TUR-B auftraten (Abbildung 12). Das häufigste irritative Symptom nach der Operation und Instillation von HAL waren Blasenspasmen (5,5%, 17/309), die durch die Notwendigkeit eines Anticholinergikums erfasst wurden. Eine Pollakisurie trat in 4% (9/238) der Fälle auf, eine Algurie und Harnwegsinfekte konnten jeweils in 2% (4/237, 4/220) der Patienten nach Instillation von HAL diagnostiziert werden. Damit zeigte sich ein Rückgang der Harnwegsinfekte von 11 auf 2% postoperativ.

Die mediane Thrombozytenzahl vor dem Eingriff betrug 221.000/ μ l (187.000-255.000 / μ l) und 204.000/ μ l (176.000-249.000 / μ l) nach dem Eingriff (Abbildung 13). Die Zahl der weißen Blutkörperchen zeigte einen geringen Anstieg nach der Operation von $7.1 \times 10^9/l$ ($5.9 - 8.1 \times 10^9/l$) auf $7.5 \times 10^9/l$ ($6.4 - 9.0 \times 10^9/l$) (Abbildung 13). Das CRP zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg (p-value <0.001) von 0.4 (Quartile 0.3-0.6 mg/dl) vor der Instillation auf 0.7 mg/dl (Quartile 0.4-1.2 mg/dl) nach der Instillation von HAL (Abbildung 13). Die Herzfrequenz war nach der Operation niedriger (72 Schläge pro Minute im Median, Quartile 62 – 78 bpm) als vor der Operation (75 Schläge pro Minute im Median, Quartile 70 – 80 bpm) (Abbildung 13). Ebenso war der systolische Blutdruck vor der Operation höher (medianer systolischer RR vor der Operation 135 mmHg, Quartile 120 – 140 mmHg) als nach

der Operation (medianer systolischer RR nach der Operation 132.5 mmHg, Quartile 125 – 145 mmHg) (Abbildung 13).

Symptom	vor HAL	nach HAL	p value
	Prozent (n/total)	Prozent (n/total)	
Harnwegsinfekt	11% (24/220)	2% (4/220)	0.362
Pollakisurie	5% (12/238)	4% (9/238)	0.481
Algurie	3% (7/237)	2% (4/237)	0.725

Abbildung 12: Symptome des unteren Harntraktes vor und nach der Instillation von HAL

Symptom	vor HAL	nach HAL	p value
	median (IQR)	median (IQR)	
Leukozyten	7.1 (5.9 – 8.1) x10 ⁹ /l	7.5 (6.4 – 9.0) x10 ⁹ /l	0.089
C-reaktives protein (CRP)	0.4 (0.3 – 0.6) mg/dl	0.7 (0.4 – 1.2) mg/dl	<0.001
Thrombocyten	221 (187 – 255) x10 ⁹ /l	204 (176 – 249) x10 ⁹ /l	<0.001
Blutdruck (systol.)	135 (120 – 140) mmHg	132.5 (125 – 145) mmHg	0.555
Herzfrequenz	75 (70 – 80) bpm	72 (62 – 78) bpm	<0.001

Abbildung 13: Laborparameter, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach der Instillation von HAL

Weder eine allergische Reaktion noch ein anaphylaktischer Schock trat in einem der untersuchten Patienten auf. 7 der 80 Patienten hatten über eine allergische Reaktion in der Vergangenheit berichtet. 3 davon hatten eine allergische Reaktion nach der

Gabe von Antibiotika entwickelt, 2 gegen Diclofenac und 2 gegen jodhaltiges Kontrastmittel. Das Ausmaß der allergischen Reaktion ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht bekannt.

Relevante Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation zeigten sich in 4 der 80 untersuchten Patienten. Bei einem der Patienten kam es zu einer interventionspflichtigen Nachblutung nach der TUR-B. Hierbei handelt es sich um eine Komplikation Clavien Grad III. Ein weiterer Patient entwickelte nach der TUR-B eine Hydronephrose mit Kreatininanstieg, die eine transurethrale Harnableitung notwendig machte (Komplikation Clavien Grad III). Bei zwei weiteren Patienten kam es nach Katheterentfernung zu einem Harnverhalt, dieser wurde mit einem transurethralen Katheter entlastet (Komplikation Clavien Grad II).

5 Diskussion

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist ein zentrales Krankheitsbild der Urologie das in den meisten Fällen nicht invasiv wächst [120]. Das diagnostische Mittel der Wahl stellt die Zystoskopie dar. Im Falle eines CIS ist die Weißlichtzystoskopie häufig jedoch nicht ausreichend. In einigen Studien konnte bewiesen werden, dass die photodynamische Diagnostik mit HAL der Weißlichtzystoskopie in der Detektion von CIS deutlich überlegen ist [41, 65]. In den aktuellen europäischen Leitlinien wird eine Zystoskopie unter Blaulichtbedingungen im Falle einer positiven Spülzytologie und negativer Weißlichtzystoskopie oder dem Verdacht auf das Vorliegen eines high grade Tumors empfohlen [6]. Die deutsche S3-Leitlinie für Harnblasenkarzinome empfiehlt die Blaulichtzystoskopie auch im Rahmen der Nachsorge von high grade Urothelkarzinomen [69]. Eine Senkung des Rezidivrisikos durch die Anwendung von

PDD konnte bereits bewiesen werden [68, 121]. Eine Senkung des Progressionsrisikos gilt es noch abschließend zu zeigen [6].

Ziel dieser Studie war es die Verträglichkeit einer mehrmaligen Anwendung von PDD beim gleichen Patienten zu prüfen, da die aktuelle Studienlage hierzu sehr gering ist. Es existieren bereits Studien, die die Sicherheit der einmaligen Anwendung von HAL belegen [110-115, 122]. Prospektive Studien, die die mehrmalige Instillation von HAL in die Blase als sicher erachten fehlen jedoch bisher. Dies ist insofern von Relevanz, da einige Allergene erst bei der zweiten Exposition zur Auslösung einer allergischen Reaktion führen [102-104]. Es existiert eine Metaanalyse die anhand eines Patientenkollektivs von 39 Patienten in drei verschiedenen Studienzentren retrospektiv keine allergische Reaktion in Zusammenhang mit der mehrmaligen Anwendung von HAL im gleichen Patienten eruieren konnte [110]. Weitere Studien, die den Zusammenhang einer allergischen Reaktion mit der mehrmaligen Instillation von HAL untersucht haben, konnten nicht gefunden werden.

In dieser Studie wurde anhand von 80 Patienten retrospektiv das Nebenwirkungspotenzial einer wiederholten Instillation von HAL in die Harnblase des gleichen Patienten evaluiert. Das Hauptaugenmerk wurde hier vornehmlich auf die mögliche Entwicklung einer allergischen Reaktion nach mehrmaliger intravesikaler Instillation von HAL in die Harnblase in einem Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten gelegt. Im Rahmen dieser Studie trat weder eine allergische Reaktion noch ein anaphylaktischer Schock nach der wiederholten Gabe von HAL im gleichen Patienten auf weder während des stationären Aufenthaltes noch im Rahmen der Nachsorge. Auch bei der 12. intravesikalen Instillation von HAL in die Harnblase erweiterte sich das Nebenwirkungsspektrum nicht weder in der Anzahl noch in der

Stärke. Ein Hautexanthem oder eine Photosensibilisierung der Haut wie sie häufig während der Einnahme von Arzneimitteln auftritt, wurde bei keinem der untersuchten Patienten dokumentiert.

Vornehmlich zeigten sich nach der Instillation und damit postoperativ typische Symptome des unteren Harntraktes wie Harnwegsinfekte (2%), Algurie (2%), Pollakisurie (4%) und Blasenspasmen (dokumentiert durch die postoperative Gabe von Anticholinergika 5,5%). Postoperative Veränderungen der Herzfrequenz, des systolischen Blutdruckes sowie des CRP`s, der Leukozyten und Thrombozyten waren zum Teil statistisch signifikant jedoch klinisch nicht relevant. Offen bleibt inwieweit diese Symptome mit der Instillation von HAL assoziiert sind. Denn es gibt Studien, die die gleichen Symptome in gleicher Ausprägung nach einer TUR-B ohne PDD beschreiben [123-126]. Damit liegt der Schluss nahe, dass die in unserer Studie beschriebenen postoperativen Symptome nicht durch die Instillation von HAL bedingt sind sondern vielmehr durch die transurethrale Resektion. Vergleicht man die Häufigkeit sowie die Ausprägung der Symptome nach TUR-B ohne vorherige Instillation von HAL mit den Ergebnissen dieser Studie, so zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede [123-126]. Ebenso konnte in dieser Studie durch die Anwendung von HAL keine Potenzierung der Symptome eruiert werden. Die Rate an Harnwegsinfekten nach einer starren Zystoskopie wird in der Literatur zwischen 2 und 6% beschrieben [127] nach einer TUR-B sogar zwischen 2 und 39% [116, 117, 123-126, 128]. In dieser Studie zeigte sich in 2% der Patienten postoperativ ein Harnwegsinfekt, damit erscheint ein Zusammenhang zwischen postoperativer Harnwegsinfektrate und der Instillation von HAL unwahrscheinlich. Die Abnahme der Harnwegsinfekte nach dem Eingriff in dieser Studie ist am ehesten durch die präoperative Gabe von Antibiotika (11% präoperativ, 2% postoperativ) bedingt. Eine

weitere Studie beispielsweise zur Evaluation der Wirksamkeit von PDD im Rahmen der Diagnostik eines Blasentumors konnte innerhalb der ersten 24h keine relevanten Nebenwirkungen von PDD aufzeigen [112]. Die beschriebenen Nebenwirkungen (Hämaturie, Dysurie, Blasenspasmen, Harnverhalt, Blasenschmerzen) sind am ehesten mit dem Eingriff selber aber nicht mit der Instillation von HAL assoziiert [112]. Da es sich hierbei um typische Symptome des unteren Harntraktes handelt, die sowohl mit einem Blasentumor als auch mit einer TURB assoziiert sind. Ähnlich wie in dieser Studie wurden keine relevanten Änderungen von Blutparametern oder Änderungen des Blutdruckes nach einer photodynamischen Diagnostik festgestellt [112]. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hämaturie (1,8%), Sepsis (1,1%), Harnverhalt (1,1%) wurden nicht mit der Instillation von HAL in Verbindung gebracht [112]. Eine weitere Studie um die Gruppe von Grossmann et al evaluierten ebenfalls die Nebenwirkungen von HAL nach der einmaligen Instillation von HAL [113]. Hierbei zeigte sich eine Nebenwirkungsrate von 2,4% [113]. Die dokumentierten Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat beschrieben [113]. Schwerwiegende Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. So zeigten sich hinsichtlich der Laborparameter nur geringfügige Veränderungen prä- zu postoperativ. Der Hämoglobinwert sank postoperativ nur geringfügig ebenso stiegen die Leukozyten postoperativ nur geringfügig an [113]. Diese Ergebnisse sind ähnlich zu den Ergebnissen dieser Studie, in der sich ebenfalls nur eine geringe Veränderung der Laborparameter im prä- und postoperativen Vergleich zeigte, zwar zum Teil statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. So kam es in dieser Studie zum Beispiel postoperativ zu einer geringen Zunahme der weißen Blutkörperchen von $7.1 \times 10^9/l$ auf $7.5 \times 10^9/l$ im Median sowie zu einer Abnahme der Thrombozyten von $221.000/\mu l$ auf $204.000/\mu l$ im Median postoperativ. Damit zeigen sich sowohl bei der einmaligen Anwendung von PDD als auch bei der mehrmaligen Instillation von HAL

nur milde Nebenwirkungen, die nicht eindeutig mit der Instillation von HAL in Verbindung zu bringen sind, da die gleichen Nebenwirkungen nach einer herkömmlichen TUR-B ohne PDD in der Literatur beschrieben werden.

Ähnlich verhält es sich hinsichtlich der irritativen Blasenentleerungsstörungen. Verglichen mit Studien nach alleiniger Zystoskopie oder TUR-B ohne Instillation von HAL, führt HAL zu keiner Erhöhung der Inzidenz einer Pollakisurie oder Algurie. In einer Studie von Burke et al wurde eine Pollakisurie in 37% der Patienten nach einer flexiblen Zystoskopie beschrieben [129]. In diesem Patientenkollektiv trat dies deutlich weniger häufig auf (2%), obwohl die Zystoskopie nicht flexibel sondern starr durchgeführt wurde. Darüber hinaus erfolgte im Rahmen dieser Studie zudem eine Resektion des Blasentumors. In dieser Konstellation würde man eine deutlich höhere Rate an irritativen Symptomen des Harntraktes erwarten, da es sich bei der starren Resektion um einen invasiveren Eingriff handelt als ihn die flexible Zystoskopie darstellt. Die häufigste Nebenwirkung nach einer Blaulichtzystoskopie im Rahmen dieser Studie war die Gabe von Anticholinergika in 5.5% der Fälle aufgrund von Blasenkrämpfen. Diese sind jedoch am ehesten durch den transurethralen Dauerkatheter bedingt und nicht durch die intravesikale Instillation von HAL, da die Blasenkrämpfe mit Entfernung des Blasenkatheters endeten.

Des Weiteren stellt sich die Frage inwieweit die beschriebenen Symptome nach einer TUR-B mit oder ohne vorherige Instillation von HAL durch die Intervention bedingt sind oder durch den Blasentumor selbst. Da dieser häufig mit irritativen Blasenentleerungsstörungen (Pollakisurie, Algurie) sowie Harnwegsinfekten assoziiert ist [44, 116-118]. So konnte zum Beispiel Witjes et al. in einer Metaanalyse zeigen,

dass die Symptome über die die Patienten vor und nach einer TUR-B mit oder ohne HAL klagten prä- und postoperativ ähnlich sind [110].

Legt man den Fokus auf die Entstehung einer allergischen Reaktion bis hin zu einer Anaphylaxie, gibt es in der Literatur bisher einen beschriebenen Fall einer allergischen Reaktion nach der erstmaligen Instillation von HAL in die Harnblase [130]. Bei dem beschriebenen Patienten handelte es sich um einen 69-jährigen Mann, der 5 Stunden nach der intravesikalen Instillation von HAL mit einer 3 stündigen intravesikalen Retentionszeit von HAL in der Harnblase, Hitzewallungen einhergehend mit einer Rötung des Gesichtes sowie einem Abfall des systolischen Blutdruckes entwickelte. Der Blutdruckabfall war so massiv, dass intensivmedizinische Maßnahmen zur Stabilisierung des Patienten erforderlich wurden [130]. Ferner war die Serumtryptase um das 9 fache erhöht [130]. Die Serumtryptase ist ein Mastzellmediator, der im Rahmen eines anaphylaktischen Schockes ansteigt und damit zum Nachweis einer anaphylaktischen Reaktion verwendet werden kann [131, 132]. Zudem bestätigte sich der Verdacht einer allergischen Reaktion in diesem Fall durch den für HAL positiven Allergenhauttest [130]. Veröffentlicht wurde dieser Fall im Jahr 2006 von einem Kollegen der Anästhesiologie. Bei dieser Studie handelt es sich bisher um den einzigen Bericht einer bewiesenen allergischen Reaktion nach der Instillation von HAL.

Unsere Studie hat zwei Einschränkungen: Es handelt sich um eine retrospektive Studie durchgeführt an nur einem Zentrum. Durch den retrospektiven Charakter der Studie ergibt sich ebenfalls die lange Zeitspanne zwischen den einzelnen Instillationen sowie die unterschiedlichen Zeitspannen der Einwirkzeit von PDD in der Blase vor der Operation. Da bei unserem Patientenkollektiv keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten und die beschriebenen Nebenwirkungen nicht von denen

einer Weißlichtzystoskopie mit Resektion abweichen, gehen wir davon aus, dass ein definiertes Zeitfenster zu keinen anderen Ergebnissen geführt hätte.

Bisher konnte in keiner Studie eine Zunahme der Nebenwirkungen von HAL bei der mehrmaligen Anwendung festgestellt werden. So auch nicht in diesem Patientenkollektiv. Die zu befürchtenden Nebenwirkungen sind lediglich sehr milde und weichen auch nicht von den Nebenwirkungen einer TUR-B ohne HAL ab. Die verzeichneten Nebenwirkungen in dieser Studie waren nicht mehr oder häufiger als nach einer Resektion eines Harnblasentumors ohne PDD. Eine allergische Reaktion trat in keinem der Patienten auf. Das Ergebnis ist insofern nicht belanglos, da die Anwendung von HAL bereits von mehreren nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Die Sicherheit von HAL bisher jedoch noch nicht ausreichend untersucht und belegt wurde, insbesondere nicht die Sicherheit der mehrmaligen Anwendung.

6 Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom gehört unter den urologischen Tumorerkrankungen zu den aggressiveren Tumorentitäten. Daher ist eine frühzeitige Diagnostik essentiell zur suffizienten Behandlung des Urothelkarzinoms um möglicherweise eine radikale Zystektomie die mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität für den Patienten einhergeht, zu vermeiden. Die photodynamische Diagnostik nimmt im Rahmen der Früherkennung und Nachsorge eines high grade Urothelkarzinoms mit einem hohen Risiko zur Progression einen wichtigen Stellenwert ein. Die Sicherheit der mehrmaligen Anwendung im gleichen Patienten wurde bisher nur in einer kleinen Studie mit 39 Patienten belegt.

Diese Studie ist die bisher größte Studie, die die relevanten Nebenwirkungen der intravesikalen Instillation von HAL in die Harnblase untersucht hat, nicht nur für die einmalige Anwendung sondern auch für die mehrfache Instillation in die Harnblase. Die hierbei dokumentierten Nebenwirkungen waren ausschließlich milde. Eine allergische Reaktion entwickelte keiner der untersuchten Patienten. Im Vergleich mit anderen Studien, lässt sich auch der Schluss ziehen, dass es sich bei den eruierten Nebenwirkungen um die gleichen handelt wie nach einer TUR-B ohne PDD. Damit liegt die Vermutung nahe, dass die beschriebenen Nebenwirkungen nicht von der Instillation von HAL herrühren sondern durch die Operation selbst bedingt sind. Ebenso konnte keine Potenzierung der Nebenwirkungen durch die mehrmalige Instillation verzeichnet werden. Damit lässt sich abschließend sagen, dass die intravesikale Instillation von HAL ein sicheres Verfahren darstellt durch das keine größeren Nebenwirkungen zu erwarten sind.

7 Abkürzungsverzeichnis

ALA	5-Aminolaevulinsäure
AUG	Ausscheidungsurographie
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BPH	lat.: Benigne Prostatahyperplasie
BPM	engl.: Bites per Minute
BTA	engl.: bladder tumour antigen
Bzw.	beziehungsweise
CIS	Carcinoma in situ
CRP	Capsel-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DI	Deziliter
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FGFR3	Fibroblast growth factor receptor 3
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
Hexvix	Hexaminolaevulinsäure
IUG	Infusionsurographie
L	Liter
M.	lat.: Musculus
Mg	Milligramm
MIBC	Muskelinvasiver Blasentumor
MI	Milliliter
NAT	N-Acetyl-Transferase Enzyme
Nm	Nanometer
NMIBC	Nichtmuskelinvasiver Blasentumor

PDD	Photodynamische Diagnostik
RR	Riva-Rocci
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
μl	Mikroliter
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zur Gruppe der aromatischen Amine zählende Karzinogene.

Abbildung 2: TNM-Klassifikation von Harnblasentumoren.

Abbildung 3: Sensitivität und Spezifität verschiedener Markersysteme zur Detektion von Urothelkarzinomen.

Abbildung 4: Papillärer Tumor unter Weißlichtbedingungen.

Abbildung 5: Papillärer Tumor unter Blaulichtbedingungen.

Abbildung 6: Die Fluoreszenzendoskopie (rechts) zeigt ein Carcinoma in situ, welches in der Weißlichtzystoskopie (links) nur schwer zu erkennen ist.

Abbildung 7: Punktesystem zur Ermittlung der Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit eines NMIBC.

Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit eines Rezidives in Abhängigkeit der Gesamtsumme.

Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit einer Progression in Abhängigkeit der Gesamtsumme.

Abbildung 10: Einteilung in low- und high-risk Tumore.

Abbildung 11: Clavien Dindo Klassifikation für postoperative Komplikationen.

Abbildung 12: Symptome des unteren Harntraktes vor und nach der Instillation von HAL.

Abbildung 13: Laborparameter, Blutdruck, Herzfrequenz vor und nach der Instillation von HAL.

9 Literaturverzeichnis

1. Antoni, S., et al., *Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 96-108.
2. May, M., et al., *Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy*. World Journal of Urology, 2012. **30**(5): p. 707-13.
3. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
4. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 234-41.
5. Liedberg, F., et al., *Local recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Sweden: a population-based follow-up study*. Scand J Urol, 2015. **49**(4): p. 290-5.
6. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. European Urology. **71**(3): p. 447-461.
7. Stenzl, A., et al., *Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines*. Eur Urol, 2011. **59**(6): p. 1009-18.
8. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. JAMA, 2011. **306**(7): p. 737-45.
9. Martini, T., et al., *Validation of RiskCheck Bladder Cancer (c), version 5.0 for risk-adapted screening of bladder cancer*. Urol Int, 2013. **91**(2): p. 175-81.
10. Islami, F., et al., *Global and Regional Patterns of Tobacco Smoking and Tobacco Control Policies*. European Urology Focus. **1**(1): p. 3-16.
11. Jiang, X., et al., *Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County*. Cancer Res, 2007. **67**(15): p. 7540-5.

12. Colt, J., et al., *0084 A Case-Control Study of Occupational Exposure to Metalworking Fluids and Bladder Cancer Risk among Men*. *Occup Environ Med*, 2014. **71 Suppl 1**: p. A71.
13. Rushton, L., et al., *Occupational cancer burden in Great Britain*. *Br J Cancer*, 2012. **107 Suppl 1**: p. S3-7.
14. Pesch, B., et al., *Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines*. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2014. **87(7)**: p. 715-24.
15. Ploeg, M., K.K. Aben, and L.A. Kiemeny, *The present and future burden of urinary bladder cancer in the world*. *World Journal of Urology*, 2009. **27(3)**: p. 289-93.
16. Takkouche, B., C. Regueira-Mendez, and A. Montes-Martinez, *Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis*. *Int J Epidemiol*, 2009. **38(6)**: p. 1512-31.
17. Harling, M., et al., *Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis*. *Occup Environ Med*, 2010. **67(5)**: p. 351-8.
18. Ros, M.M., et al., *Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands*. *Cancer Causes Control*, 2012. **23(7)**: p. 1139-48.
19. Boffetta, P. and M. Hashibe, *Alcohol and cancer*. *Lancet Oncol*, 2006. **7(2)**: p. 149-56.
20. Villanueva, C.M., et al., *Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk*. *Cancer Causes Control*, 2009. **20(1)**: p. 121-7.
21. Pelucchi, C., et al., *Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2012. **23(6)**: p. 1586-93.

22. Ros, M.M., et al., *Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2011. **128**(11): p. 2695-708.
23. Zhou, Y., C. Tian, and C. Jia, *A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer*. Prev Med, 2012. **55**(1): p. 14-22.
24. Fernandez, M.I., et al., *Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure*. J Urol, 2012. **187**(3): p. 856-61.
25. Aben, K.K., et al., *Familial aggregation of urothelial cell carcinoma*. Int J Cancer, 2002. **98**(2): p. 274-8.
26. Guey, L.T., et al., *Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes*. Eur Urol, 2010. **57**(2): p. 283-92.
27. Kiemenev, L.A., et al., *A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer*. Nat Genet, 2010. **42**(5): p. 415-9.
28. Gu, J., et al., *Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians*. Mutat Res, 2005. **581**(1-2): p. 97-104.
29. Gouda, I., et al., *Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients*. J Egypt Natl Canc Inst, 2007. **19**(2): p. 158-62.
30. Berry, A., et al., *[Urinary schistosomiasis and cancer]*. Bull Soc Pathol Exot, 2017. **110**(1): p. 68-75.
31. El-Bolkainy, M.N., et al., *The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma*. Cancer, 1981. **48**(12): p. 2643-8.
32. Khafagy, M.M., M.N. el-Bolkainy, and M.A. Mansour, *Carcinoma of the bilharzial urinary bladder. A study of the associated mucosal lesions in 86 cases*. Cancer, 1972. **30**(1): p. 150-9.

33. Welk, B., et al., *Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries*. Spinal Cord, 2013. **51**(7): p. 516-21.
34. Kaufman, J.M., et al., *Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients*. J Urol, 1977. **118**(6): p. 967-71.
35. Kantor, A.F., et al., *Urinary tract infection and risk of bladder cancer*. Am J Epidemiol, 1984. **119**(4): p. 510-5.
36. Abol-Enein, H., *Infection: is it a cause of bladder cancer?* Scand J Urol Nephrol Suppl, 2008(218): p. 79-84.
37. Vineis, P. and R. Pirastu, *Aromatic amines and cancer*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(3): p. 346-55.
38. MacLennan, G.T., Z. Kirkali, and L. Cheng, *Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms*. Eur Urol, 2007. **51**(4): p. 889-97; discussion 897-8.
39. Epstein, J.I., et al., *The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder*. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(12): p. 1435-48.
40. Sylvester, R.J., et al., *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 90-107.
41. Kausch, I., et al., *Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies*. Eur Urol, 2010. **57**(4): p. 595-606.
42. Sobin, L.H. and C.C. Compton, *TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer*. Cancer, 2010. **116**(22): p. 5336-9.

43. Ramirez, D., et al., *Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer*. BJU Int, 2016. **117**(5): p. 783-6.
44. Shephard, E.A., et al., *Clinical features of bladder cancer in primary care*. Br J Gen Pract, 2012. **62**(602): p. e598-604.
45. Burkholder, G.V., et al., *Unexplained hematuria. How extensive should the evaluation be?* Jama, 1969. **210**(9): p. 1729-33.
46. Nolte-Ernsting, C. and N. Cowan, *Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome*. Eur Radiol, 2006. **16**(12): p. 2670-86.
47. Van Der Molen, A.J., et al., *CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice*. Eur Radiol, 2008. **18**(1): p. 4-17.
48. Kemper, J., G. Adam, and C. Nolte-Ernsting, *[Modern diagnostic assessment of the upper urinary tract using multislice CT urography]*. Rofo, 2006. **178**(11): p. 1086-94.
49. Svedstrom, E., A. Alanen, and M. Nurmi, *Radiologic diagnosis of renal colic: the role of plain films, excretory urography and sonography*. Eur J Radiol, 1990. **11**(3): p. 180-3.
50. Heidenreich, A., F. Desgrandschamps, and F. Terrier, *Modern Approach of Diagnosis and Management of Acute Flank Pain: Review of All Imaging Modalities*. European Urology, 2002. **41**(4): p. 351-362.
51. Hilton, S. and L.P. Jones, *Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract*. Surg Oncol Clin N Am, 2014. **23**(4): p. 863-910.
52. Yafi, F.A., et al., *Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer*. Urol Oncol, 2015. **33**(2): p. 66 e25-31.

53. Lokeshwar, V.B., et al., *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 35-63.
54. Raitanen, M.P., et al., *Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis*. Eur Urol, 2002. **41**(3): p. 284-9.
55. Savic, S., T. Vlajnic, and L. Bubendorf, *[The Paris system for classification of urinary cytology]*. Pathologe, 2017.
56. Glas, A.S., et al., *Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 1975-82.
57. van Rhijn, B.W., H.G. van der Poel, and T.H. van der Kwast, *Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review*. Eur Urol, 2005. **47**(6): p. 736-48.
58. Lotan, Y., et al., *Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer*. Urol Oncol, 2010. **28**(4): p. 441-8.
59. Takenaka, A., et al., *Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder*. Int J Urol, 2008. **15**(4): p. 309-13.
60. Kim, P.H., et al., *Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy*. BJU Int, 2014. **114**(3): p. 354-9.
61. Vrooman, O.P. and J.A. Witjes, *Urinary markers in bladder cancer*. Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 909-16.
62. Herr, H.W. and S.M. Donat, *Quality control in transurethral resection of bladder tumours*. BJU Int, 2008. **102**(9 Pt B): p. 1242-6.

63. Mariappan, P., A. Zachou, and K.M. Grigor, *Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 843-9.
64. Brausi, M., et al., *Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies*. Eur Urol, 2002. **41**(5): p. 523-31.
65. Mowatt, G., et al., *Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis*. Int J Technol Assess Health Care, 2011. **27**(1): p. 3-10.
66. Navone, N.M., et al., *Heme biosynthesis in human breast cancer--mimetic "in vitro" studies and some heme enzymic activity levels*. Int J Biochem, 1990. **22**(12): p. 1407-11.
67. Fukuda, H., S. Paredes, and A.M. Battle, *Tumour-localizing properties of porphyrins. In vivo studies using free and liposome encapsulated aminolevulinic acid*. Comp Biochem Physiol B, 1992. **102**(2): p. 433-6.
68. Burger, M., et al., *Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data*. Eur Urol, 2013. **64**(5): p. 846-54.
69. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms*. 2016; Langversion 1.1:[Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>]
70. Naselli, A., et al., *A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 908-13.

71. Cauberg, E.C., et al., *Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer*. *Urology*, 2010. **76**(3): p. 658-63.
72. Zheng, C., et al., *Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis*. *BJU Int*, 2012. **110**(11 Pt B): p. E680-7.
73. Sylvester, R.J., et al., *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials*. *Eur Urol*, 2006. **49**(3): p. 466-5; discussion 475-7.
74. Baltaci, S., et al., *Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin*. *BJU Int*, 2015. **116**(5): p. 721-6.
75. Sylvester, R.J., et al., *Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation?* *Eur Urol*, 2016. **69**(2): p. 231-44.
76. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P. van der Meijden, *A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials*. *J Urol*, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2186-90, quiz 2435.
77. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and J.A. Witjes, *The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials*. *Eur Urol*, 2008. **53**(4): p. 709-19.

78. Boufflioux, C., et al., *Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol, 1995. 153(3 Pt 2): p. 934-41.*
79. Kaasinen, E., et al., *Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol, 2002. 42(2): p. 167-74.*
80. Bohle, A. and S. Brandau, *Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. J Urol, 2003. 170(3): p. 964-9.*
81. Malmstrom, P.U., et al., *An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56(2): p. 247-56.*
82. Shelley, M.D., et al., *A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88(3): p. 209-16.*
83. Han, R.F. and J.G. Pan, *Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology, 2006. 67(6): p. 1216-23.*
84. Shelley, M.D., et al., *Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int, 2004. 93(4): p. 485-90.*

85. Bohle, A., D. Jocham, and P.R. Bock, *Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity*. J Urol, 2003. **169**(1): p. 90-5.
86. Oddens, J., et al., *Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance*. Eur Urol, 2013. **63**(3): p. 462-72.
87. Bohle, A. and P.R. Bock, *Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression*. Urology, 2004. **63**(4): p. 682-6; discussion 686-7.
88. Sylvester, R.J., M.A. van der, and D.L. Lamm, *Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 1964-70.
89. Fernandez-Gomez, J., et al., *Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2195-203.
90. Lamm, D.L., *Carcinoma in situ*. Urol Clin North Am, 1992. **19**(3): p. 499-508.
91. Losa, A., R. Hurle, and A. Lembo, *Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results*. J Urol, 2000. **163**(1): p. 68-71; discussion 71-2.
92. Griffiths, T.R., et al., *Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2408-12.

93. Stein, J.P. and D.G. Skinner, *Surgical atlas. Radical cystectomy*. BJU Int, 2004. **94**(1): p. 197-221.
94. Kamat, A.M., et al., *The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 881-5.
95. Willis, D.L., et al., *Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer*. J Urol, 2015. **193**(4): p. 1129-34.
96. Raj, G.V., et al., *Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer*. J Urol, 2007. **177**(4): p. 1283-6; discussion 1286.
97. Madersbacher, S., et al., *Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy*. J Clin Oncol, 2003. **21**(4): p. 690-6.
98. Nagele, U., et al., *The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer*. World J Urol, 2007. **25**(4): p. 401-5.
99. Cody, J.D., et al., *Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. Cd003306.
100. Gell PGH, C.R., *The classification of allergic reactions underlying disease*. Clinical Aspects of Immunology, 1963(1st edn).
101. Sampson, H.A., et al., *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2): p. 391-7.
102. Peavy, R.D. and D.D. Metcalfe, *Understanding the mechanisms of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(4): p. 310-5.

103. Metcalfe, D.D., R.D. Peavy, and A.M. Gilfillan, *Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(4): p. 639-46; quiz 647-8.
104. Kalesnikoff, J. and S.J. Galli, *New developments in mast cell biology*. Nat Immunol, 2008. **9**(11): p. 1215-23.
105. Simons, F.E.R., *Anaphylaxis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. **125**(2): p. S161-S181.
106. Simons, F.E., *Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(4): p. 625-36; quiz 637-8.
107. Brockow, K., et al., *Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study*. Allergy, 2009. **64**(2): p. 234-41.
108. Palou, J., et al., *Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors*. Urology, 2009. **73**(6): p. 1313-7.
109. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2016.
110. Witjes, J.A., et al., *Safety of hexaminolevulinate for blue light cystoscopy in bladder cancer. A combined analysis of the trials used for registration and postmarketing data*. Urology, 2014. **84**(1): p. 122-6.
111. Stenzl, A., et al., *Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2010. **184**(5): p. 1907-13.
112. Lee, J.S., et al., *Efficacy and safety of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer*. Korean J Urol, 2012. **53**(12): p. 821-5.

113. Grossman, H.B., et al., *A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 62-7.
114. Schmidbauer, J., et al., *Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 135-8.
115. Jocham, D., et al., *Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 862-6; discussion 866.
116. Appell, R.A., et al., *Occult bacterial colonization of bladder tumors*. J Urol, 1980. **124**(3): p. 345-6.
117. Badenoch, D.F., D.A. Murdoch, and R.C. Tiptaft, *Microbiological study of bladder tumors, their histology and infective complications*. Urology, 1990. **35**(1): p. 5-8.
118. Cox, C.E., A.S. Cass, and W.H. Boyce, *Bladder cancer: a 26-year review*. J Urol, 1969. **101**(4): p. 550-8.
119. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
120. Burger, M., et al., *Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer*. European Urology. **63**(2): p. 234-241.
121. Mariappan, P., et al., *Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer*. Urology, 2015. **86**(2): p. 327-31.

122. Hermann, G.G., et al., *Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study*. BJU Int, 2011. **108**(8 Pt 2): p. E297-303.
123. Goldwasser, B., et al., *Urinary infections following transurethral resection of bladder tumors--rate and source*. J Urol, 1983. **129**(6): p. 1123-4.
124. Dick, A., et al., *Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment*. J Urol, 1980. **124**(6): p. 810-1.
125. Traxer, O., et al., *Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours*. BJU Int, 2004. **94**(4): p. 492-6.
126. Kondas, J. and E. Szentgyorgyi, *Transurethral resection of 1250 bladder tumours*. Int Urol Nephrol, 1992. **24**(1): p. 35-42.
127. Fozard, J.B., et al., *Asepsis and out-patient cystoscopy*. Br J Urol, 1983. **55**(6): p. 680-3.
128. Upton, J.D. and S. Das, *Prophylactic antibiotics in transurethral resection of bladder tumors: are they necessary?* Urology, 1986. **27**(5): p. 421-3.
129. Burke, D.M., D.C. Shackley, and P.H. O'Reilly, *The community-based morbidity of flexible cystoscopy*. BJU Int, 2002. **89**(4): p. 347-349.
130. Colapaoli, L., et al., *A case of anaphylactic shock possibly caused by intravesical Hexvix*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50**(9): p. 1165-7.
131. Simons, F.E., et al., *Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(1 Suppl): p. S2-24.
132. Schwartz, L.B., *Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. **26**(3): p. 451-63.

