



Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Der Einfluss präoperativer Parameter wie der Kontinenz, der Potenz und dem Status des Nerverhalts auf die Harnkontinenz im ersten postoperativen Jahr nach radikaler retropubischer Prostatovesikulektomie

Martin Dominikus Häuser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Herkommer
2. Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 19.04.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Fragestellung.....	15
2. Material und Methodik	17
2.1 Datenerfassung.....	17
2.2 Patientenkollektiv	17
2.2.1 Einschlusskriterien	17
2.2.2 Ausschlusskriterien	18
2.3 Klinische Daten	18
2.3.1 Klinische Parameter	19
2.3.2 Operative Parameter	21
2.3.3 Pathologische Parameter.....	22
2.4 Adjuvante Therapiemöglichkeiten	26
2.5 Die Erfassung der Kontinenz.....	27
2.6 Die Erfassung der erektilen Funktion	29
2.7 Risikostratifizierung anhand der erektilen Funktion	32
2.8 Statistik	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Patientenkollektiv.....	33
3.1.1 Klinische Daten des Gesamtkollektivs	35
3.1.2 Intraoperative Daten des Gesamtkollektivs	36
3.1.3 Pathologische Daten des Gesamtkollektivs	37
3.2 Kontinenz am Ende des ersten postoperativen Jahres	38
3.3 Der Einfluss des Alters auf die Erholung der Kontinenz	40
3.4 Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Erholung der Kontinenz.....	42
3.5 Der Einfluss des präoperativen Kontinenzstatus auf die Erholung der Kontinenz	44

3.6 Der Einfluss der präoperativen erektilen Funktion auf die Erholung der Kontinenz	48
3.7 Der Einfluss der Art des Nerverhalts auf die Erholung der Kontinenz	49
3.8 Postoperative Kontinenz in Abhängigkeit der Risikogruppe	51
3.9 Der Einfluss adjuvanter Therapien auf die Erholung der Kontinenz	53
4. Diskussion	56
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	77
7. Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

ADT	androgen depriving therapy (Hormonentzugstherapie)
aRT	adjuvante Radiotherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
DRU	digital rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
EF	Erektile Funktion
GS	Gleason Score
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IIEF	International Index of Erectile Function
NED	No Evidence of Disease
ns	Nerve-Sparing
NVB	Neurovaskuläres Bündel (neurovascular bundle)
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch Institut
RRP	radikale retropubische Prostatovesikulektomie
UI	Urinary Incontinence (Harninkontinenz)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland. Mit 25.3% macht er ein Viertel aller bösartigen Erkrankungen des Mannes aus. Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 63.710 Männer an einem Prostatakarzinom. Im Jahr 2016 werden nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts 66.900 Männer die Diagnose eines Prostatakarzinoms erhalten haben. Mit 10.8% aller Krebssterbefälle ist das Prostatakarzinom nach malignen Tumoren der Lunge (24.8%) und des Darms (11.5%) die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern. Derzeit sterben in Deutschland etwa 13.000 Menschen jährlich an einem Prostatakarzinom. Bei der Häufigkeit des Prostatakarzinoms nimmt Deutschland im europäischen Vergleich einen Mittelplatz ein. Die höchsten altersstandardisierten Inzidenzzahlen finden sich in der Schweiz und Frankreich, die niedrigsten in Österreich und Polen. Bei der Sterblichkeit liegt Deutschland international im unteren Drittel. Höhere Sterberaten finden sich in Schweden und Dänemark, niedrigere in den Vereinigten Staaten und Belgien (Robert Koch-Institut 2015) (RKI 2013).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 71 Jahren. Am häufigsten wird der Tumor zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr diagnostiziert, vor dem 50. Lebensjahr ist er selten. Die altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms ist in etwa mit der ebenfalls altersabhängigen Inzidenz für Krebserkrankungen im Allgemeinen vergleichbar. In den letzten fünfzehn Jahren war die altersstandardisierte Erkrankungsrate in etwa stabil und zuletzt leicht abnehmend, wohingegen die Sterberate seit 2007 weitgehend stabil verläuft. Das Lebenszeitrisiko, an einem PCa zu versterben, beträgt 3.3%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das PCa ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen und liegt derzeit etwa zwischen 93-98%. Beim Auftreten von Fernmetastasen sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate jedoch deutlich auf ungefähr 27% (Robert Koch-Institut 2015, Howlander 2013) (Howlander 2013, RKI 2013).

Die Einführung des prostataspezifischen-Antigen (PSA) -Tests Ende der 80er Jahre führte zu einem starken Anstieg der Prävalenz des Prostatakarzinoms und hat sich seit 1990 mehr als verdoppelt (RKI 2010). Durch die damit mögliche Früherkennung des PCa sank das mittlere Erkrankungsalter von 73 Jahren (1980) auf derzeit 71 Jahre ab. Der PSA-Test führte auch zu einer Verschiebung der Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien bei Diagnose. Es werden

vermehrt organbegrenzte, klinisch unauffällige Tumoren entdeckt. Die organbegrenzten Stadien T1 und T2 nehmen einen Anteil von 75% aller neu diagnostizierten Tumoren ein, das Stadium T4 einen Anteil von 2% (Robert Koch-Institut 2015) (RKI 2013).

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist multifaktoriell. Die Untersuchung verschiedenster Risikofaktoren ist derzeit intensiver Gegenstand der Forschung (Leitzmann 2012). Als gesichert gelten drei Risikofaktoren: Alter, Ethnie und eine positive Familienanamnese für Prostatakrebs (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014).

Epidemiologische Daten des Robert-Koch-Instituts belegen, dass die Häufigkeit des Prostatakarzinoms stark altersabhängig ist. So beträgt das Risiko für einen Mann im Alter von 45 Jahren, in den nächsten 10 Jahren an einem PCa zu erkranken, 0.4% (1 von 220), für einen Mann im Alter von 75 Jahren bereits 5.9% (1 von 17). Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines PCa beträgt 12.8 %, das heißt jeder achte Mann wird im Laufe seines Lebens an einem PCa erkranken (Robert Koch-Institut 2015) (RKI 2013). Autopsiestudien aus anderen Ländern zeigen ebenfalls, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem PCa zu erkranken, mit dem Alter zunimmt. So beträgt die Prävalenz für griechische Männer unter 50 Jahren 3 pro 100.000, für über 70-jährige sind es 33 pro 100.000 (Haas 2008).

Das Statistische Bundesamt erwartet, dass im Jahr 2060 34% der Menschen älter als 65 Jahre sein werden, derzeit sind es etwa 20% . Durch diese zunehmende Änderung der Altersstruktur der Bevölkerung darf davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz des PCa auch in Zukunft weiter ansteigt.

Die Häufigkeit des Prostatakarzinoms ist bei verschiedenen Ethnien unterschiedlich. Der Datenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) des National Cancer Institutes der USA zufolge ist in den USA die altersspezifische Inzidenz bei afroamerikanischen Männern mit 228,5 pro 100.000 Einwohner deutlich höher als bei weißen Männern mit 144,9 pro 100.000 Einwohner (Howlander 2013) (Howlander 2013). Die Inzidenz unterliegt außerdem geographischen Schwankungen, sie ist in skandinavischen Ländern und den USA höher als in China oder Japan (Gronberg 2003). Epidemiologische Arbeiten, die die Krebsprävalenz bei Migranten untersuchten, zeigten zudem, dass das Risiko für die Entwicklung eines PCa steigt, wenn man aus einem Land mit niedriger Inzidenz (z.B. Japan) in ein Land mit hoher Inzidenz (z.B. USA) auswandert, sich jedoch nicht dem dort höheren Niveau vollends anpasst (Gronberg 2003, Howlander 2013).

Neben der Ethnie und dem Alter des Patienten besteht auch ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Prostatakrebs und dem Auftreten der Erkrankung. Bereits 1956 wurde von Morganti et al. zum ersten Mal die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms beschrieben (Morganti 1956). Es wird geschätzt, dass hereditäre Prostatakarzinome einen Anteil von 5 – 10% an allen PCa ausmachen (Bratt 2002). Zwei im Jahr 2003 veröffentlichte Metaanalysen belegen ein deutlich erhöhtes Risiko für Männer mit positiver Familienanamnese (Johns 2003, Zeegers 2003). So haben Verwandte ersten Grades eines an PCa erkrankten Patienten ein 2,5 bis 4,3-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls ein PCa zu entwickeln. Hierbei ist das Risiko bei erkrankten Brüdern höher als bei erkrankten Vätern (Zeegers 2003). Weiterhin erhöht sich das Risiko, je mehr Verwandte erkrankt sind und je jünger die Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose waren. Sind 2 Verwandte ersten Grades an einem PCa erkrankt, erhöht sich das Risiko, selbst an einem PCa zu erkranken, um den Faktor 4 (Bratt 2002). Bratt et al. zeigten, dass hereditäre PCa im Schnitt 6 Jahre früher diagnostiziert werden als sporadische PCa (Bratt 2002). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass mit dem stärkeren Bewusstsein über die Gefahr einer möglichen Erkrankung auch eine höhere Bereitschaft zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen einhergeht, und somit ein Karzinom früher diagnostiziert wird. Hinsichtlich der Tumorcharakteristika und der vorhandenen Symptome bei Diagnose scheint es zwischen familiären und sporadischen PCa keine signifikanten Unterschiede zu geben (Bratt 2002). Ob sich die Mortalität zwischen familiären und sporadischen PCa unterscheidet, ist nicht vollständig geklärt und wird derzeit intensiv untersucht. Hierzu existieren widersprüchliche Daten. 1998 stellten Grönberg et al. im untersuchten schwedischen Kollektiv keine Unterschiede sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch der Krebs spezifischen Mortalität fest (Gronberg 1998). Eine andere Studie an schwedischen Prostatakarzinomfamilien stellte im familiären Arm der Studie eine um ein Drittel erhöhte Krebs spezifische Mortalität fest, führte dies jedoch auf die deutlich frühere Diagnose der familiären PCa zurück (Bratt 2002).

Der Einfluss unterschiedlicher modifizierbarer Risikofaktoren wird in Fachkreisen diskutiert und ist derzeit Gegenstand der Forschung. Bei langsam wachsenden Tumoren wie dem Prostatakarzinom wird bei der Evaluation von modifizierbaren Risikofaktoren nicht nur deren Auswirkung auf die Inzidenz, sondern auch deren Auswirkung auf die Mortalität erforscht.

Rauchen ist ein bei vielen Tumorentitäten gesicherter Risikofaktor, jedoch ist seine Rolle beim PCa noch umstritten. Eine Meta-Analyse von 24 Kohorten-Studien aus dem Jahr 2010 konnte

bei Rauchern keinen Anstieg der Prostatakarzinominzidenz feststellen. Jedoch zeigte sich, dass Raucher gegenüber Nichtrauchern ein um 14% erhöhtes Risiko haben, am PCa zu sterben (Huncharek 2010). Eine Erklärung hierfür könnte die Wirkung der kanzerogenen Bestandteile des Tabakrauchs auf das Erbgut der Zellen sein. Polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe können z. B. Mutationen in Tumorsuppressorgenen auslösen und somit zur Entstehung von aggressiveren Karzinomen führen.

Der positive Einfluss körperlicher Aktivität zur Prävention vieler chronischer Krankheiten ist hinlänglich bekannt. Bisherige epidemiologische Untersuchungen zeigten inkonstante Ergebnisse im Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Prostatakarzinomen. Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Meta-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass regelmäßige körperliche Aktivität nur einen leichten Rückgang des Risikos für ein PCa bewirkt (relatives Risiko: 0.90) (Liu 2011).

In einer im Jahr 2005 veröffentlichten prospektiven Studie untersuchten Giovannucci et al. hingegen den Einfluss körperlicher Aktivität auf die Mortalität von Prostatakarzinompatienten. Sie stellten fest, dass vor allem ältere Patienten, die sich häufig und intensiv körperlich betätigen, ein moderat bis stark erniedrigtes Risiko haben, schlecht differenzierte und aggressive Tumorformen zu entwickeln (relatives Risiko: 0.26) (Giovannucci 2005).

Das Prostatakarzinom ist ein langsam wachsender Tumor und zeigt in frühen Stadien wenig bis keine Symptome. Meist manifestieren sich die Symptome erst in fortgeschrittenen Tumorstadien. Durch den lokalen Tumorprogress kann es zu Miktionsstörungen oder sogar zum Harnverhalt kommen, durch eine Fernmetastasierung im Knochengewebe zu Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen.

Da jedoch nur bei organbegrenzten Tumoren eine Therapie in kurativer Absicht erfolgen kann, nimmt die gezielte Früherkennung des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle ein. Derzeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie bei Männern ab 45 Jahren zwei Untersuchungen zur Früherkennung: die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum (PSA-Test) und die digital rektale Untersuchung (DRU) (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014). Die Sensitivität der DRU ist dabei nicht hoch genug, um sie als alleiniges Instrument zur Früherkennung empfehlen zu können. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine Kombination

aus DRU und dem in seiner Sensitivität besseren PSA-Test zu einer besseren Erkennung von Karzinomen führen kann (Harris 2002).

Beim PCa sind im Blutserum meist erhöhte PSA-Werte nachweisbar. Eine amerikanische Studie zeigte einen linearen Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines PCa. Je höher der PSA-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein PCa vorliegt (Thompson 2004). Jedoch liegen auch bei benignen Erkrankungen wie einer Prostatitis oder einer Prostatahyperplasie erhöhte PSA-Werte im Serum vor, was daher zu falsch positiven Testergebnissen führen kann (Bunting 1995).

Durch das 1979 erstmals beschriebene PSA änderte sich die Früherkennung des PCa grundlegend. Seit der Einführung des PSA-Tests Ende der 80er Jahre werden vermehrt organbegrenzte, nicht tastbare Tumoren diagnostiziert (Dong 2007). Ob der PSA-Test einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat und somit ein flächendeckendes Screening sinnvoll ist, ist nach wie vor umstritten und nicht zufriedenstellend geklärt (Borgermann 2009). In der randomisierten, kontrollierten ERSPC-Studie unter 162.388 Männern fanden Schröder et al. bei Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum von 13 Jahren regelmäßig einem PSA-Screening unterzogen, ein um 21% verringertes Risiko, am PCa zu sterben (unter Berücksichtigung von Non-Compliance in der Kontrollgruppe stieg dieser Wert noch einmal auf 27%) (Schroder 2014). Dies bedeutet rechnerisch eine Risikoreduktion von 3% (ohne Screening) auf 2.4% (mit Screening) für jeden Mann, an seinem PCa zu versterben. Statistisch betrachtet müssten 781 Patienten an einem PSA-Screening teilnehmen, und bei 27 Patienten zusätzlich ein PCa diagnostiziert werden, um einen Todesfall zu verhindern (S3-Leitlinie 2014, Schroder 2014). Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie konnte keinen signifikanten Unterschied in der krebsspezifischen Mortalität zwischen Screeninggruppe und Kontrollgruppe feststellen. Jedoch zeigte sich auch hier, dass PSA-Screening zu einer Überdiagnose und Übertherapie führen kann (Andriole 2009, Schroder 2014). Übertherapie bezeichnet die Behandlung von Karzinomen, die keine Auswirkungen auf die Lebenserwartung des Patienten haben (Schroder 2014). Die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie ist ein großer Nachteil des PSA-Screenings, da viele klinisch insignifikante Karzinome diagnostiziert und therapiert werden, die nicht therapiebedürftig wären und dem Patienten zu Lebzeiten keine Komplikationen bereitet hätten (Schroder 2014) (S3-Leitlinie 2014).

Bisher konnte kein PSA-Grenzwert identifiziert werden, ab dem ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom vorliegt, vielmehr wird davon ausgegangen, dass es sich um einen

kontinuierlichen Prozess handelt (Brooks 2010, Heidenreich 2014). Es wurden verschiedene klinische Methoden entwickelt, um die Sensitivität und Spezifität eines PSA-Tests zu erhöhen. Zum einen gibt es altersspezifische Referenzwerte, anhand derer eine erste Einschätzung erfolgen kann. Durch die molekulare Differenzierung in freies (f-PSA) und gebundenes PSA lässt sich das Verhältnis von f-PSA zum gesamt-PSA bestimmen. Dieses ist bei malignen Erkrankungen der Prostata niedriger als bei benignen und kann somit dazu beitragen, unnötige diagnostische und therapeutische Konsequenzen zu verhindern (Kobori 2008, Schroder 2008).

Bei einem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms werden durch eine transrektale, ultraschallgesteuerte Biopsie Proben aus verschiedenen Teilen der Prostata entnommen. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfiehlt derzeit die Durchführung einer Prostatabiopsie, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: PSA-Wert > 4 ng/ml bei der erstmaligen PSA-Untersuchung, auffälliger Tastbefund bei der DRU oder ein auffälliger PSA-Anstieg (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014). Die endgültige Diagnose eines Prostatakarzinoms wird durch die histopathologische Untersuchung des durch Stanzbiopsie gewonnenen Probenmaterials aus der Prostata gesichert (van der Kwast 2003).

Die anatomische Stadieneinteilung (Staging) des Tumors erfolgt nach den Kriterien der Union internationale contre le cancer (UICC, Internationale Vereinigung gegen Krebs) mit Hilfe der TNM-Klassifikation, der histologische Differenzierungsgrad (Grading) der Tumorzellen wird mit Hilfe des Gleason-Scores angegeben (Gleason 1974, Wittekind 2010). Für das Staging stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, die abhängig von PSA-Wert, Gleason-Score und dem Ergebnis der Stanzbiopsie zur Anwendung kommen (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014).

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt stadiengerecht. Einflussfaktoren zur Therapiefindung sind das Patientenalter, die voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten und eventuelle Komorbiditäten, das klinische Staging des Tumors, die Tumorcharakteristika der Biopsie sowie der Wunsch des Patienten (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014).

Für eine Therapie mit kurativer Absicht beim lokal begrenzten Prostatakarzinom stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Bei der radikalen Prostatovesikulektomie wird die Prostata mitsamt der Samenbläschen chirurgisch entfernt. Bei der Bestrahlung wird zwischen

perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie unterschieden. Bei der Brachytherapie werden radioaktive Seeds in das Prostatagewebe implantiert und der Tumor lokal bestrahlt. Weiterhin gibt es die Möglichkeit, eine definitive Therapie zeitlich hinaus zu zögern, um so gezielt Karzinome zu entdecken, die einer Therapie bedürfen.

Hier muss das kontrollierte Zuwarten („watchful waiting“) von der aktiven Überwachung („active surveillance“) abgegrenzt werden. Beides sind Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms, bei denen eine definitive Therapie bewusst zeitlich hinausgezögert wird. Damit soll eine Übertherapie klinisch nicht signifikanter Karzinome und deren negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten verhindert werden. Viele aufgeklärte Patienten sind sich der Tatsache der Übertherapie als Folge der modernen Medizin bewusst (S3-Leitlinie 2014). Deshalb haben beide Behandlungsoptionen in letzter Zeit einen wichtigen Stellenwert in der Erstversorgung des Prostatakarzinoms eingenommen, da zum einen die Wahrscheinlichkeit deutlich höher ist, an einem PCa zu erkranken, als an diesem zu versterben (12.8% vs 3.3%), und es zum anderen durch Übertherapie ebenfalls zur Zunahme therapiebedingter Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektiler Dysfunktion kommen kann (Carlsson 2011, RKI 2013).

Bei der active surveillance wird durch regelmäßige PSA-Kontrollen, DRU und wiederholte Prostatabiopsien der Zeitpunkt bis zum Einleiten einer Therapie hinausgezögert. Ändert sich die Tumorcharakteristik, oder kommt es zu einem verdächtigen PSA-Anstieg, wird eine Therapie in kurativer Absicht durchgeführt (Heidenreich 2014). Diese Therapieoption scheint vor allem bei Patienten mit guten Tumor Charakteristika von Vorteil zu sein (Klotz 2010). Durch die active surveillance wird erhofft, dass aggressive und bösartige Tumoren aus dem Kollektiv selektiert und einer unmittelbaren Therapie zugeführt werden, klinisch insignifikante Tumoren jedoch vorerst nur überwacht werden. Aktuelle Metaanalysen scheinen diese Hypothese zu bestätigen (Simpkin 2015). In einer von Klotz et al. durchgeführten Studie wurde nach einem medianen Follow-Up von 6,8 Jahren bei 30% des active surveillance Kollektivs (n=450) eine Therapie durchgeführt, 70% wurden weiterhin aktiv überwacht. Es ereigneten sich alle Prostatakarzinom bedingten Todesfälle (n=5) in dem Teil des Kollektivs, der einer definitiven Therapie zugeführt wurde (Klotz 2010).

Beim watchful waiting hingegen wird erst bei einem klinischen Tumorprogress eine symptomatische, meist palliative Therapie eingeleitet. Inwieweit das watchful waiting der chirurgischen Therapie in diesem Fall gleichwertig oder gar überlegen ist, wird derzeit noch

diskutiert. Eine von Wilt et al. veröffentlichte Studie konnte sowohl im Prostatakarzinom spezifischen Überleben, als auch im Gesamtüberleben, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Beobachtungsgruppe und der Prostatektomiegruppe feststellen (Wilt 2012). Hingegen konnten Bill-Axelsson et al. im untersuchten skandinavischen Kollektiv einen signifikanten Vorteil sowohl im Prostatakarzinom spezifischen Überleben, als auch im Gesamtüberleben für die Prostatektomiegruppe feststellen. Dieser Überlebensvorteil war jedoch nur bei Männern unter 65 Jahren festzustellen. Die number needed to treat (NNT) betrug im betrachteten Gesamtkollektiv 8, also die Anzahl der Behandlungen, um einen Todesfall zu verhindern (Bill-Axelsson 2014).

Die radikale retropubische Prostatovesikulektomie ist die einzige chirurgische Therapiemöglichkeit des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit kurativem Ansatz. Die operative Entfernung der Prostata bietet eine gute Tumorkontrolle und ist nach Bill-Axelsson et al. das einzige Verfahren, dem bisher eine Senkung der Prostatakarzinom spezifischen Mortalität gegenüber dem watchful waiting nachgewiesen werden konnte (Bill-Axelsson 2014). Entscheidend für die Prognose sind ein tumorfreier Resektionsrand, tumorfreie Lymphknoten sowie fehlende Fernmetastasen. Beim Nachweis von Tumorgewebe am Resektionsrand ist die Wahrscheinlichkeit wesentlich höher, ein Tumorrezidiv zu entwickeln (Swindle 2005). Am Klinikum rechts der Isar wird aus diesem Grund die Operation unter Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. Dabei erfolgt eine histopathologische Beurteilung der Resektionsränder des Prostatektomiepräparats noch während der Operation, um eventuell randbildende Tumorherde nachresezieren zu können. Bei einem lokal begrenzten Tumor kann durch Schonung und Erhalt des neurovaskulären Bündels (NVB), das entlang der Prostatakapselfläche verläuft, das funktionelle Ergebnis verbessert werden. Unter dem funktionellen Ergebnis versteht man die postoperative Funktion von Kontinenz und Erektion.

Bei der chirurgischen Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms können eine Hormonentzugstherapie sowie eine perkutane Strahlentherapie zusätzlich adjuvant zur Anwendung kommen. Eine adjuvante Radiotherapie verbesserte das biochemisch-rezidivfreie Überleben im Vergleich zu einer wait-and-see Strategie in einer großen randomisierten, kontrollierten Studie um 22.4 % (Bolla 2012). Weitere randomisiert kontrollierte Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Wiegel 2009, Heidenreich 2011). Bei der adjuvanten antiandrogenen Therapie wird durch Hormonentzug versucht, das Androgen-abhängige

Wachstum des Tumors zu beeinflussen. Die antiandrogene Therapie kann durch absoluten Hormonentzug (Orchiektomie), sowie durch die chemische Intervention in den Androgenhaushalt geschehen. Antagonisten am Rezeptor des im Hypothalamus gebildeten luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LH-RH) führen durch eine Blockade der stimulierenden Wirkung von LH-RH in kurzer Zeit zu einem Absinken der Androgensynthese. Bei Agonisten am LH-RH-Rezeptor tritt die antiandrogene Wirkung verzögert ein. Direkte Androgen-Antagonisten führen durch eine direkte Blockade der androgenen Wirkung zu einer Hemmung der Wirkung der Androgene (Heidenreich 2014). Durch das Ausbleiben der proliferativen Stimulierung durch die Androgene kann das Tumorwachstum gehemmt werden. Für welche Patientengruppe eine adjuvante Hormonentzugstherapie einen definitiven Nutzen im Gesamtüberleben bringt, ist nicht vollständig geklärt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Wirth et al. konnte bei Patienten, die bei lokal fortgeschrittenem PCa mit einer RRP therapiert wurden, einen Vorteil im biochemisch-rezidivfreien Überleben, jedoch keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für die Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (Wirth 2004). Der aktuelle Expertenkonsens bringt dies auch zum Ausdruck: er empfiehlt bei lokal fortgeschrittenem PCa keine generelle adjuvante antiandrogene Therapie (AWMF 2014) (S3-Leitlinie 2014).

Postoperative Inkontinenz (urinary incontinence, UI) und erektile Dysfunktion (ED) sind die beiden häufigsten unerwünscht auftretenden Nebenwirkungen der RRP. UI ist eine für die Männer außerordentlich hohe Belastungssituation, und wirkt sich negativ auf die postoperative Lebensqualität aus (Sanda 2008, Buckley 2012, Kopp 2013, Ratcliff 2013). Die Prävalenz der postoperativen UI ist höchst variabel und reicht von 2 bis 87 % (Galvin 2009). Diese enorm hohe Spannbreite lässt sich durch die bis heute fehlende einheitliche Definition der Inkontinenz begründen (Touijer 2007). Dies führt dazu, dass es durch die Anwendung verschiedener Definitionen von UI im selben Studienkollektiv zu stark schwankenden Ergebnissen kommen kann (Krupski 2003, Sacco 2006). Zudem ist die Erholung der postoperativen Kontinenz ein dynamischer Prozess, so dass das Ergebnis auch vom Zeitpunkt der Erhebung abhängt (Boorjian 2012). Der Status der Kontinenz kann auf verschiedene Arten erhoben werden. Der International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ) ist ein standardisierter Fragebogen zur Messung der Schwere der Inkontinenz und deren Auswirkung auf die Lebensqualität. Bei dem von Abdollah et al. untersuchten Patientenkollektiv betrug die durch den ICIQ-Wert definierte postoperative UI nach 24 Monaten 5.3% (Abdollah 2012).

Kontinenz kann auch durch die Anzahl der täglich verwendeten Vorlagen definiert werden. In der Arbeit von Suardi et al. wird Kontinenz definiert als keine Nutzung von Vorlagen. Hier waren nach 24 Monaten postoperativ 21% der untersuchten Patienten inkontinent (Suardi 2013).

Es werden verschiedene Risikofaktoren mit der Entstehung einer Inkontinenz nach RRP in Verbindung gebracht. Gut belegt ist, dass sich ein jüngeres Alter bei Operation protektiv auf die Kontinenz auswirkt (Thuroff 2011, Gandaglia 2012). Ob die Schonung des neurovaskulären Bündels einen direkten Einfluss auf die postoperative Erholung der Kontinenz hat, ist noch nicht vollständig geklärt und wird kontrovers diskutiert (Burkhard 2006, Eastham 2007, Marien 2008, Treiyer 2011, Suardi 2013). In dem amerikanischen, von Marien et al. untersuchten Kollektiv hatte die Patientengruppe, bei der eine beidseitig nerverhaltende RRP durchgeführt wurde, ähnliche Kontinenzraten wie die Patientengruppe, bei der nur einseitig nerverhaltend operiert wurde (99% vs 96%) (Marien 2008). Hingegen stellten Burkhard et al. fest, dass nerverhaltend operierte Patienten signifikant häufiger kontinent waren als nicht-nerverhaltend operierte (98.7% vs 86.3%) (Burkhard 2006).

Patienten, die postoperativ eine erektile Dysfunktion entwickeln, sind ebenfalls stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (Sanda 2008, Buckley 2012, Kopp 2013, Ratcliff 2013). Seitdem ein klarer Zusammenhang zwischen dem Erhalt des neurovaskulären Bündels und der postoperativen Erektionsfunktion beschrieben worden ist, ist die nerverhaltende Operationstechnik die Methode der Wahl beim lokal begrenzten PCa (Walsh 1982, Heidenreich 2014). Ähnlich der Inkontinenz unterliegt auch die Prävalenz der erektilen Dysfunktion nach RRP starken Schwankungen, da eine einheitliche Definition fehlt (Krupski 2003). Die Verwendung von standardisierten Fragebögen wie dem International Index of Erectile Function (IIEF) ist eine Möglichkeit, die Erektionsfunktion objektiv zu messen und somit vergleichbarer zu machen (Schroek 2008). Im von Abdollah et al. untersuchten Kollektiv wurde die Erektionsfunktion durch den IIEF-Score definiert, hier hatten nach 24 Monaten 35% der nerverhaltend operierten Patienten eine ED (Abdollah 2012). Das Alter zum Operationszeitpunkt und die Schonung des neurovaskulären Bündels sind gut erforschte Einflussfaktoren auf die Erholung der Potenz. Jüngere Patienten erholen sich besser als ältere, nerverhaltend operierte besser als nicht-nerverhaltend operierte (Marien 2009). Briganti et al. stellten fest, dass die Schwere der Begleiterkrankungen eines Patienten und die präoperative Erektionsfunktion unabhängige Prädiktoren für die Erholung der

Erektionsfunktion nach RRP sind. Mit Hilfe dieser Einflussfaktoren lassen sich präoperative Risikoprofile erstellen, mit denen eine Vorhersage über die postoperative EF möglich ist (Briganti 2010).

1.1 Fragestellung

Inkontinenz und erektile Dysfunktion sind die häufigsten Komplikationen nach radikaler, retropubischer Prostatovesikulektomie (RRP). Bei Männern, die unter Inkontinenz leiden, wirkt sich dies stark auf die Lebensqualität aus (Sanda 2008, Buckley 2012, Ratcliff 2013). Da das Prostatakarzinom (PCa) ein Malignom mit relativ guter Prognose ist, ist den unerwünschten Folgen der RRP und damit auch der postoperativen Lebensqualität große Bedeutung zuzuschreiben. Deshalb ist eine präoperativ gemeinsam zwischen Arzt und Patient stattfindende, umfassende Beratung und Evaluation möglicher auftretender Folgen einer Operation von herausragender Bedeutung für die Entscheidungsfindung. Um den funktionellen Status der Patienten einheitlich und objektiv bestimmen zu können, ist die Verwendung von standardisierten Fragebögen wie dem International Consultation of Incontinence Questionnaire (ICIQ) und dem International Index of Erectile Function (IIEF) hilfreich (Rosen 1997, Avery 2004).

Es ist nicht ausreichend geklärt, welche präoperativen Parameter einen Einfluss auf die Erholung der Kontinenz während des ersten postoperativen Jahres haben. Der Einfluss einer Nerven erhaltenden Operationstechnik auf die Erholung der Kontinenz bei RRP ist beispielsweise nach wie vor nicht ausreichend geklärt, und es existieren widersprüchliche Ergebnisse (Burkhard 2006, Sacco 2006, Marien 2008, Kim 2011, Treiyer 2011, Suardi 2013). Ob auch die Qualität des Nerverhalts einen Einfluss auf die Erholung der Kontinenz hat, und ob eine präzisere Klassifizierung des intraoperativen Nerverhalts die Aussagefähigkeit erhöht, steht noch zur Diskussion (Moskovic 2011).

Ferner konnte gezeigt werden, dass die präoperative erektile Funktion (EF) einen Einflussfaktor auf die Entwicklung der postoperativen EF darstellt. Ob die präoperativ gemessene EF auch ein Prädiktor für die Erholung der Kontinenz ist, ist nicht vollständig geklärt, hier existieren widersprüchliche Daten (Wille 2007, Gandaglia 2012). Weiterhin sollte

untersucht werden, welchen Einfluss adjuvante Therapien des PCa auf die Erholung der Kontinenz haben können.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung und Bewertung präoperativer klinischer Parameter, um durch deren Evaluation die präoperative Beratung des Patienten bezüglich seiner Befürchtungen zu eventuellen Spätfolgen der RRP besser gestalten zu können. Dafür wurden Patienten nach ihrer RRP prospektiv regelmäßig mit Hilfe von validierten Fragebögen zu ihrem Kontinenzstatus befragt. Anschließend sollte der Einfluss verschiedener präoperativ erhobener Parameter auf die postoperative Erholung der Kontinenz untersucht werden. Untersucht wurde der Einfluss von Alter, Komorbiditäten, adjuvanten Therapien, dem präoperativen Status der Kontinenz und der erektilen Funktion sowie der Qualität des Nerverhalts. Durch die bereits beschriebene Einteilung in Risikogruppen anhand von Alter, Komorbiditäten (gemessen mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index, CCI) und erektiler Funktion sollte ferner herausgefunden werden, ob mit Hilfe dieser Einteilung eine einfachere und genauere präoperative Beratung der Patienten möglich ist (Briganti 2010).

2. Material und Methodik

2.1 Datenerfassung

Die in der vorliegenden prospektiven Studie verwendeten Daten stammen aus der MACRO-Datenbank der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, in der seit dem 01.01.2007 die Daten der Patienten, die mit einer Prostatovesikulektomie behandelt worden sind, prospektiv eingetragen und gesammelt werden. Die Datenerhebung erfolgt anamnestisch bei der stationären Aufnahme der Patienten, sowie durch Einsicht in die stationäre Patientenakte und die histopathologischen Befunde. Die zur Nachsorge benötigten Daten werden durch das regelmäßige Versenden von Nachsorgefragebögen erhoben. Die Eingabe in die Datenbank erfolgt durch eigens dafür geschultes Personal.

2.2 Patientenkollektiv

In dieser prospektiven Studie wurden die Daten von Patienten ausgewertet, bei denen zwischen Januar 2007 und Januar 2012 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar eine radikale, retropubische Prostatovesikulektomie durchgeführt worden ist. Der Zeitraum der Nachbeobachtung betrug ein Jahr. Von allen Patienten lagen vollständige klinische, onkologische und funktionelle Daten vor, und sie entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen der Status des Nerverhalts bei der radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie dokumentiert war, und 12 Monate postoperativ der Status der Tumornachsorge bekannt war. Hier gilt:

- NED (no evidence of disease): PSA < 0,2 ng/dl
- Progress: PSA ≥ 0,2 ng/dl

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Laparoskopische, roboter assistierte Prostatovesikulektomie (DaVinci[®])
- Neoadjuvante Therapie
- Salvage Prostatovesikulektomie
- Revisions-Operation auf Grund des Prostatakarzinoms
- Unausgefüllte Nachsorgefragebögen

2.3 Klinische Daten

Die von den Patienten zur Auswertung benötigten klinischen Daten wurden durch verschiedene Methoden erhoben. Alter, Body Mass Index (BMI), Carlson Comorbidity Index (CCI) und PSA-Wert wurden anamnestisch erfragt und durch Daten der niedergelassenen Urologen sowie des Klinikums rechts der Isar ergänzt und vervollständigt. Die Tumorklassifikation TNM, der Grad der Differenzierung der Zellen der Prostata (Gleason Score) sowie der Resektionsstatus R wurden dem pathologischen Abschlussbericht entnommen. Operative Daten wie die Art des Nerverhalts, der intraoperative Blutverlust sowie die Operationsdauer wurden dem Operationsbericht des jeweiligen Operateurs entnommen. Die Funktion der Kontinenz und Potenz wurde durch das selbstständige Ausfüllen von standardisierten, validierten Fragebögen präoperativ sowie in regelmäßigen Abständen postoperativ erhoben.

2.3.1 Klinische Parameter

a) Patientenalter

Das Patientenalter wird zum Zeitpunkt der Operation in Jahren (J) angegeben und ist wie folgt eingeteilt:

- Alter ≤ 60 J
- Alter > 60 J – ≤ 69 J
- Alter ≥ 70 J

b) Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index ist laut WHO definiert als die Division des Körpergewichts in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern. Der BMI misst die Relation der Körpergröße zum Gewicht und dient zur Klassifikation und Einteilung von Untergewicht, Übergewicht und Adipositas. Der BMI ist wie folgt definiert:

- BMI $< 18,5$: Untergewicht
- BMI $18,5 - 25,0$: Normalgewicht
- BMI $25,0 - 30,0$: Übergewicht
- BMI $> 30,0$: Adipositas

c) Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das fast ausschließlich in den sekretorischen Zellen der Vorsteherdrüse produziert wird. Die Expression des PSA steht unter dem Einfluss von Androgenen. Das PSA dient, beigemischt zum Ejakulat, der Verflüssigung der Samenflüssigkeit. PSA liegt im Blutserum sowohl in freier als auch in Protein gebundener Form vor, zusammen ergibt sich das Gesamt-PSA. Der Wert des Gesamt-PSA wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet. Beim Prostatakarzinom sind im Serum erhöhte PSA-Werte nachweisbar. Der PSA-Wert kann jedoch auch bei gutartigen Erkrankungen wie einer benignen

Prostatahyperplasie (BPH) oder bei Entzündungen (Prostatitis) und mechanischen Reizungen, wie z.B. einer digito-rektalen Untersuchung (DRU) oder beim Geschlechtsverkehr, ansteigen. Daher spricht man beim PSA-Wert nicht von einem Tumormarker, sondern von einem Gewebemarker. Der in dieser Arbeit verwendete Gesamt-PSA-Wert wurde zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen und wird in Nanogramm pro Milliliter angegeben. Der PSA-Wert wurde folgendermaßen eingeteilt:

- $PSA \leq 4 \text{ ng/ml}$
- $PSA > 4 \text{ ng/ml} - \leq 10 \text{ ng/ml}$
- $PSA > 10 \text{ ng/ml} - \leq 20 \text{ ng/ml}$
- $PSA > 20 \text{ ng/ml}$

d) Charlson Comorbidity Index (CCI)

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) ist eine 1987 von Mary E. Charlson et al. veröffentlichte Methode zur Klassifizierung und prognostischen Bewertung von Begleiterkrankungen. Dieses System wurde ursprünglich für Mamma-Karzinom Patienten entwickelt. Es bewertet die wichtigsten Begleiterkrankungen anhand eines Punktesystems. Jeder Krankheit ist eine bestimmte Punkteanzahl zugeordnet (Tab. 1). Hat der Patient zusätzlich zu seinem Prostatakarzinom eine Begleiterkrankung, erhält er je nach Gewichtung im CCI einen oder mehrere Punkte. Die Summe dieser Punkte ergibt den CCI und stellt ein Maß für die Schwere der Begleiterkrankungen dar. Für die vorliegende Arbeit wurde der Charlson Comorbidity Index wie folgt eingeteilt:

- $CCI \leq 1$
- $CCI \geq 2$

Tab. 1: Fragebogen zur Erhebung von Komorbiditäten nach Charlson et al. (Charlson 1987)

Beschreibung der Komorbidität	Punktwert
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Bindegewebserkrankung	1
Ulcuserkrankung	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes ohne Endorganschäden	1
Pneumonie	1
Hemiplegie	2
Leichte bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mit Endorganschäden	2
Solider Zweittumor ohne Metastasen	2
Leukämie	2
Lymphome	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
AIDS	6
Solider Zweittumor mit Metastasen	6
Gesamtpunktwert	

2.3.2 Operative Parameter

a) Nerverhalt

Die unmittelbar an der Prostatakapsel entlang verlaufenden Nerven des Plexus prostaticus liegen in einem Gefäß-Nerven-Geflecht, dem neurovaskulären Bündel (NVB). Der Plexus prostaticus enthält die Nervi erigentes und stammt aus dem Plexus hypogastricus inferior, welcher sowohl sympathische als auch parasympathische Fasern enthält. Ziel der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie ist die vollständige, beidseitige Schonung des neurovaskulären Bündels (nerve-sparing), welches die für die Erektion essentiellen Nervenfasern aus dem Plexus hypogastricus inferior enthält. Bei allen Patienten wurde unabhängig von dem klinischen Tumorstadium und dem präoperativen Status ein möglichst vollständiger intraoperativer Nerverhalt angestrebt, soweit dies

onkologisch durchzuführen war. In dieser Arbeit wurde eine differenzierte Einteilung bezüglich der Qualität der Schonung des NVB verwendet, die auf der subjektiven Einschätzung des Operateurs basiert. Tab. 2 zeigt diese Einteilung des Nerverhalts:

Tab. 2: Einteilung des Erhalts des neurovaskulären Bündels (NVB) bei radikaler retropubischer Prostatovesikulektomie

Gruppe	Art des Nerverhalts
A	Beidseitige Schonung des NVB
B	Schonung des NVB auf einer Seite komplett, auf der anderen partiell, oder Schonung des NVB auf einer Seite
C	Schonung des NVB auf beiden Seiten partiell
D	Schonung des NVB auf einer Seite partiell, oder keine Schonung des NVB

b) Operationsdauer

Die Operationsdauer wird in Minuten (min) angegeben. Gemessen wurde der Zeitpunkt vom Hautschnitt bis zum Zeitpunkt der Hautnaht.

c) Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wird in Milliliter (ml) angegeben. Bei einem hohen Blutverlust kann die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig werden.

2.3.3 Pathologische Parameter

a) TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasis) der internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) ist die am häufigsten genutzte Klassifikation zur anatomischen Stadieneinteilung von malignen Tumorerkrankungen. Der Buchstabe „T“ steht für die Ausbreitung des Primärtumors im befallenen Organ, der Buchstabe „N“ für den Lymphknotenbefall und der

Buchstabe „M“ für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die TNM-Klassifikation beschreibt die Ausbreitung eines malignen Tumors zum Diagnosezeitpunkt vor der Therapie (cTNM), beziehungsweise postoperativ durch histopathologische Befundergebnisse (pTNM). Die TNM-Klassifikation dient somit einerseits als Grundlage zur Abschätzung der Prognose der Krebserkrankung und den damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen. Andererseits sind die Daten der TNM-Klassifikation wichtige statistische Parameter in der Wissenschaft. Die aktuell 7. Auflage des TNM-Systems für das Prostatakarzinom zeigt Tab. 3:

Tab. 3: 7. Auflage der TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom nach Wittekind et al. (Wittekind 2010)

Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Tumor durchbricht Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor befällt Samenblase(n)
T4	Tumor befällt Nachbarstrukturen oder ist fixiert
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Zusammenfassend lässt sich die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms wie folgt beschreiben:

- Lokal begrenztes PCa: \leq pT2c und pN0 und M0
- Lokal fortgeschrittenes PCa: \geq pT3a und/oder pN1 und/oder M1

b) Gleason Score

Das von dem Pathologen Donald F. Gleason entwickelte Grading bewertet das Drüsenmuster der Prostatakarzinomzellen (Gleason 1974). Die Drüsenzellen des Prostatakarzinoms zeigen oft mehrere morphologische Wachstumsmuster nebeneinander (pluriforme Karzinome). Bei der Ermittlung des Gleason Scores (GS) werden diese histologischen Wachstumsmuster je nach Malignität auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei 5 die aggressivste Stufe darstellt (Abb. 1). Der GS setzt sich aus der Summe von zwei Wachstumsmustern zusammen. Die Stufen der beiden häufigsten Wachstumsmuster mit einer Ausdehnung von mehr als 5% im Präparat werden addiert und ergeben den GS (Heidenreich 2008). So entsteht eine Summe zwischen 2 und 10. Der GS hat, wie die TNM-Klassifikation und der Resektionsstatus, eine hohe prognostische Relevanz. Je höher der GS, desto undifferenzierter und aggressiver ist das Tumorgewebe. Der Gleason Score wurde wie folgt eingeteilt:

- Gleason Score: 2 - 6
- Gleason Score: 7a/7b
- Gleason Score: 8 – 10

Gleason Scale

Well differentiated

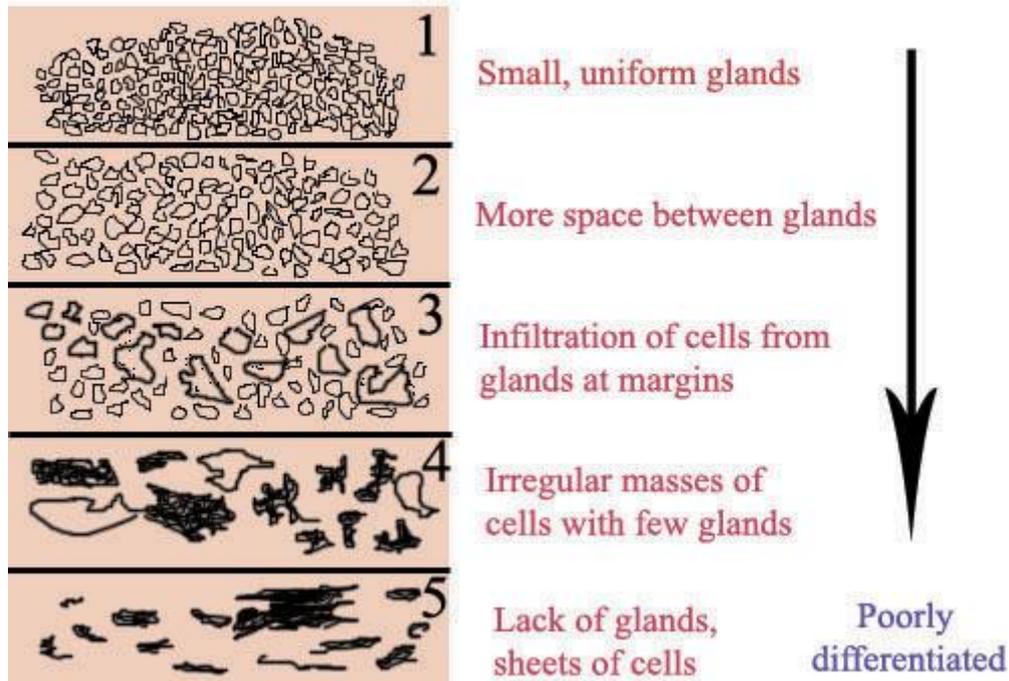


Abb. 1: Histologische Einteilung des Gleason Score nach (Gleason 1974)

c) Resektionsstatus und Operationsmethode

Die R-Klassifikation (residual tumor after treatment) ist ein Maß für die Tumorausbreitung nach der Therapie. Sie wird wie folgt eingeteilt:

- R0: mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor
- R1: mikroskopischer Nachweis von Resttumor
- R2: makroskopischer Nachweis von Resttumor

Die R-Klassifikation spiegelt den Erfolg einer Behandlung wider und spielt eine entscheidende Rolle in der weiteren Therapieplanung. Zudem ist die R-Klassifikation ein wichtiger Vorhersagefaktor für die weitere Prognose der Tumorerkrankung (Hermanek 1994). In der vorliegenden Arbeit wurde die R-Klassifikation wie folgt eingeteilt:

- R0: Resektionsränder tumorfrei
- R1: Nachweis von Tumorgewebe am Resektionsrand

Um zu kontrollieren, ob der onkologisch wichtige R0-Status operativ erreicht wurde, erfolgt am Klinikum rechts der Isar während der radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie eine histopathologische Schnellschnittuntersuchung des Resektionsmaterials. Dabei werden die Ränder des Prostatektomiepräparats mit Tusche markiert und zur histologischen Untersuchung geschickt. Finden sich mikroskopisch randbildende Tumorzellen, erfolgt an der entsprechenden Stelle eine Nachresektion. Der Zeitaufwand dieser Untersuchung liegt bei circa 30 Minuten, was die Operationszeit verlängert, aber mit einem besseren onkologischen Outcome einhergeht. Die Schnellschnittuntersuchung wird am Klinikum rechts der Isar bei Prostatakarzinomen angewendet, die nach d'Amico in die Risikogruppe „intermediate risk“ bzw. „high risk“ eingeteilt werden (D'Amico 1998).

2.4 Adjuvante Therapiemöglichkeiten

Nach einer operativen Tumorthherapie kann eine weitere medizinische Behandlung angezeigt sein. Dies kann bei positiven oder unklaren Resektionsrändern (R1, Rx) der Fall sein, aber auch bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (>pT3a), sowie Prostatakarzinomen mit einer ungünstigen Tumorcharakteristik (high-grade PCa) kann eine adjuvante Therapie angezeigt sein. Beim Prostatakarzinom stehen als adjuvante Therapiemöglichkeiten eine lokale, perkutane Strahlentherapie sowie eine systemische Therapie in Form eines Hormonentzugs zur Verfügung.

a) Adjuvante perkutane Strahlentherapie

Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie des Operationsgebiets wird entweder unmittelbar postoperativ, oder bis zu 3-4 Monate nach radikaler retropubischer Prostatovesikulektomie mit einer Strahlendosis von 60-64 Gy durchgeführt. Die perkutane Strahlentherapie kann mit der Hormonentzugstherapie bei Patienten mit hohem Risikoprofil kombiniert werden (Heidenreich 2014).

b) Hormonentzugstherapie

Bei der Hormonentzugstherapie wird das Androgen-abhängige Wachstum des Tumors blockiert. Dies kann durch eine Blockade der Rezeptoren des luteinisierenden Hormon Releasing-Hormon (LH-RH) mit Hilfe von LH-RH-Antagonisten geschehen (z.B. Degarelix, Firmagon ©). Dadurch wird die proliferative Stimulation auf die Produktion des luteinisierenden Hormons (LH) unterdrückt, wodurch in Folge dessen ebenso der proliferative Reiz auf die Leydig-Zellen im Hoden zur Androgenproduktion unterdrückt wird. Bei LH-Rh-Agonisten (Leuprorelin, Trenantone ©) tritt diese Wirkung durch den agonistischen Wirkmechanismus erst deutlich später ein. Auch direkte Androgen-Antagonisten (Bicalutamid, Casodex ©) können in der Hormonentzugstherapie zum Einsatz kommen. Alle Präparate führen zur chemischen Kastration des Patienten.

Zur Untersuchung auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- Radiotherapie
- Hormontherapie
- Keine adjuvante Therapie

Patienten, die sowohl eine adjuvante Strahlentherapie also auch eine Hormonentzugstherapie erhielten, wurden in die Gruppe „Radiotherapie“ eingeteilt.

2.5 Die Erfassung der Kontinenz

Die Kontinenz wurde mit Hilfe des International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF) erfasst. Der ICIQ-SF ist ein 2004 von Kerry Avery et al. entwickelter Fragebogen, der auf Sensitivität, Spezifität, Validität und Reliabilität geprüft ist (Avery 2004). Er misst die Prävalenz und Schwere der Inkontinenz sowie die Auswirkung der Inkontinenz auf das alltägliche Leben des Patienten. Der Fragebogen besteht aus vier Items, drei Items messen die Häufigkeit, den Zeitpunkt und die Menge des Urinverlusts. Ein weiteres Item bewertet die Auswirkung der Inkontinenz auf das alltägliche Leben des Patienten. Für die Items Häufigkeit,

Menge und Auswirkung auf das alltägliche Leben werden Punkte vergeben. Zusammen addieren sich diese Punkte zum ICIQ-SF Score. Je schwerer die Inkontinenz und deren Auswirkung auf den Alltag, desto mehr Punkte werden vergeben. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt 18. Der ICIQ-SF wurde von den Patienten präoperativ selbstständig ausgefüllt.

Der ICIQ-SF 2004 nach (Avery 2004):

1. Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- Nie (0)
- Einmal pro Woche oder seltener (1)
- Zwei- bis dreimal pro Woche (2)
- Einmal täglich (3)
- Mehrmals täglich (4)
- Ständig (5)

2. Wie hoch ist der Urinverlust?

- Kein Urinverlust (0)
- Eine geringe Menge (1)
- Eine mittelgroße Menge (2)
- Eine große Menge (3)

3. Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

- | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| <input type="checkbox"/> |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (9) | (10) |
| gar nicht | | | | | | | | | | stark |

4. Wann kommt es zu Urinverlust?

- Zu keiner Zeit
- Bevor Sie die Toilette erreichen können
- Beim Husten, Niesen, Laufen u.s.w.
- Im Schlaf
- Bei körperlicher Anstrengung und Sport
- Nach dem Wasserlassen
- Aus keinem ersichtlichen Grund
- Urinverlust tritt ständig auf

Präoperative Kontinenz wurde definiert als ein ICIQ-SF Score < 6. Es wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- Kontinenz: ICIQ < 6
- Inkontinenz: ICIQ ≥ 6

Die postoperative Kontinenz wurde durch den täglichen Vorlagenverbrauch evaluiert. Die Patienten konnten in den Nachsorgefragebögen die genaue Anzahl der täglich verwendeten Vorlagen angeben, sowie den jeweiligen Zustand der Vorlagen. Für unsere postoperative Definition von Kontinenz wurden sowohl quantitative (Anzahl der Vorlagen innerhalb 24 Stunden) als auch qualitative (Vorlage trocken – feucht – nass) Aspekte berücksichtigt. Es wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- Kontinenz: ≤ 1 Vorlage/Tag *und* trocken (Sicherheitsvorlage)
- Inkontinenz: > 1 Vorlage/Tag, *oder* 1 Vorlage/Tag und feucht/nass

2.6 Die Erfassung der erektilen Funktion

Um das Vorliegen und die Schwere einer erektilen Dysfunktion zu messen, wurde der standardisierte Fragebogen International Index of Erectile Function (IIEF) verwendet. Dieser 1997 von Raymond Rosen et al. entwickelte Fragebogen erfasst mit Hilfe von 15 Fragen (IIEF-15) alle relevanten Bereiche der männlichen Sexualität (Rosen 1997):

- Erektionsfähigkeit (6 Items)
- Orgasmusfähigkeit (2 Items)
- Libido (2 Items)
- Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (3 Items)
- Allgemeine Zufriedenheit (2 Items)

Eine Kurzform, die nur den Bereich der Erektionsfähigkeit berücksichtigt, und somit sechs Items enthält (IIEF-EF), wurde in der vorliegenden Studie verwendet. Der IIEF-EF ist ein validiertes Instrument zur Erfassung und Bewertung der Schwere einer erektilen Dysfunktion

(Cappelleri 1999). Die sechs zu beantwortenden Fragen beziehen sich auf die sexuelle Aktivität während der vergangenen vier Wochen im Leben des Patienten zum Zeitpunkt des Ausfüllens. Jede Frage basiert auf einer 5-Punkte Likert-Skala und deckt die folgenden Bereiche ab:

- Erektionshäufigkeit
- Erektionshärtegrad
- Penetrationsfähigkeit
- Penetrationshäufigkeit
- Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Erektion nach Penetration
- Erektionszufriedenheit

Der verwendete IIEF-EF nach (Rosen 1997):

1. Wie würden Sie während der letzten 4 Wochen Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu halten?

- Sehr gering (1)
- Gering (2)
- Mäßig (3)
- Stark (4)
- Sehr stark (5)

2. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen in der Lage, während sexueller Aktivitäten eine Erektion zu bekommen.

- Keine sexuelle Aktivität (0)
- Fast nie/nie (1)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2)
- Öfter (etwa 50%) (3)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4)
- Fast immer/immer (5)

3. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration?

- Keine sexuelle Aktivität (0)
- Fast nie/nie (1)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2)
- Öfter (etwa 50%) (3)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4)
- Fast immer/immer (5)

4. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft waren Sie in der Lage, Ihre Partnerin zu penetrieren (in sie einzudringen)?

- Keine sexuelle Aktivität (0)
- Fast nie/nie (1)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2)
- Öfter (etwa 50%) (3)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4)
- Fast immer/immer (5)

5. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrechtzuerhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

- Keine sexuelle Aktivität (0)
- Fast nie/nie (1)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2)
- Öfter (etwa 50%) (3)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4)
- Fast immer/immer (5)

6. Wie schwierig war es während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

- Kein Versuch (0)
- Extrem schwierig (1)
- Sehr schwierig (2)
- Schwierig (3)
- Nicht sehr schwierig (4)
- Kein Problem (5)

Der erectile function (EF) Score ergibt sich aus der Summierung der Punkte der einzelnen Fragen und liegt zwischen 1 und 30. Nach Cappelleri et al. wird die Schwere der erektilen Dysfunktion in die folgenden fünf Kategorien eingeteilt (Cappelleri 1999):

- Schwer: 1 – 10
- Moderat: 11 – 16
- Mild bis Moderat: 17 – 21
- Mild: 22 – 25
- Keine ED: 26 – 30

Potenz wurde in dieser Arbeit definiert als ein präoperativer IIEF-EF Score ≥ 26 . Somit gilt für die präoperative Einteilung:

- Keine erektile Dysfunktion: IIEF-EF \geq 26
- Erektile Dysfunktion: IIEF-EF $<$ 26

2.7 Risikostratifizierung anhand der erektilen Funktion

Briganti et al. stellten fest, dass der präoperativ gemessene EF-Score, das Patientenalter und die Schwere der Begleiterkrankungen mit Hilfe des CCI unabhängige, signifikante Vorhersagefaktoren für die Erholung der erektilen Funktion nach RRP sind. Diese drei Parameter wurden miteinander kombiniert, um ein präoperatives Risikoprofil zu erstellen (Briganti 2010). Das Patientenkollektiv wurde in die folgenden EF-Risikogruppen unterteilt:

- Low risk: Alter \leq 65J und CCI \leq 1 und IIEF-EF \geq 26
- Intermediate risk: Alter 66 – 69J oder CCI \leq 1 oder IIEF-EF 11 – 25
- High risk: Alter $>$ 70J oder CCI \geq 2 oder IIEF-EF \leq 10

2.8 Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SAS 9.3 (SAS Institute©, Cary, NC, USA) im EDV-Zentrum der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden durch statistische Maßzahlen (Mittelwert, Median, Range) in absoluter und relativer Häufigkeit deskriptiv dargestellt. Zur Bestimmung der statistischen Unabhängigkeit und des Signifikanzniveaus wurde der Chi-Quadrat Test und der Exakt Test von Fisher angewendet, um eine vergleichende Statistik zu erhalten.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Die Daten stammen aus der MACRO-Datenbank der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, in der seit dem 01.01.2007 die Daten der Patienten, die mit einer Prostatovesikulektomie behandelt worden sind, prospektiv eingetragen und gesammelt werden. Die Datenerhebung erfolgt anamnestisch bei der stationären Aufnahme der Patienten, sowie durch Einsicht in die stationäre Patientenakte und die histopathologischen Befunde. Die zur Nachsorge benötigten Daten werden durch das regelmäßige Versenden von Nachsorgefragebögen erhoben. Die Eingabe in die Datenbank erfolgt durch eigens dafür geschultes Personal.

Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie betrachtet den Zeitpunkt vor der Operation bis hin zur Nachsorge im 12. postoperativen Monat. Die für die Auswertung verwendeten Daten stammen somit aus der Anamnese und den präoperativen Fragebögen, sowie den postoperativen 3-Monats, 6-Monats, 9-Monats und 12-Monats Nachsorgebögen.

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt erfüllten 758 Patienten die Einschlusskriterien (s. 2.2.1) für die vorliegende Studie. 98 Patienten, die entweder mit einer Roboter-assoziierten, laparoskopischen Prostatovesikulektomie (n=33), einer neoadjuvanten Therapie (n=64) oder einer Salvage-Prostatovesikulektomie (n=1) behandelt worden sind, wurden ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 660 Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Januar 2007 und Januar 2012 eine radikale, retropubische Prostatovesikulektomie in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt worden ist. Von allen Patienten lagen vollständige klinische, onkologische und funktionelle Daten vor und sie entsprachen den Einschlusskriterien. Abb. 2 zeigt die Aufteilung des Studienkollektivs.

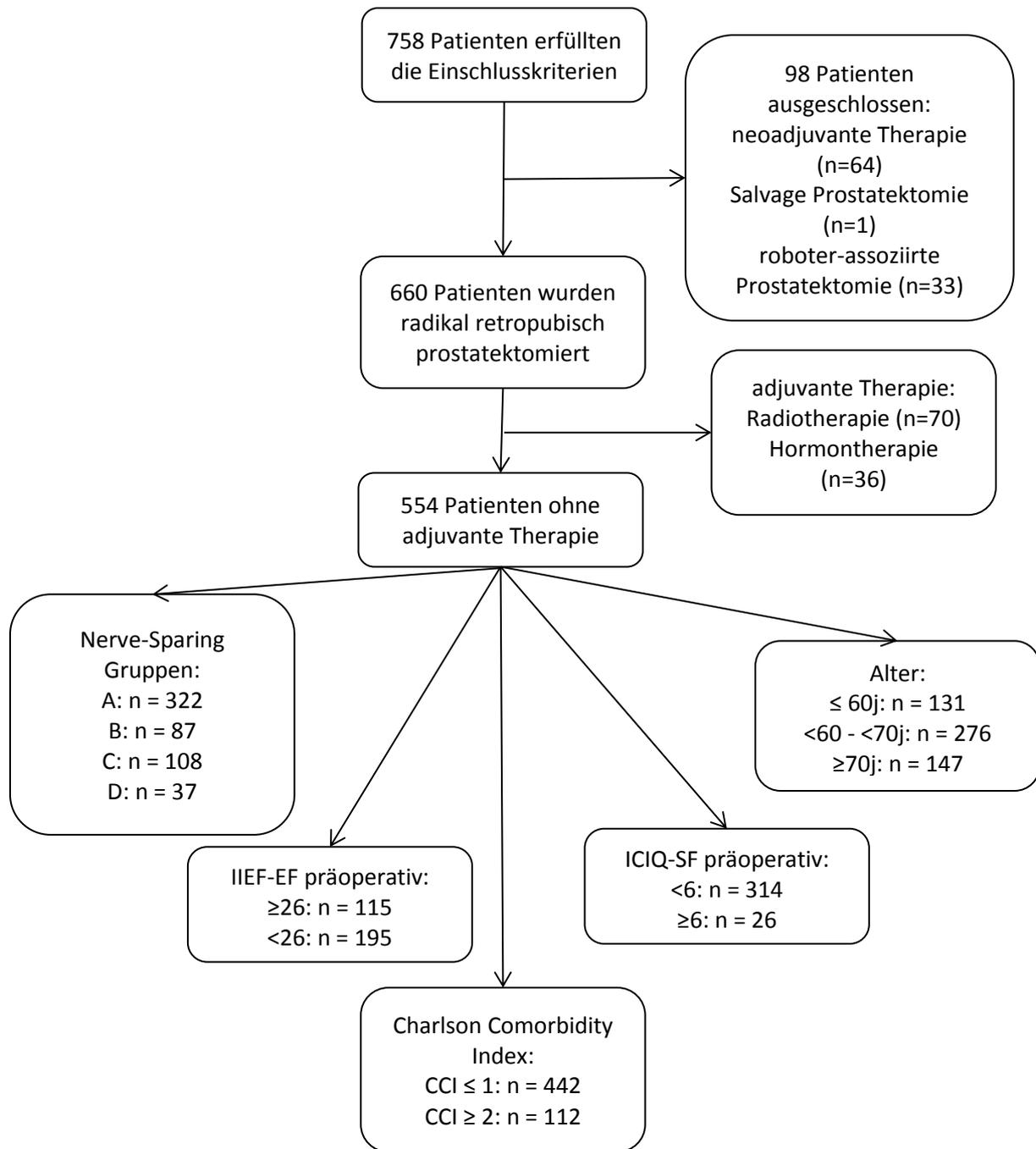


Abb. 2: Aufteilung des Studienkollektivs

3.1.1 Klinische Daten des Gesamtkollektivs

Tab. 4 zeigt die klinischen, präoperativen Daten und Charakteristika des Gesamtkollektivs.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65.0 Jahre, der jüngste Patient war 41.8 Jahre, der älteste Patient 79.6 Jahre alt. Der Median lag bei 66.2 Jahren. Auf die Altersgruppen ≤ 60 Jahre entfielen 23.2%, auf die Gruppe $>60 - \leq 69$ Jahre 51.2% und auf die Gruppe ≥ 70 Jahre 25.6% der Patienten.

Der mediane BMI lag bei 26.1. Auf die Gruppen BMI <25 entfielen 34.7% (n=224), auf die Gruppe BMI 25.0 – 30.0 50.6% (n=327) und auf die Gruppe BMI >30 14.7% (n=95) der Patienten.

Der mediane PSA-Wert betrug 6.6 ng/ml. Auf die Gruppen PSA-Wert ≤ 4 ng/ml entfielen 12.9% (n=85), auf die Gruppe PSA $>4 - \leq 10$ ng/ml 64.5% (n=424), auf die Gruppe PSA $>10 - \leq 20$ ng/ml 15.4% (n=101) und auf die Gruppe PSA >20 ng/ml 7.2 % (n=47) der Patienten.

Einen Charlson Comorbidity Index von ≤ 1 hatten 79.4% (n=524) Patienten, einen Index ≥ 2 hatten 20.6% (n=136) Patienten.

Präoperativ waren 91.4% (363) der Patienten kontinent, 8.6% (34) inkontinent (gemessen mit Hilfe des ICIQ-SF 2004, Definition s. 2.5).

Bei der Erhebung der präoperativen erektilen Funktion hatten 30.9% (n=116) der Patienten eine schwere, 14.1% (n=53) eine moderate, 8.8% (n=33) eine mild bis moderate, 11.2% (n=42) eine milde und 35.0% (n=131) keine erektile Dysfunktion (gemessen mit Hilfe des IIEF-EF, Definition s. 2.6). Unter Rücksichtnahme auf Alter, Charlson Comorbidity Index und präoperative Erektionsfunktion entfielen auf die Risikogruppen low 20.9% (n=67), intermediate 30.2% (n=97) beziehungsweise high 48.9% (n=157) der Patienten.

Tab. 4: Klinische Daten des Gesamtkollektivs

Parameter	Mittelwert; Median; Range oder n(%)
Patienten	660 (100.0)
Alter, J	65.0 ; 66.2 ; 41.8 – 79.6
≤ 60	153 (23.2)
>60 - ≤69	338 (51.2)
≥ 70	169 (25.6)
Body Mass Index, kg/m ²	26.4 ; 26.1 ; 18.8 – 42.7
< 25,0	224 (34.7)
25,0 - 30,0	327 (50.6)
> 30,0	95 (14.7)
PSA-Wert initial, ng/ml	9.9 ; 6.6 ; 0,2 – 367.5
≤ 4	85 (12.9)
> 4 - ≤ 10	424 (64.5)
> 10 - ≤ 20	101 (15.4)
> 20	47 (7.2)
Charlson Comorbidity Index	
≤ 1	524 (79.4)
≥ 2	136 (20.6)
Präoperative Kontinenz	
ICIQ < 6	363 (91.4)
ICIQ ≥ 6	34 (8.6)
Präoperative erektile Funktion, IIEF-EF	
1 – 10	116 (30.9)
11 - 16	53 (14.1)
17 - 21	33 (8.8)
22 - 25	42 (11.2)
≥ 26	131 (35.0)
EF Risikogruppen	
Low	67 (20.9)
intermediate	97 (30.2)
High	157 (48.9)

3.1.2 Intraoperative Daten des Gesamtkollektivs

Die Einteilung des Nerverhalts erfolgte in vier Untergruppen anhand des anatomischen Ausmaßes des Nerverhalts (s. 2.3.2a). Ein beidseitiger Erhalt der neurovaskulären Bündel (NVB) erfolgte bei 54.5% (n=360) der Patienten (Gruppe A), eine einseitige Schonung des NVB oder eine Schonung des NVB auf einer Seite komplett, auf der anderen Seite partiell (Gruppe B) erfolgte bei 16.7% (n=110) der Patienten. Ein beidseitig partieller Nerverhalt (Gruppe C) erfolgte bei 18.0% (n=119) der Patienten. Bei 10.8% (n=71) der Patienten erfolgte eine

einseitig partielle Nervschonung oder kein Erhalt des NVB (Gruppe D) (Tab. 5). Die Operationsdauer betrug im Median 198 Minuten (108 – 436 Min.). Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust betrug 400 ml (100 – 4600 ml). Wegen eines hohen intraoperativen Blutverlusts kam es bei 25 Patienten (3.8%) postoperativ zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Tab. 5: Intraoperative Daten des Gesamtkollektivs

Parameter	n(%)
Patienten	660 (100.0)
Nerve-Sparing Gruppe	
A	360 (54.5)
B	110 (16.7)
C	119 (18.0)
D	71 (10.8)
Operationsdauer, min	
Median	198
Blutverlust, ml	
Median	400
Transfusionsrate	25 (3.8)

3.1.3 Pathologische Daten des Gesamtkollektivs

Bei 0.3% (n=2) war der Primärtumor im Resektionsmaterial nicht beurteilbar (pTx), bei 0.1% (n=1) ergab sich kein Hinweis auf einen Primärtumor (pT0). Bei 16.1% (n=106) der Patienten war der Tumor auf einen Seitenlappen der Prostata begrenzt (pT2a/b), bei 55.2% (n=364) der Patienten befiel der Tumor beide Seitenlappen (pT2c). Bei 27.1% (n=179) der Patienten zeigte der Tumor extrakapsuläres Wachstum (pT3), bei 1.2% (n=8) der Patienten mit Infiltration der Nachbarstrukturen (pT4). Bei 0.2% (n=1) der Patienten waren die regionären Lymphknoten nicht zu beurteilen (pNx), 90.9% (n=660) der Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen (pN0), 8.9% (n=59) hatten regionäre Lymphknotenmetastasen (pN1) (Tab. 6).

Bei 84.2% (n=556) der Patienten waren die Resektionsränder tumorfrei (R0), bei 15.8% (n=104) der Patienten fanden sich Tumorzellen am Resektionsrand (R1). 36.8% (n=242) der Patienten hatten einen Gleason Score (GS) 2 – 6, 50.3% (n=331) der Patienten einen GS 7a/b und 12.9% (n=85) der Patienten einen GS 8 – 10 (Tab. 6).

Insgesamt hatten 65.6% (n= 433) ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, 34.4% (n=227) der Patienten ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (s. 2.3.3a)

Tab. 6: Pathologische Daten des Gesamtkollektivs

Parameter	n (%)
Patienten	660 (100.0)
Pathologisches T-Stadium	
Tx	2 (0.3)
T0	1 (0.1)
T2a/b	106 (16.1)
T2c	364 (55.2)
T3	179 (27.1)
T4	8 (1.2)
Pathologisches N-Stadium	
Nx	1 (0.2)
N0	600 (90.9)
N1	59 (8.9)
Ausdehnung des Prostatakarzinoms	
Lokal begrenzt	433 (65.6)
Lokal fortgeschritten	227 (34.3)
R-Status	
R0	556 (84.2)
R1	104 (15.8)
Pathologischer Gleason Score	
2 - 6	242 (36.8)
7a/b	331 (50.3)
8 - 10	85 (12.9)

3.2 Kontinenz am Ende des ersten postoperativen Jahres

Die in den Punkten 3.2 bis 3.8 betrachteten Ergebnisse von Patienten beziehen sich auf den Teil des Studienkollektivs, der im ersten postoperativen Jahr keiner adjuvanten Therapie zugeführt worden ist (s. Abb. 2; Unterpunkt 3.1)

Postoperative Kontinenz wurde definiert als Verwendung maximal einer Vorlage pro Tag, die trocken sein musste (vgl. 2.5).

Sechs Monate nach der Operation waren von 554 Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, 74.5% kontinent. Am Ende des ersten postoperativen Jahres waren 81.5% der Patienten kontinent (n=404; s. Tab. 7). Es zeigt sich, dass die Kontinenzraten von der ersten postoperativen Erhebung an kontinuierlich gestiegen sind (s. Abb. 3).

Tab. 7: Kontinenzstatus am Ende des ersten postoperativen Jahres

Zeit, Mo	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	92.4 (314)	7.6 (26)
3	63.7 (263)	36.3 (150)
6	74.5 (298)	25.5 (102)
9	79.4 (355)	20.6 (92)
12	81.5 (404)	18.5 (92)

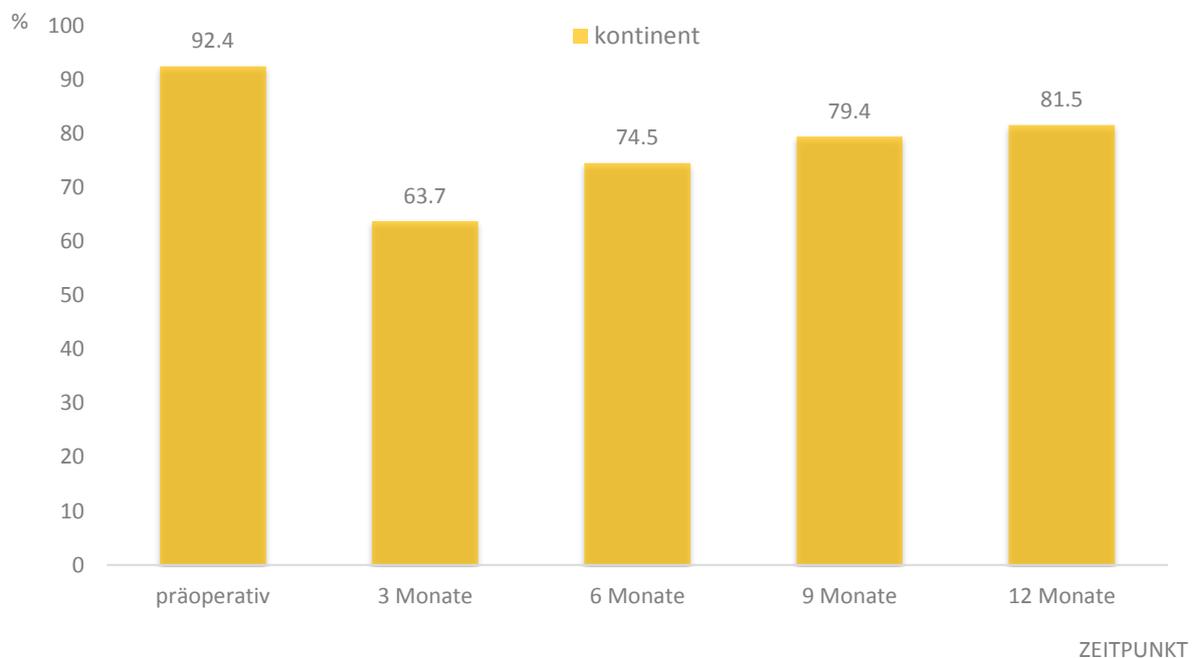


Abb. 3: Entwicklung der Kontinenzrate im Studienkollektiv in dreimonatigen Abständen während des ersten postoperativen Jahres

3.3 Der Einfluss des Alters auf die Erholung der Kontinenz

Präoperative Kontinenz wurde definiert als ein ICIQ-Score < 6 (s. 2.5). Tab. 8 zeigt die Entwicklung der Kontinenz in den unterschiedlichen Altersgruppen im ersten postoperativen Jahr in dreimonatigen Abständen. Präoperativ waren insgesamt 92.4% (n=314) aller Patienten kontinent (vgl. Tab. 7). Bei den Patienten ≤ 60 J waren 93.7% (n=74) kontinent, bei den Patienten $> 60 - \leq 69$ J waren 92.0% (n=160) kontinent, bei den Patienten ≥ 70 J waren 92.0% (n=80) kontinent.

Postoperative Kontinenz wurde definiert als Verwendung maximal einer Vorlage pro Tag, die trocken sein musste (vgl. 2.5).

Ein Jahr postoperativ waren in der Gruppe ≤ 60 J 84.5% (n=93) der Patienten kontinent. Bei den Patienten $> 60 - \leq 69$ J waren 75.6% (n=130) kontinent. Bei den Patienten ≥ 70 J waren 75.0% (n=99) kontinent (Tab. 8). Der Chi-Quadrat Test ergab einen p-Wert von 0.077, somit war kein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Erholung der Kontinenz nachweisbar.

Tab. 8: Kontinenzstatus präoperativ und die Entwicklung in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des Alters zum Operationszeitpunkt

Zeit, Mon	Alter, J	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	≤ 60	93.7 (74)	6.3 (5)
	> 60 - ≤ 69	92.0 (160)	8.0 (14)
	≥ 70	92.0 (80)	8.0 (7)
3	≤ 60	72.3 (68)	27.7 (26)
	> 60 - ≤ 69	61.7 (119)	38.3 (74)
	≥ 70	53.2 (59)	46.8 (52)
6	≤ 60	78.9 (71)	21.1 (19)
	> 60 - ≤ 69	75.1 (145)	24.9 (48)
	≥ 70	66.7 (70)	33.3 (35)
9	≤ 60	84.0 (89)	16.0 (17)
	> 60 - ≤ 69	74.3 (124)	25.7 (43)
	≥ 70	73.3 (88)	26.7 (32)
12	≤ 60	84.5 (93)	15.5 (17)
	> 60 - ≤ 69	75.6 (130)	24.4 (42)
	≥ 70	75.0 (99)	25.0 (33)

Abb. 3 zeigt den Verlauf der Erholung der Kontinenz während des Beobachtungszeitraums. Hier zeigt sich, dass die unter 60-jährigen Patienten, bei ähnlichen präoperativen Kontinenzraten, über die gesamte Beobachtungszeit postoperativ höhere Kontinenzraten erreichen, als die Patienten der anderen Altersgruppen. Anders ausgedrückt waren jüngere Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum zeitlich früher kontinent als ältere.

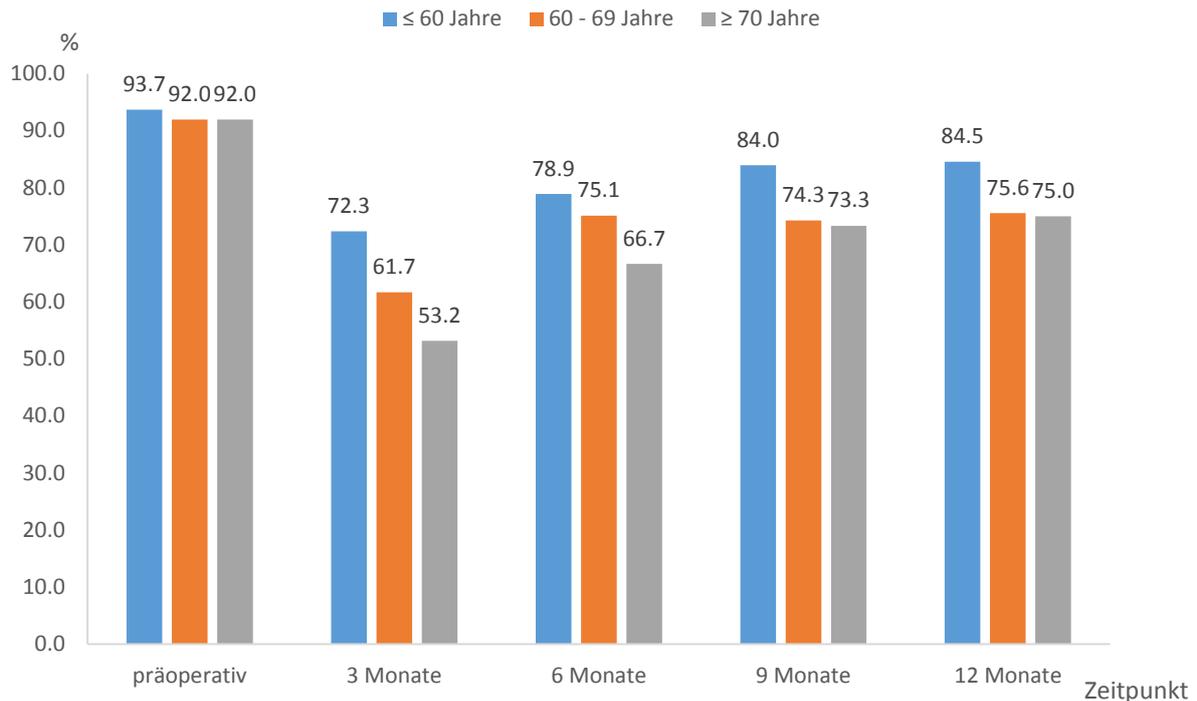


Abb. 3: Kontinenzstatus präoperativ und die Entwicklung in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des Alters zum Operationszeitpunkt ($p=0,077$)

3.4 Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Erholung der Kontinenz

Die Schwere der Begleiterkrankungen der Patienten wurde mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index (CCI) klassifiziert und bewertet (s. 2.3.1d). Tab. 9 zeigt die Entwicklung der Kontinenz in Abhängigkeit von der Schwere der Begleiterkrankungen im ersten postoperativen Jahr in dreimonatigen Abständen.

Präoperativ waren 92.5% ($n=247$) der Patienten mit einem $CCI \leq 1$ kontinent, bei einem $CCI \geq 2$ waren 91.8% ($n=67$) der Patienten kontinent. In beiden Gruppen erholten sich die postoperativ abgefallenen Kontinenzraten im Verlauf der Nachbeobachtung (Tab. 9). Die Ergebnisse waren im Chi-Quadrat Test statistisch nicht signifikant ($p=0.433$).

Tab. 9 Kontinenzstatus präoperativ und die Entwicklung in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Komorbiditäten

Zeit, Mon	Charlson Comorbidity Index	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	≤ 1	92.5 (247)	7.5 (20)
	≥ 2	91.8 (67)	8.2 (6)
3	≤ 1	62.5 (200)	37.5 (120)
	≥ 2	59.0 (46)	41.0 (32)
6	≤ 1	72.8 (219)	27.2 (82)
	≥ 2	77.0 (67)	23.0 (20)
9	≤ 1	78.2 (272)	21.8 (76)
	≥ 2	82.8 (77)	17.2 (16)
12	≤ 1	80.3 (310)	19.7 (76)
	≥ 2	83.8 (83)	16.2 (16)

Bei tendenziell ähnlichen Kontinenzraten zum Zeitpunkt vor der Operation zeigte sich im Verlauf der Nachbeobachtung, dass die postoperativen Kontinenzraten der Gruppe mit einem CCI ≥ 2 höher waren als die der Gruppe mit einem CCI ≤ 1 (Abb. 4). Ein Jahr postoperativ waren

80.3% (n=310) der Patienten mit einem CCI ≤ 1 kontinent, in der Gruppe CCI ≥ 2 waren 83.8% (n=83) der Patienten kontinent.

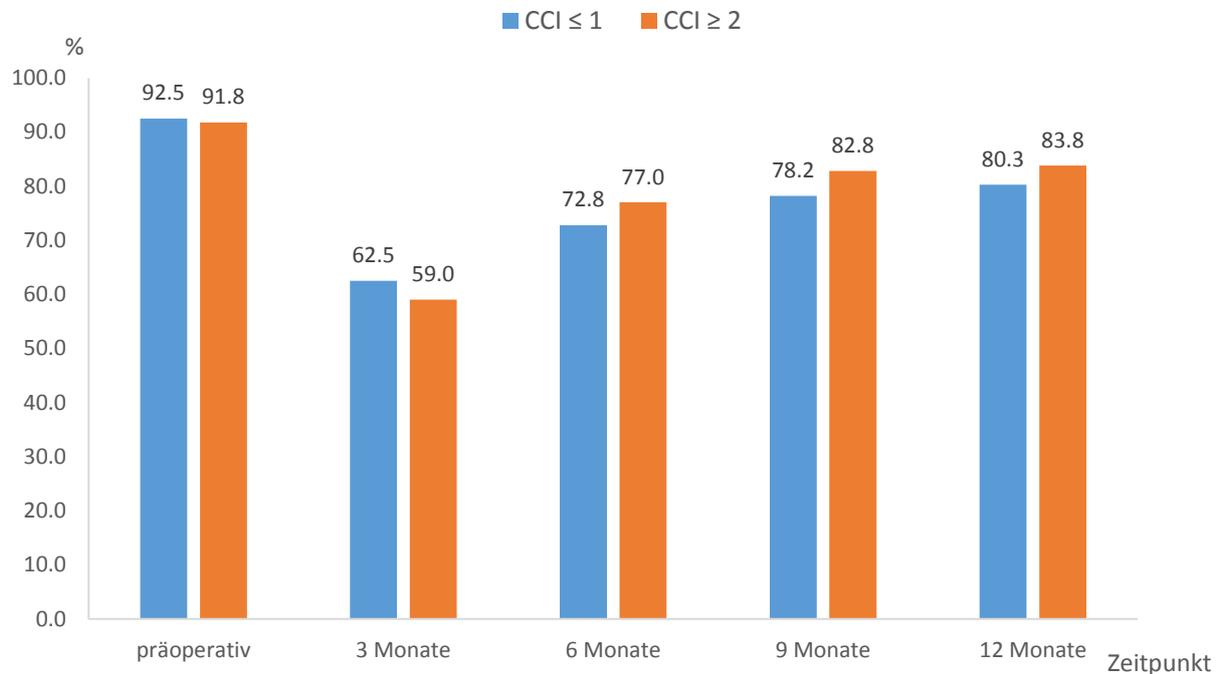


Abb. 4: Kontinenzstatus präoperativ und die Entwicklung in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Komorbiditäten
CCI: Charlson Comorbidity Index
($p=0,433$)

3.5 Der Einfluss des präoperativen Kontinenzstatus auf die Erholung der Kontinenz

Für die Messung der Kontinenz wurden prä- und postoperativ unterschiedliche Definitionen verwendet. Präoperative Kontinenz wurde mit Hilfe des ICIQ-SF (2004) gemessen, für die postoperative Kontinenz waren die Anzahl und der Zustand der verwendeten Einlagen ausschlaggebend (s. 2.5).

Präoperativ lagen von 340 Patienten vollständig ausgefüllte Fragebögen vor. Davon waren 314 Patienten mit einem ICIQ-Score < 6 kontinent, 26 Patienten mit einem ICIQ-Score ≥ 6 inkontinent (Tab. 10).

Tab. 10: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr bei präoperativ kontinenten und inkontinenten Patienten

Zeit, Mon	ICIQ-Score präoperativ	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	< 6	100.0 (314)	0.0 (0)
	≥ 6	0.0 (0)	100.0 (26)
3	< 6	61.8 (175)	38.2 (108)
	≥ 6	40.9 (9)	59.1 (13)
6	< 6	75.0 (195)	25.0 (65)
	≥ 6	59.1 (13)	40.9 (9)
9	< 6	81.4 (219)	18.6 (50)
	≥ 6	50.0 (11)	50.0 (11)
12	< 6	82.4 (244)	17.6 (52)
	≥ 6	62.5 (15)	37.5 (9)

Die postoperative Entwicklung des Kontinenzstatus zeigt Abb. 5. Bei Patienten mit einem ICIQ-Score < 6 waren 12 Monate postoperativ 82.4% (n=244) kontinent. Bei Patienten, die präoperativ mit einem ICIQ-Score ≥ 6 laut Definition inkontinent waren, waren 12 Monate postoperativ 57.1% (n=12) kontinent. Der Zusammenhang der Ergebnisse war im exakten Test nach Fisher statistisch signifikant ($p=0,026$).

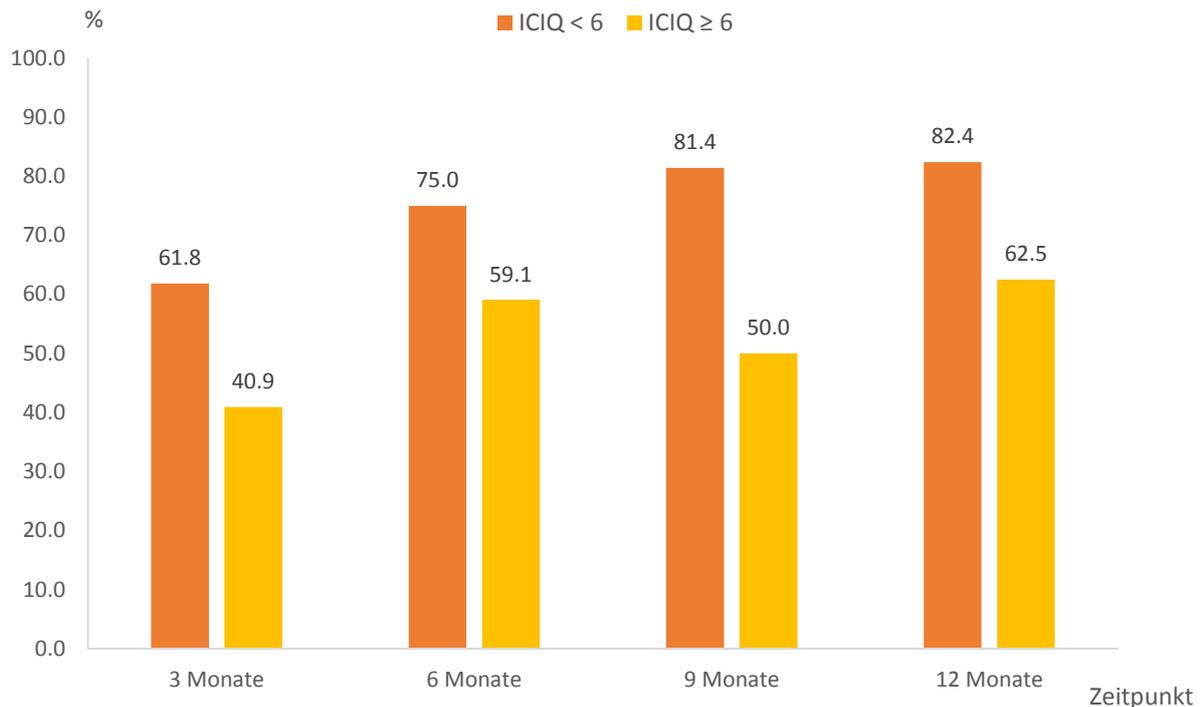


Abb. 5: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr bei präoperativ kontinenten und inkontinenten Patienten.

ICIQ: Internation Consultation on Incontinence Questionnaire
($p=0,026$)

Bei genauerer Betrachtung der 26 Patienten, die präoperativ einen ICIQ-SF-Score ≥ 6 hatten und somit präoperativ bereits als inkontinent galten, zeigt sich in Tab. 11, dass in dieser Gruppe der mediane ICIQ-SF-Score 8 betrug (Def. s. 2.5) und eine Spannweite von 6-17 Punkten hatte.

Tab. 11: ICIQ-Scores präoperativ inkontinenter Patienten

Parameter	Mittelwert, Median, Range
ICIQ-SF präoperativ	9.4; 8; 6-17

Zwölf Monate postoperativ zeigt sich, dass 15 Patienten nach unserer postoperativen Definition kontinent waren, 9 erreichten diese Kriterien nicht (s. Tab. 12).

Tab. 12: Kontinenzstatus am Ende des ersten postoperativen Jahres bei präoperativ inkontinenten Patienten (ICIQ ≥ 6)

Zeit, Mo	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
12	62.5 (15)	37.5 (9)

Tab. 13 führt die Antworten im ICIQ-SF der präoperativ inkontinenten Patienten im Detail auf. Es zeigt sich, dass es bei einem großen Teil der Patienten vor dem Erreichen der Toilette oder nach dem Wasserlassen zum Wasserverlust kommt, was eher für eine Prostata bedingte Symptomatik spricht als für ein Problem mit dem Schließmuskelapparat.

Tab. 13: Ergebnisse des präoperativen ICIQ-SF Fragebogen bei den 26 Patienten, die per definitionem inkontinent waren

ICIQ präoperativ	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	12 Monats Kontinenz
12	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	7	4, 5, 6	ja
8	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	3	2, 3, 6	ja
7	1 - <1x/Woche	1 - eine geringe Menge	5	6	ja
6	3 - einmal täglich	1 - eine geringe Menge	2	3	ja
12	1 - <1x/Woche	1 - eine geringe Menge	10	2	fehlt
6	2 - 2-3x/Woche	1 - eine geringe Menge	3	7	nein
15	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	10	2	ja
15	3 - einmal täglich	3 - eine große Menge	9	2	ja
7	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	2	4, 6	ja
9	5 - ständig	1 - eine geringe Menge	3	6	nein
8	2 - 2-3x/Woche	1 - eine geringe Menge	5	2	ja
6	0 - nie	0 - kein Urinverlust	6	fehlt	ja
8	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	3	2, 7	ja
6	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	1	6	ja
6	1 - <1x/Woche	2 - eine mittelgroße Menge	3	6	ja
7	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	2	2	ja
17	5 - ständig	2 - eine mittelgroße Menge	10	4, 8	ja
17	5 - ständig	2 - eine mittelgroße Menge	10	7	ja
7	2 - 2-3x/Woche	1 - eine geringe Menge	4	7	nein
10	3 - einmal täglich	1 - eine geringe Menge	6	2	nein
8	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	3	6	nein
9	1 - <1x/Woche	1 - eine geringe Menge	7	2	nein
14	4 - mehrmals täglich	2 - eine mittelgroße Menge	8	4	fehlt
10	1 - <1x/Woche	1 - eine geringe Menge	8	5	nein
7	2 - 2-3x/Woche	1 - eine geringe Menge	4	6	nein
7	4 - mehrmals täglich	1 - eine geringe Menge	2	2	nein

ICIQ-SF: International Index for Incontinence Questionnaire Short Form

Legende zu Frage 4:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1: zu keiner Zeit | 2: vor der Erreichen der Toilette |
| 3: Beim Husten, Niesen, Laufen usw. | 4: im Schlaf |
| 5: Bei körperlicher Anstrengung und Sport | 6: Nach dem Wasserlassen |
| 7: aus keinem ersichtlichen Grund | 8: Urinverlust tritt ständig auf |

3.6 Der Einfluss der präoperativen erektilen Funktion auf die Erholung der Kontinenz

Die präoperative erektile Funktion der Patienten wurde mit Hilfe des Fragebogens IIEF-EF evaluiert (s. 2.6). Präoperativ lagen von 310 Patienten vollständig ausgefüllte Fragebögen vor. Präoperativ waren 96.5% (n=111) der Patienten ohne erektile Dysfunktion kontinent. Patienten, die präoperativ unter einer erektilen Dysfunktion litten, waren zu 90.8% (n=177) kontinent (Tab. 14).

Tab. 14: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des mit Hilfe des IIEF-EF gemessenen präoperativen Potenzstatus

Zeit, Mon	IIEF-EF Score präoperativ	kontinent	inkontinent
		% (n)	% (n)
0	≥ 26	96.5 (111)	3.5 (4)
	< 26	90.8 (177)	9.2 (18)
3	≥ 26	72.6 (77)	27.4 (29)
	< 26	55.0 (99)	45.0 (81)
6	≥ 26	81.7 (76)	18.3 (17)
	< 26	69.7 (122)	30.3 (53)
9	≥ 26	87.1 (88)	12.9 (13)
	< 26	74.6 (132)	25.4 (45)
12	≥ 26	87.9 (94)	12.1 (13)
	< 26	76.4 (146)	23.6 (45)

Nach dem ersten postoperativen Jahr zeigt sich, dass Patienten, die präoperativ nicht unter einer erektilen Dysfunktion litten, bessere Kontinenzraten erreichen als Patienten, die bereits präoperativ eine erektile Dysfunktion hatten. 12 Monate postoperativ waren 87.9% (n=94) der Patienten mit einem präoperativen IIEF-EF Score ≥26 kontinent, im Vergleich dazu waren 76.4% (n=146) der Patienten mit einem IIEF-EF Score <25 kontinent.

Abb. 6 zeigt den Verlauf der Kontinenzraten in Abhängigkeit des präoperativ gemessenen IIEF-EF Scores. Hier zeigt sich, dass sich Patienten, die präoperativ höhere IIEF-EF Scores hatten, schneller erholten und während des gesamten Beobachtungszeitraumes auch höhere Kontinenzraten erreichten und zeitlich früher kontinent waren. Der Chi-Quadrat Test ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Ergebnisse ($p=0,017$).

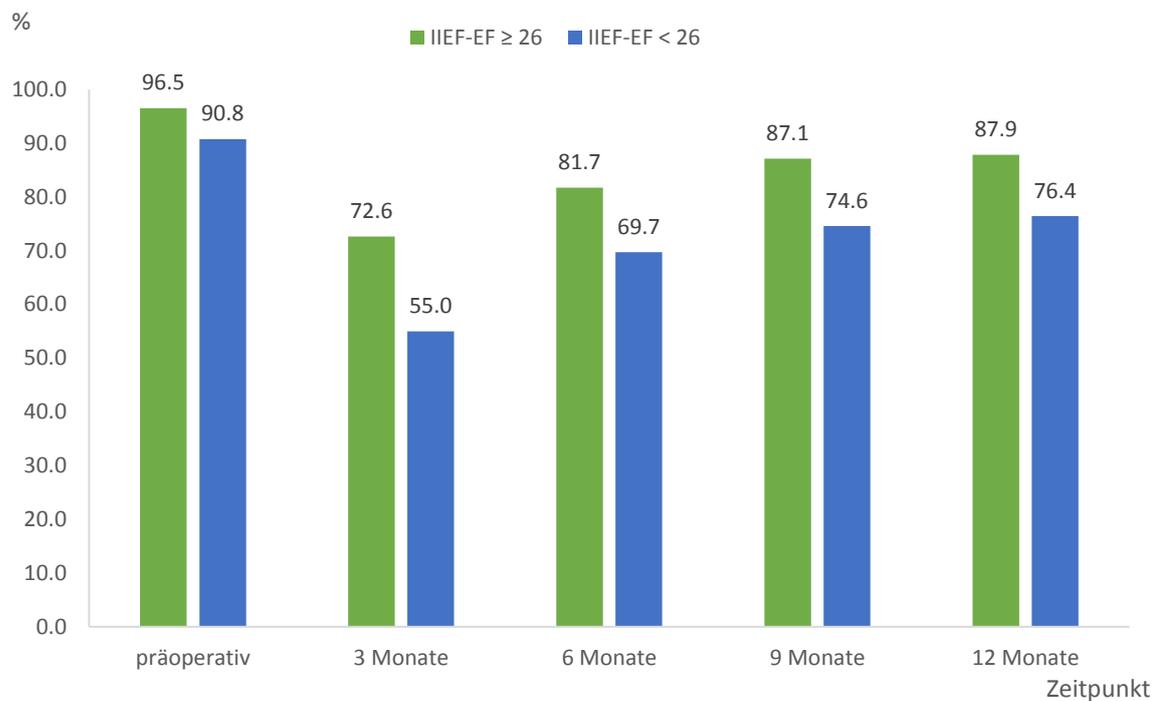


Abb. 6: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des mit Hilfe des IIEF-EF gemessenen präoperativen Potenzstatus
 IIEF: International Index of Erectile Function
 ($p=0,017$)

3.7 Der Einfluss der Art des Nerverhalts auf die Erholung der Kontinenz

Die Evaluierung der Art und Qualität des Nerverhalts während der Operation erfolgte durch die Einschätzung der Operateure und wurde in vier Gruppen (A-D) eingeteilt (Definition s. 2.3.2a). Am Ende des ersten postoperativen Jahres waren 84.0% ($n=236$) der Patienten kontinent, bei denen intraoperativ eine vollständige Nervschonung durchgeführt werden konnte (Gruppe A). In Gruppe D, in der Patienten nur minimal oder nicht Nerv erhaltend

operiert worden sind, waren nach 12 Monaten 73.3% (n=22) der Patienten kontinent (Tab. 15). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0.348$).

Tab. 15: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des Nerverhalts

Zeit, Mon	Nerve-Sparing Gruppe	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	A	92.7 (177)	7.3 (14)
	B	96.3 (52)	3.7 (2)
	C	90.1 (64)	9.9 (7)
	D	87.5 (21)	12.5 (3)
3	A	68.6 (164)	31.4 (75)
	B	52.2 (35)	47.8 (32)
	C	60.5 (49)	39.5 (32)
	D	55.2 (16)	44.8 (13)
6	A	78.4 (171)	21.6 (47)
	B	67.6 (46)	32.4 (22)
	C	69.8 (60)	30.2 (26)
	D	75.9 (22)	24.1 (7)
9	A	81.7 (205)	18.3 (46)
	B	76.6 (59)	23.4 (18)
	C	77.4 (72)	22.6 (21)
	D	74.1 (20)	25.9 (7)
12	A	84.0 (236)	16.0 (45)
	B	79.3 (65)	20.7 (17)
	C	78.6 (81)	21.4 (22)
	D	73.3 (22)	26.7 (8)

Abb. 7 zeigt graphisch den Verlauf der Kontinenzraten der unterschiedlichen Gruppen bezüglich der Qualität des Nerverhalts. Es zeigt sich, dass die Patienten, die intraoperativ einen möglichst vollständigen Nerverhalt hatten (Gruppe A), während des gesamten Beobachtungszeitraums höhere Kontinenzraten aufweisen als Patienten, die nur partiell oder nicht Nerv erhaltend operiert worden sind (Gruppen B-D).

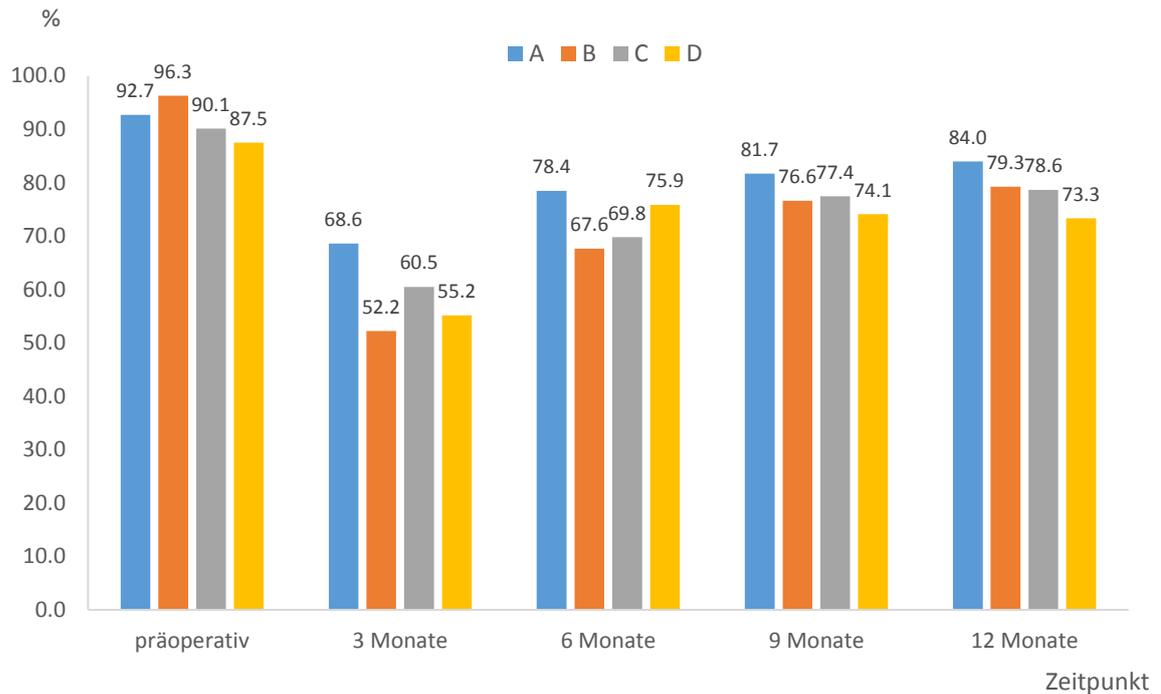


Abb. 7: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit des Ausmaßes des Nerverhalts ($p=0.348$)

3.8 Postoperative Kontinenz in Abhängigkeit der Risikogruppe

Wie bereits von Briganti und Kollegen definiert, erfolgte eine Risikostratifizierung des Kollektivs anhand dem präoperativen EF-Score, dem Charlson Comorbidity Index und dem Alter zum Operationszeitpunkt. Es wurden drei Gruppen unterschieden: low, intermediate, high risk (s. 2.7) (Briganti 2010). Knapp 50% der Patienten wurden aufgrund der Kriterien in die Risikogruppe high risk eingeteilt (s. 3.1.1)

Tab. 16 zeigt die Entwicklung der postoperativen Kontinenz in dreimonatigen Abständen in Abhängigkeit von der Risikogruppe. Bei präoperativ tendenziell ähnlichen Kontinenzraten zeigte sich, dass die Patienten aus den Risikogruppen low und intermediate risk über den gesamten Beobachtungszeitraum im Schnitt kontinenter waren als die Gruppe high risk. Am Ende des ersten postoperativen Jahres waren in der Gruppe low risk 85.5% ($n=53$) der Patienten kontinent, in der Gruppe intermediate risk 90.3% ($n=84$), und in der Gruppe high

risk 73.5% (n=111). Der Zusammenhang der Ergebnisse war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($p=0,003$).

Tab. 16: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von der Risikogruppe

Zeit, Mo	Risikogruppe	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	low	96.9 (62)	3.1 (2)
	intermediate	92.6 (88)	7.4 (7)
	high	91.4 (138)	8.6 (13)
3	low	82.0 (50)	18.0 (11)
	intermediate	71.1 (64)	28.9 (26)
	high	52.3 (78)	47.7 (71)
6	low	81.0 (47)	19.0 (11)
	intermediate	86.0 (74)	14.0 (12)
	high	65.4 (89)	34.6 (47)
9	low	85.0 (51)	15.0 (9)
	intermediate	86.9 (73)	13.1 (11)
	high	72.9 (102)	27.1 (38)
12	low	85.5 (53)	14.5 (9)
	intermediate	90.3 (84)	9.7 (9)
	high	73.5 (111)	26.5 (40)

Wie auch Abb. 8 zur Darstellung bringt, waren Patienten, die präoperativ einer niedrigeren Risikogruppe zugeteilt worden sind, während des gesamten Beobachtungsverlaufs zeitlich früher kontinent als Patienten, die älter und komorbider waren, sowie niedrigere präoperative EF-Scores hatten. Ab dem sechsten postoperativen Monat waren sogar mehr Patienten aus der mittleren Risikogruppe kontinent, als aus der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko: 86.0% im Vergleich zu 81.0% der Patienten.

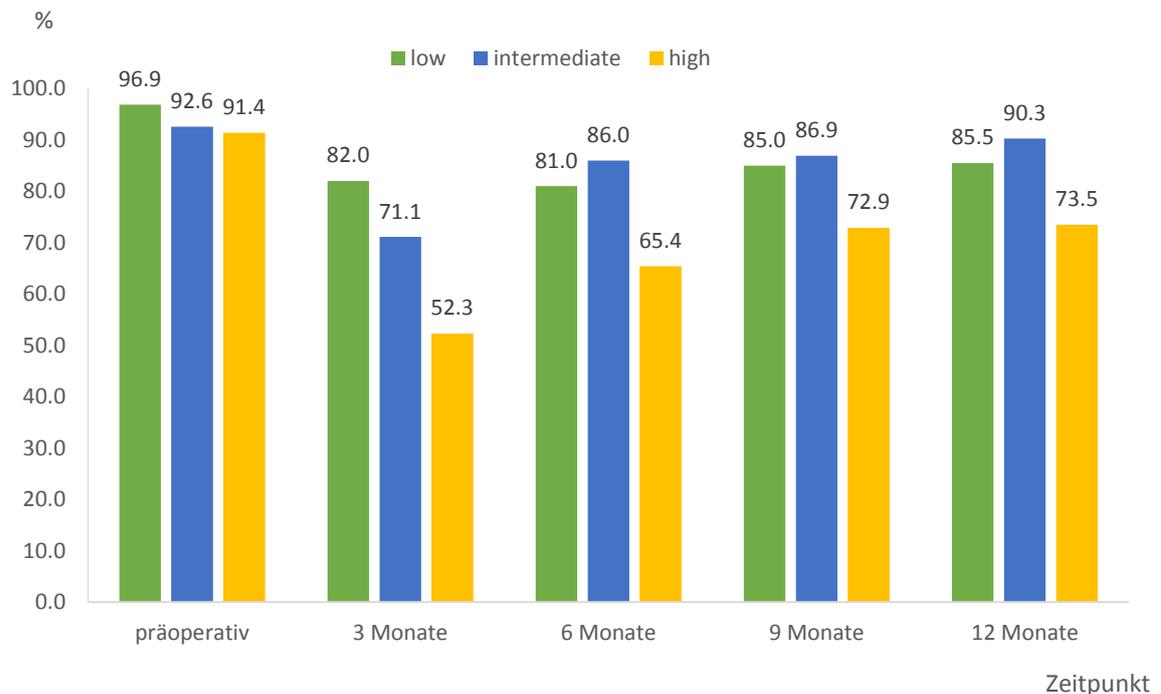


Abb. 8: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von der Risikogruppe (p=0,003)

low risk: Alter ≤ 65a und CCI ≤ 1 und IIEF-EF ≥ 26

intermediate risk: Alter 66 – 69a oder CCI ≤ 1 oder IIEF-EF 11 – 25

high risk: Alter > 70a oder CCI ≥ 2 oder IIEF-EF ≤ 10

CCI: Charlson Comorbidity Index

IIEF-EF: International Index of Erectile Function

3.9 Der Einfluss adjuvanter Therapien auf die Erholung der Kontinenz

Tab. 17 zeigt die postoperative Erholung der Kontinenz in Abhängigkeit davon, ob eine adjuvante Therapie im Anschluss an die Operation erfolgt ist oder nicht (s. 2.4). Patienten, die sowohl eine adjuvante Strahlentherapie als auch eine Hormonentzugstherapie erhielten, wurden in die Gruppe „Radiotherapie“ eingeteilt.

Am Ende des ersten postoperativen Jahres waren 76.9% (n=50) der Patienten kontinent, die eine adjuvante Radiotherapie (und evtl. zusätzlich eine Hormonentzugstherapie) erhielten. 70.6% (n=24) der Patienten, die eine adjuvante Hormonentzugstherapie erhielten, waren kontinent. Im Vergleich dazu waren in dem Teil des Kollektivs, das keine adjuvante Therapie

erhielt, 81.5% (n=404) der Patienten kontinent. Der Zusammenhang der Ergebnisse war statistisch nicht signifikant ($p=0,233$).

Tab. 17 Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von adjuvanten Therapien

Zeit, Mon	Adjuvante Therapie	kontinent % (n)	inkontinent % (n)
0	Radiotherapie	83.3 (30)	16.7 (6)
	Hormontherapie	90.5 (19)	9.5 (2)
	keine adjuvante Therapie	92.4 (314)	7.6 (26)
3	Radiotherapie	64.3 (27)	35.7 (15)
	Hormontherapie	59.1 (13)	40.9 (9)
	keine adjuvante Therapie	63.5 (264)	36.5 (152)
6	Radiotherapie	68.8 (33)	31.2 (15)
	Hormontherapie	70.8 (17)	29.2 (7)
	keine adjuvante Therapie	74.6 (299)	25.4 (102)
9	Radiotherapie	77.4 (41)	22.6 (12)
	Hormontherapie	65.4 (17)	34.6 (9)
	keine adjuvante Therapie	79.5 (356)	20.5 (92)
12	Radiotherapie	76.9 (50)	23.1 (15)
	Hormontherapie	70.6 (24)	29.4 (10)
	keine adjuvante Therapie	81.5 (404)	18.5 (92)

Der graphische Verlauf der Kontinenzraten in Abhängigkeit einer adjuvanten Therapie ist in Abb. 9 dargestellt. Es zeigt sich, dass Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten, über den gesamten Beobachtungszeitraum höhere Kontinenzraten als die anderen Gruppen aufweisen.

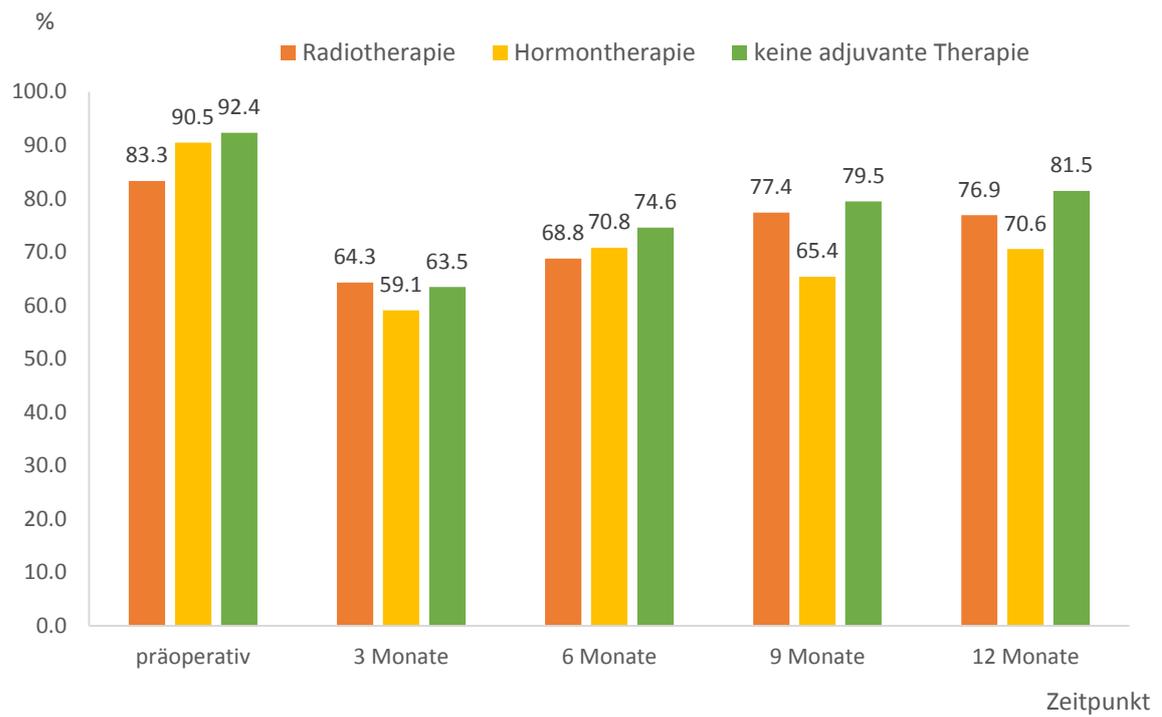


Abb. 9: Entwicklung des Kontinenzstatus in 3-monatigen Abständen im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von adjuvanten Therapien ($p=0,233$)

4. Diskussion

Harninkontinenz (UI) ist nach der erektilen Dysfunktion (ED) die gefürchtetste Komplikation nach einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie (RRP) zur Therapie des Prostatakarzinoms (PCa). Für den Patienten geht dies mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher (Sanda 2008, Buckley 2012, Bill-Axelson 2013). Wie kann diesem Problem begegnet werden? Auf der einen Seite wird durch neue, ausgefeiltere Operationstechniken und moderne Rehabilitationsmaßnahmen im Anschluss an die Behandlung versucht, das Auftreten von Spät komplikationen nach einer RRP zu minimieren. Auf der anderen Seite ist die Gesellschaft, sind die Patienten aufgeklärter über die Erkrankung sowie deren Behandlungsmöglichkeiten und Risiken. Dies führt dazu, dass die Indikation zu einer Operation kritischer gestellt wird. Die Einstellung der Bevölkerung gegenüber einer Operation scheint skeptischer geworden zu sein, zumal in den vergangenen Jahren viele andere, weniger invasive Behandlungsmöglichkeiten des PCa hinzugekommen sind und den Patienten somit inzwischen eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (Heidenreich 2014, S3-Leitlinie 2014).

Dennoch bleibt die RRP die einzige Behandlungsmöglichkeit des Prostatakarzinoms, der in einer groß angelegten, randomisiert kontrollierten Studie eine Senkung der Karzinom spezifischen Mortalität nachgewiesen werden konnte (Bill-Axelson 2011). Da diese Senkung des Sterblichkeitsrisikos in der schwedischen SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group-4) Studie jedoch nur gering ausfiel, und eine andere große europäische, randomisiert kontrollierte Studie zu diesem Thema keine Senkung der Sterblichkeit erbracht hat (Wilt 2012), wird den postoperativen Komplikationen und Folgeerkrankungen eine besondere Bedeutung bei der Wahl der Behandlung des Prostatakarzinoms zu Teil. Wie Sanda et al. zeigen konnten, haben besonders postoperative Inkontinenz sowie erektile Dysfunktion eine herausragende, negative Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten sowie der Partnerin (Sanda 2008).

In unserer prospektiv durchgeführten Studie wurde untersucht, wie viele Patienten am Ende des ersten postoperativen Jahres kontinent sind. Ferner sollten die Kontinenzraten innerhalb der ersten zwölf postoperativen Monate in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten,

präoperativem funktionellen Status, Erhalt des neurovaskulären Bündels (NVB) und dem Einfluss von adjuvanten Therapien gezeigt werden. Dazu wurden die Daten von insgesamt 660 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Januar 2012 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München mit einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie (RRP) behandelt worden sind. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn 12 Monate nach der RRP in der Nachsorge ein PSA-Wert zur Evaluation des Rezidivstatus nachweisbar war. 106 Patienten erhielten im Anschluss an die Operation eine adjuvante Therapie und wurden gesondert betrachtet. Patienten, die im Vorfeld der Operation eine neoadjuvante Therapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Es erfolgte eine prospektive Erhebung der Kontinenz im Abstand von 3, 6, 9 und 12 Monaten postoperativ. Dabei wurde Kontinenz als die Verwendung von maximal einer Vorlage täglich definiert, die trocken sein musste (s. Definition 2.5).

Nach den ersten sechs postoperativen Monaten waren in unserem Kollektiv 75% (n=298) der Patienten kontinent. Ein Jahr postoperativ waren 82% (n=404) der Patienten kontinent. Wie bereits bekannt ist, ist die Erholung der Kontinenz ein dynamischer Prozess, bei dem vor allem das erste postoperative Jahr von herausragender Bedeutung ist (Abdollah 2012, Prabhu 2014). Auch bei unserem Kollektiv zeigte sich, dass sich die Kontinenz im Verlauf des ersten postoperativen Jahres kontinuierlich erholt hat (s. Tab 7). Die Vergleiche mit den Daten aus anderen Kollektiven beschränken sich im Folgenden auf die ersten 12 postoperativen Monate.

Bei Betrachtung der klinischen und pathologischen Charakteristika unseres Kollektivs fällt auf, dass es im Vergleich zu anderen, ähnlichen Arbeiten ein sehr heterogenes und wenig selektiertes Kollektiv ist. Die Patienten wurden unabhängig des initialen PSA-Wertes eingeschlossen, der bei uns im Median bei 6,6 ng/ml lag, im Vergleich zu 6,2 ng/ml im Mailänder Kollektiv von Gandaglia et al., 5,95 ng/ml im New Yorker Kollektiv von Marien et al., und 7,88 ng/ml im Hamburger Kollektiv von Budäus und Kollegen (Marien 2008, Budäus 2009, Gandaglia 2012). In einem anderen amerikanischen Kollektiv aus Ohio, das 2008 von Eastham et al. beschrieben wurde, lag der mediane PSA-Wert bei 5,3 ng/ml, wobei Patienten mit einem initialen PSA-Wert >50 ng/ml ausgeschlossen wurden (Eastham 2008). Gandaglia und Kollegen schlossen Patienten mit einem initialen PSA-Wert >10 ng/ml aus ihrer Studie aus. Die niedrigeren PSA-Werte in den amerikanischen Studien sind vor allem auf das dort

weit verbreitete Screening zurückzuführen, was zu einer früheren Diagnosestellung führt und sich in der New Yorker Studie auch in den 88% cT1c-Tumoren widerspiegelt, Karzinome also, die aufgrund eines pathologischen PSA-Verlaufs diagnostiziert worden sind (Howard 2009). Der Einschluss der Patienten in unsere Studie erfolgte unabhängig des Gleason Score (GS), 13% der Patienten hatten ein GS von ≥ 8 . Im Mailänder Kollektiv wurden hingegen ausschließlich Patienten mit einem GS von 7 in die Studie eingeschlossen, und im New Yorker Kollektiv hatten 60% der Patienten ein GS von ≤ 6 und nur 2% der Patienten von ≥ 8 . Auch im Kollektiv von Eastham et al. hatten nur 6% der Patienten einen GS ≥ 8 . Anatomisch zeigte das PCa bei 27% unserer Patienten ein extrakapsuläres Wachstum, vergleichbar mit ebenfalls 27% der Patienten im Hamburger Kollektiv von Budäus und Kollegen. In der Arbeit von Sacco et al. aus Padua war bei insgesamt 43% der Patienten ein extrakapsuläres Wachstum des PCa gesichert (Sacco 2006). Gandaglia et al. hingegen schlossen in ihre Studie nur Patienten mit einem organbegrenzten PCa ein, das heißt mit einem T-Stadium von pT2c oder weniger. Postoperativ fanden sich bei 16% der Patienten in unserem Kollektiv histologisch keine tumorfreien Resektionsränder (R1), im Vergleich zu 11% der Patienten im Hamburger und 14% im Paduaner Kollektiv. Im großen Kollektiv von Eastham et al. waren bei 11% der Patienten keine tumorfreien Resektionsränder festgestellt worden. Diese kurze Gegenüberstellung zeigt, dass wir Patienten unabhängig von deren klinischen oder pathologischen Charakteristika in unser Kollektiv eingeschlossen haben, um ein möglichst genaues Abbild der klinischen Realität zu bekommen. Die erwähnten Unterschiede zu anderen Arbeiten, die im Folgenden noch genauer erarbeitet werden, müssen beim Vergleich der Daten berücksichtigt werden.

Vergleicht man die Kontinenzrate von 82% am Ende des ersten postoperativen Jahres mit anderen Arbeiten, so liegt sie im mittleren Bereich. Alle im Folgenden aufgeführten Studien wendeten dieselbe Operationsmethode zur Therapie des PCa an, die radikale retropubische Prostatovesikulektomie (RRP). Um neuere Entwicklungen bezüglich der Operationstechnik zu berücksichtigen, wurden vorwiegend Studienkollektive zum Vergleich herangezogen, die nach dem Jahr 2000 operiert worden sind.

Im Hamburger Kollektiv, das im Jahr 2009 von Budäus und Kollegen beschrieben wurde, waren am Ende des ersten postoperativen Jahres 97% der Patienten unter 60 Jahren kontinent, Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren waren zu 93% kontinent und Patienten, die älter

als 70 Jahre waren, waren zu 84% kontinent (Budäus 2009). Wie auch schon die Autoren der Studie feststellten, müssen beim Vergleich der Daten gewisse Punkte beachtet werden. So waren die 637 Patienten im Hamburger Kollektiv jünger als in unserer Studie (Median 63 vs. 66 Jahre), und es erfolgte eine strenge Selektion der Studienteilnehmer. Patienten, die präoperativ unter einer Form der erektilen Dysfunktion (ED) litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. In unserem Kollektiv hingegen haben wir Patienten unabhängig des IIEF-EF-Scores eingeschlossen, nur 35% hatten präoperativ keine Form der ED. Zudem wurden in der Hamburger Studie ausschließlich Patienten betrachtet, die nerverhaltend operiert worden sind, davon 72% bilateral. In unserem Kollektiv konnte nur bei 54% der Patienten ein vollständiger Nerverhalt durchgeführt werden, dazu bei 11% der Patienten keinerlei Nerverhalt. Eine Erklärung für die hohen Kontinenzraten in diesem Kollektiv könnte also das geringere Alter sowie die strengere Selektion bezüglich präoperativem funktionellen Status und Erhalt des neurovaskulären Bündels sein. Hinzu kommt, dass die 637 Patienten in diesem Kollektiv von nur zwei verschiedenen Operateuren operiert worden sind. Im Vergleich dazu wurden die 660 Patienten in unserem Kollektiv von insgesamt 6 Operateuren operiert. Dies suggeriert, dass auch die chirurgische Expertise und Erfahrung einen Einfluss auf das funktionelle Outcome haben könnte, allerdings kamen Studien hier zu widersprüchlichen Ergebnissen (Abdollah 2013, Steinsvik 2013). Und nicht zuletzt spielt auch die Definition von Kontinenz eine herausragende Rolle, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird. Budäus et al. definierten Kontinenz anhand des Vorlagenverbrauchs pro 24 Stunden, als kontinent galten Patienten, die keine oder maximal eine Sicherheitsvorlage pro Tag benutzten. Im Vergleich zu unserem Kollektiv fehlt die qualitative Komponente der Vorlage, es wurde also nicht evaluiert, ob eine Vorlage trocken, feucht oder nass war. Auch dies kann begründen, warum unser Kollektiv nach 12 Monaten geringere Kontinenzraten hatte, denn eine feuchte Vorlage, auch eine feuchte Sicherheitsvorlage, galt in unserer Studie als inkontinent. Natürlich muss auch berücksichtigt werden, dass die Angabe zum Zustand einer Vorlage sehr subjektiv und somit fehlerbehaftet ist. Manche Patienten würden vielleicht selbst bei einigen Tropfen die Vorlage als feucht beschreiben, während andere Patienten eine feuchte Vorlage nicht weiter stören würde und sie sich als kontinent bezeichnen würden. Beim Studienkollektiv aus Mailand, das Gandaglia et al. im Jahr 2012 beschrieben haben, verwendeten die Autoren eine strenge Definition für Kontinenz. Hier galt als kontinent, wer keine Vorlagen benutzte, und 12 Monate postoperativ waren laut dieser Definition 74% der

Patienten kontinent. Jedoch ist zu beachten, dass in diesem Mailänder Kollektiv alle 752 Patienten bilateral nerverhaltend an einem lokal begrenzten PCa operiert worden sind (Gandaglia 2012). In unserem Kollektiv wurden hingegen 34% der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCa operiert, was bedeutet, dass 34% der Patienten unseres Kollektivs ein pathologisches Tumorstadium $>pT2c$ und/oder einen positiven Lymphknotenstatus $pN1$ hatten. All dies kann durch eine Erweiterung des Resektionsrandes mit entsprechenden Verletzungen benachbarter Strukturen des Beckenraumes ebenfalls Auswirkungen auf das funktionelle Outcome haben. Im Studienkollektiv von Eastham et al. gaben nach 12 Monaten 79% der 1577 Patienten an, ohne tägliche Vorlage auszukommen, und waren laut Definition der Autoren kontinent (Eastham 2008). Jedoch ist auch hier zu beachten, dass eine sehr strenge präoperative Selektion des Studienkollektivs erfolgt ist: Patienten mit einer präoperativen ED wurden ausgeschlossen, und 99% der Patienten wurden nerverhaltend operiert. In der Arbeit von Emilio Sacco et al. wurde Kontinenz als Verwendung maximal einer Vorlage pro Tag definiert. Jedoch wurde auch in dieser Definition die Qualität der verwendeten Vorlagen nicht berücksichtigt. Nach dieser Definition waren im Paduaner Kollektiv 12 Monate postoperativ 87% der Patienten kontinent (Sacco 2006). In einem anderen Studienkollektiv aus New York, das von Lepor et al. 2004 beschrieben wurde, waren nach 12 Monaten 92% der Patienten kontinent. Kontinenz wurde definiert als die Verwendung von keinerlei Vorlagen. Allerdings hatten die Patienten in dieser Studie gute Tumorcharakteristika, alle 500 Patienten wurden an einem lokal begrenzten Prostatakarzinom operiert (Lepor 2004).

Diese Ergebnisse anderer Studien mit weitestgehend ähnlichem Patientenkollektiv zeigen, dass die 82% der Patienten, die bei uns am Ende des ersten postoperativen Jahres kontinent waren, mit den Kontinenzraten anderer Studien vergleichbar sind. Jedoch zeigt sich im Vergleich mit der Literatur auch, wie uneinheitlich die Definitionen von Kontinenz zwischen den einzelnen Kliniken sind, und wie diese die Interpretation der Ergebnisse unterschiedlicher Kollektive erschweren können. Etablierte Instrumente zur Erhebung des Kontinenzstatus sind validierte Fragebögen (z.B. der ICIQ-SF), die Anzahl der täglich verwendeten Vorlagen, sowie das gemessene Gewicht der täglich verwendeten Vorlagen (sog. 24 hour pad weight test). Eine fehlende, einheitliche Definition von Kontinenz liegt an den Vor- und Nachteilen der einzelnen Erhebungsmethoden und ist die größte Hürde bei der Evaluierung des Kontinenzstatus (Cambio 2006). Ein Problem ist es, subjektive Beschwerden objektivierbar zu machen. So

kamen in einer Studie, die Krupski et al. an amerikanischen Inkontinenzpatienten durchführten, nur 47% der Patienten ohne tägliche Vorlage aus, die jedoch von sich selbst angaben, totale Kontrolle über ihre Kontinenz zu haben (Krupski 2003). Subjektive und objektive Einschätzung von Kontinenz deckten sich also nicht, und es zeigt sich, dass Patienten, die sich subjektiv kontinent fühlen, nach strenger klinischer Definition als inkontinent gelten. Andererseits zeigte eine Studie an einem norwegischen Kollektiv, dass auch bei strenger Definition von Kontinenz – keine Verwendung von Vorlagen – nur etwa die Hälfte der Patienten, die Vorlagen verwendeten und somit als inkontinent gelten, auch wirklich über Harnverlust klagten (Steinsvik 2013). Diese Ergebnisse untermauern die Annahme, dass neben der Zahl der verwendeten Vorlagen auch deren Zustand berücksichtigt werden sollte. In der großen Prostate Cancer Outcomes Study an 1291 Patienten von Stanford et al. waren ein Jahr postoperativ 61% der Patienten ohne tägliche Vorlage und somit nach deren Definition kontinent, aber auch hier gaben nur 31% dieser Patienten an, auch die totale Kontrolle über ihre Kontinenz zu haben (Stanford 2000). Die Messung des Gewichts der innerhalb eines Tages verwendeten Vorlagen scheint dieses Problem zunächst besser zu objektivieren, da durch die Gewichtsbestimmung die verlorene Menge Urin quantifiziert wird. Allerdings ist die Durchführung dieser Methode für viele Patienten nicht ohne Scham zu bewältigen, erfordert ein hohes Maß an Compliance und ist daher nicht für jeden Patienten geeignet (Krhut 2014). Durch die fehlende Compliance und unterschiedliche klinische Durchführungen ist auch diese Methode häufig Limitationen im klinischen Alltag ausgesetzt. Da sich auch die rein quantitative Erhebung des Vorlagenverbrauchs als wenig aussagekräftig erwiesen hat (Tsui 2013), haben wir in unserer Definition von Kontinenz auch die Qualität der verwendeten Vorlagen erhoben. Damit wird der Tatsache begegnet, dass viele Patienten täglich eine Sicherheitsvorlage tragen, um eventuellem Urinverlust vorzubeugen. Nach einer strengeren Definition, die keine Sicherheitsvorlagen erlaubt, wären all diese Patienten inkontinent, was ihrer subjektiven Einschätzung jedoch nicht entsprechen würde. Dieses Problem zeigt auch, dass sich die Interpretation von Kontinenz von Seiten des Arztes häufig von der des Patienten unterscheidet, was eine allgemein einheitliche Definition von Kontinenz noch weiter erschwert (Touijer 2007). Deshalb galten Patienten in unserer Studie bei der Verwendung von bis zu einer Sicherheitsvorlage täglich als kontinent, solange diese Vorlage trocken war. Diese Definition von Kontinenz entspricht unserer Meinung nach weitgehend der klinischen Realität, in der viele Patienten auch nach Abklingen der unmittelbar postoperativen Inkontinenz eine

Sicherheitsvorlage tragen, weil sie so einem befürchteten Urinverlust zuvorkommen und sich im Alltag sicherer und wohler fühlen. Eine südkoreanische Studie, die ebenfalls diese Definition von Kontinenz nach Prostatovesikulektomie verwendet hat, kam zu einem sehr ähnlichen Ergebnis. In der Studie von Jeong et al. waren von den 872 untersuchten Patienten 82% nach einem Jahr kontinent, jedoch ist zu beachten, dass die Hälfte der Patienten mit einer roboter-assoziierten Prostatovesikulektomie behandelt worden ist, und die Unterschiede bezüglich der Behandlungsmethode nicht Teil der vorliegenden Arbeit sind (Jeong 2014). Natürlich lässt sich die von uns verwendete Definition von Kontinenz nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen, weil der vielfältigen Ätiologie der Inkontinenz nicht begegnet wird. Sie stellt vielmehr eine spezifische Definition für die postoperative Zeit nach der Prostatovesikulektomie dar. Es wäre wünschenswert, eine international einheitliche Definition für postoperative Kontinenz zu etablieren, um Daten verschiedener Institute vergleichbarer zu machen. Aber wie sich gezeigt hat, wird dieser Wunsch aufgrund verschiedenster, fest etablierter Methoden schwer durchzusetzen sein (Touijer 2007). Im weiteren Verlauf wird also neben der Kontinenzrate stets auch die jeweilige Definition von Kontinenz mit angegeben werden, um die verschiedenen Ergebnisse besser interpretieren zu können.

Wie nun bereits deutlich wurde, haben die Selektion des Patientenkollektivs sowie die Definition von Kontinenz erste Einflüsse auf das Ergebnis. Um ein möglichst realistisches, dem klinischen Alltag entsprechendes Studienkollektiv zu bekommen, schlossen wir in unser Kollektiv Patienten unabhängig vom präoperativen Status, den Komorbiditäten und weitgehend unabhängig des pathologischen, postoperativen Status ein. Anschließend haben wir anhand dieses Kollektivs untersucht, welchen Einfluss diese präoperativen Parameter auf die Erholung der Kontinenz im ersten postoperativen Jahr hatten.

Das mediane Alter unseres Studienkollektivs betrug zum Operationszeitpunkt 66.2 Jahre. 23% der Patienten waren jünger als 60 Jahre, 26% älter als 70 Jahre und die restlichen 51% zwischen 60 und 70 Jahre alt. Im Vergleich zu ähnlichen Arbeiten sieht man, dass das Alter anderer Kollektive in Studien aus den Vereinigten Staaten deutlich geringer ist. Im New Yorker Kollektiv, das Marien und Lepor 2008 untersuchten, lag das mediane Alter bei 57 Jahren, und im Kollektiv aus Ohio, das Eastham et al. 2008 vorstellten, lag es bei 58 Jahren (Eastham 2008, Marien 2008). Dies ist vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass es in den USA seit vielen

Jahren ein breit angelegtes Screening für das Prostatakarzinom anhand des PSA-Wertes gibt, was zu einem niedrigeren Diagnose- und somit auch Behandlungsalter führt (Howard 2009). Im Vergleich zu europäischen Studien, wo kein PSA-Screening durchgeführt wird, ist unser Kollektiv älter. Im bereits erwähnten Kollektiv aus Hamburg, das Budäus et al. beschrieben, lag das mediane Alter bei 63 Jahren und der Anteil an über 70-jährigen war mit 15% niedriger als in unserem Kollektiv, wo 25% der Patienten älter als 70 Jahre waren (Budaus 2009). Auch in der Mailänder Studie von Gandaglia war der Altersmedian mit 63 Jahren unter dem unseres Kollektivs mit 66 Jahren (Gandaglia 2012). Dieser Unterschied ist am ehesten durch die aktuellen Änderungen in der Prostatachirurgie der letzten Jahre zu erklären. Am Ende der 90er Jahre und zu Beginn des vergangenen Jahrzehnts war noch ein Trend hin zu organbegrenzten Tumoren erkennbar, in den USA machten sie im Jahr 2001 einen Anteil von 80% aus, in der EU von 75% im Jahr 2005 (Gallina 2008). Dies war vor allem auf das weit verbreitete Screening auf PSA zurückzuführen, womit die Karzinome in einem früheren Stadium entdeckt und therapiert worden sind. Seit dem Ende des vergangenen Jahrzehnts dreht sich dieser Trend langsam wieder um, nachdem gezeigt werden konnte, dass die radikale Prostatovesikulektomie auch bei älteren Patienten mit höherem Risiko gute onkologische Ergebnisse erzielen konnte (Graefen 2012). So waren im Jahr 2009 33% der PCa in einem großen deutschen Kollektiv nicht organbegrenzt, während es 2003 nur 19% gewesen sind (Budaus 2011). Da die Patienten in unserem Kollektiv zeitlich später operiert wurden als die Patienten in vergleichbaren Arbeiten (zwischen 2007 – 2012, verglichen mit dem Zeitraum 2003 – 2009 im Mailänder Kollektiv, dem Zeitraum 2005 – 2007 im Hamburger Kollektiv und dem Zeitraum 2000 – 2006 im Kollektiv von Eastham et al. (Eastham 2008, Budaus 2009, Gandaglia 2012)), scheint das höhere mediane Alter unter anderem durch diese Tatsache erklärbar zu sein. Hinzu kommt, dass sich inzwischen vermehrt Patienten einer chirurgischen Therapie unterziehen, die zuvor durch active surveillance eine definitive Therapie hinausgezögert haben.

In unserer Studie war der Einfluss des Alters auf die postoperative Erholung der Kontinenz nicht signifikant ($p=0.077$), was am ehesten durch die große Differenz der Gruppengrößen zu erklären ist. Nur 23% der Patienten in unserer Studie waren jünger als 60 Jahre. Jedoch ist über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich der Trend zu erkennen, dass Patienten unter 60 Jahren zeitlich früher und häufiger kontinent waren als ältere. Nach 12 Monaten waren 85% der unter 60-jährigen kontinent im Vergleich zu 75% der über 70-jährigen. In der

Arbeit von Sacco und Kollegen war das Alter ein signifikanter Einflussfaktor auf die Erholung der Kontinenz ($p=0.009$) (Sacco 2006). Im Mailänder Kollektiv waren 79% der unter 60-jährigen Patienten kontinent, und 59% der über 70-jährigen, auch hier war der Unterschied signifikant ($p=0.002$) (Gandaglia 2012). Auch die amerikanische Prostate Cancer Outcomes Study zeigt, dass das Alter des Patienten signifikanten Einfluss auf die Erholung der Kontinenz hat, da jüngere Patienten während des gesamten Follow Up zu einem größeren Anteil kontinent waren als ältere ($p=0,008$) (Stanford 2000). Mit großer Wahrscheinlichkeit lassen sich die höheren Kontinenzraten bei jüngeren Patienten durch den allgemein besseren Gesundheitszustand jüngerer Patienten erklären. Zudem kann man annehmen, dass jüngere Patienten, die noch im Berufsleben stehen, eher compliant sind und Anschlussheilbehandlungen sowie Beckenbodengymnastik zur Stärkung des Schließmuskelapparats eher in Anspruch nehmen, um so eine schnelle Wiedereingliederung ins Berufsleben zu erreichen. Jedoch muss man auch berücksichtigen, dass der Anteil von unter 60-jährigen, die an einem PCa erkranken und therapiert werden, relativ gering ist: in unserem Kollektiv waren 23% der Patienten jünger als 60 Jahre. Und auch im Allgemeinen ist der Großteil der Patienten, die an einem PCa erkranken, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren eher in den höheren Altersgruppen zu finden. Der Anteil älterer Menschen, die an ihrem PCa operiert werden, wird durch den demographischen Wandel in Zukunft noch weiter zunehmen. Durch das Erreichen guter onkologischer Ergebnisse nach einer RRP auch bei älteren Patienten wird dieser Gruppe somit auch eine wichtigere Rolle zu Teil werden (Graefen 2012). Somit muss überlegt werden, wie das funktionelle Outcome auch bei älteren Patienten weiter verbessert werden kann.

Eine andere Erklärung für die schlechtere Erholung der Kontinenz bei älteren Patienten könnte das vermehrte Auftreten von Begleiterkrankungen und Komorbiditäten bei älteren Menschen sein. Diese könnten den allgemeinen Gesundheitszustand beeinflussen und somit auch für das schlechtere Outcome verantwortlich sein. Um dies zu untersuchen, teilten wir unser Kollektiv in zwei Gruppen anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) ein, einem Instrument zur Klassifizierung und Bewertung von Begleiterkrankungen (s. 2.3.1d). Hier kam es zu einem überraschenden Ergebnis, denn die Patienten, die einen $CCI \geq 2$ hatten, waren mit 84% am Ende des ersten postoperativen Jahres eher kontinent als Patienten mit einem $CCI \leq 1$, von denen 80% kontinent waren. Diese Ergebnisse waren mit einem p-Wert von 0.433 statistisch nicht signifikant. Im Mailänder Kollektiv, welches von Suardi et al. beschrieben wurde, wurde

das Kollektiv in eine Gruppe mit CCI = 0 (59%) und CCI \geq 1 (41%) eingeteilt. 12 Monate postoperativ waren hier 77% der Patienten mit einem CCI = 0 kontinent, im Gegensatz dazu nur 66% mit einem CCI \geq 1. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p \leq 0.001$), jedoch hatten nur wenige Patienten einen CCI \geq 2, so dass der Einfluss schwerer Erkrankungen oder Multimorbidität nicht genau evaluiert werden konnte (Suardi 2013). Unser Ergebnis postuliert, dass objektiv kränkere Patienten zeitlich eher kontinent sind als gesündere, was sich auf unterschiedliche Weise interpretieren lässt. Zum einen könnte man vermuten, dass Patienten, die unter verschiedenen Begleiterkrankungen leiden, wie zum Beispiel einem Diabetes Mellitus oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, ein abgeschwächtes Empfinden für eine eventuell auftretende Inkontinenz haben, da sie durch ihre Begleiterkrankungen Gesundheitseinschränkungen eher gewohnt sind. Sie könnten beispielsweise eine feuchte Vorlage als weniger störend empfinden als gesunde Patienten, für die allein das Tragen einer Vorlage bereits ein starker Einschnitt in ihrer persönlichen Gesundheit ist. Auf der anderen Seite haben nur wenige der im CCI bewerteten Komorbiditäten eine unmittelbare Auswirkung auf den Harntrakt. Daher liegt es nahe, dass gewisse Komorbiditäten, wie z.B. Herz- oder Lungenerkrankungen sowie Zweitmalignome weniger Einfluss auf die Erholung der Kontinenz, sondern vielmehr auf die Gesundheit und Sterblichkeit des Patienten im Allgemeinen haben. Dies konnten andere groß angelegte Studien zeigen (Eifler 2012, Briganti 2013). Zusammenfassend kommen wir zu dem Ergebnis, dass sich anhand unserer Daten durch die Erhebung des CCI alleine keine Vorhersage auf die postoperative Erholung der Kontinenz treffen lässt. Jedoch erscheint die Kombination des CCI mit anderen präoperativen Parametern zur Erstellung eines Risikoprofils sinnvoll zu sein, worauf später noch eingegangen wird.

Wille et al. stellten in einer im Jahr 2007 veröffentlichten Arbeit fest, dass die präoperativ erhobene erektile Funktion (EF) einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Erholung der Kontinenz nach einer radikalen Prostatovesikulektomie hat (Wille 2007). Auch wir stellten in unserem Kollektiv diesen Zusammenhang fest, über den gesamten Beobachtungszeitraum waren präoperativ potente Patienten zeitlich früher und häufiger kontinent als Patienten, die unter einer erektilen Dysfunktion (ED) litten: 12 Monate postoperativ 88% im Vergleich zu 76% der Patienten ($p=0.017$). Im Kollektiv von Wille und Kollegen waren es 82% im Vergleich zu 70% der Patienten ($p=0.024$). Kontinenz wurde hier definiert als die Verwendung von maximal einer Vorlage täglich. Auch Gandaglia et al. teilten ihr Kollektiv abhängig von der

präoperativen EF auf, sie wurde anhand des validierten IIEF-EF Fragebogens gemessen, den auch wir in unserer Studie verwendeten. Im Mailänder Kollektiv waren 12 Monate postoperativ 78% der Patienten, die präoperativ unter keiner ED litten, kontinent, im Vergleich zu 70% der Patienten, die präoperativ unter einer ED litten (Gandaglia 2012). Auch hier war der Unterschied signifikant ($p=0.002$). In den Studienkollektiven aus Hamburg und den USA, die von Budäus und Kollegen sowie von Eastham et al. bzw. von Marien et al. beschrieben wurden, wurden alle Patienten, die präoperativ unter einer Form der ED litten, von der Studie ausgeschlossen (Eastham 2008, Marien 2008, Budaus 2009). Diese Studienkohorten entziehen sich somit dem Vergleich, aber man kann davon ausgehen, dass sich derselbe Effekt auch in diesen Studien gezeigt hätte, wären die Kollektive präoperativ weniger streng selektiert worden. Es liegt also nahe zu vermuten, dass sich Patienten, die potent sind, auch im Allgemeinen besserer Gesundheit erfreuen und sich deshalb schneller von Nebenwirkungen einer Operation erholen. So ist beispielsweise gut erforscht, dass das Auftreten einer ED bei sonst gesunden Patienten oft ein erstes Anzeichen einer sich manifestierenden koronaren Herzerkrankung sein kann (Billups 2005). Komorbiditäten treten also häufiger mit einer erektilen Dysfunktion zusammen auf. Zum anderen sind Patienten, die an einer ED leiden, häufig älter und haben somit, wie bereits gezeigt werden konnte, ein höheres Risiko ihre Kontinenz postoperativ nicht wieder vollständig zu erreichen.

Briganti et al. stellten in ihrer Studienkohorte fest, dass die präoperative EF, das Alter und die Schwere der Komorbiditäten unabhängige Prädiktoren für die postoperative Erholung der EF nach RRP waren. Sie kombinierten diese drei Parameter zur Erstellung von drei präoperativen Risikogruppen (low, intermediate und high), um auf Basis dieser Vorhersagen über das postoperative Outcome bezüglich der EF machen zu können (Briganti 2010). Wir übernahmen diese Einteilung in präoperative Risikogruppen, um zu untersuchen, ob sich anhand dieses Risikoprofils auch Vorhersagen über die Entwicklung der postoperativen Kontinenz treffen lassen konnten. Bereits präoperativ fiel auf, dass Patienten der high risk Gruppe eher unter einer Form von Inkontinenz litten als Patienten der intermediate und low risk Gruppe. Im postoperativen Verlauf zeigte sich, dass Patienten, die älter als 70 Jahre sind, oder einen CCI ≥ 2 oder einen IIEF-EF-Score ≤ 10 hatten, deutlich häufiger inkontinent waren als Patienten in der low und intermediate risk Gruppe. Zwölf Monate postoperativ waren 86% der Patienten in der low risk Gruppe, 90% der Patienten in der intermediate risk Gruppe sowie 74% der Patienten in der high risk Gruppe kontinent ($p=0.003$). Unseres Wissens nach ist dies die erste

Studie, die diese Einteilung in Risikogruppen zur Evaluation der postoperativen Kontinenz vorgenommen hat. Dass trotz der stark unterschiedlichen Gruppengrößen statistische Signifikanz gegeben war, sehen wir uns in unserer Annahme bestätigt, dass die vorgenommene Einteilung ein einfach anzuwendendes Instrument im klinischen Alltag sein könnte, um erste Vorhersagen über die Erholung der Kontinenz treffen zu können. Da die dazu benötigten Informationen des Patienten schnell und einfach zu erheben sind, könnte anhand dieser Risikoeinteilung eine erste Beratung des Patienten bezüglich der zu erwartenden postoperativen Kontinenz stattfinden. Es ist möglich, dass eine gezielte Beratung diesbezüglich eine große Hilfe in der Entscheidungsfindung des Patienten für oder wider einer Operation sein könnte, nimmt man in Betracht, dass eine postoperative Inkontinenz die Patienten am stärksten in ihrer Lebensqualität beeinflusst (Sanda 2008).

Wie diese Auswertung zeigt, macht die präoperative Risikostratifizierung der Patienten zur Abschätzung des postoperativen funktionellen Outcomes Sinn. Allerdings fehlen Daten aus anderen Zentren, um unsere Ergebnisse zu vergleichen und unser Vorgehen auf Validität und Reliabilität zu überprüfen. Weitere Studien diesbezüglich wären wünschenswert, jedoch muss man feststellen, dass die präoperative EF in anderen Kollektiven bisher stets ein Selektionskriterium war, und Patienten mit einer präoperativen ED von Studien, welche die postoperative Kontinenz untersuchten, ausgeschlossen worden sind. Dass dies nicht der klinischen Realität entspricht, zeigt die Betrachtung unseres Kollektivs: 65% der Patienten litten präoperativ unter einer milden bis schweren Form der ED. Jedoch muss man berücksichtigen, dass die Fragebögen am Tag der stationären Aufnahme zur Operation ausgefüllt worden sind. Wie eine Studie von Edwards et al. zeigen konnte, kann es bei Patienten mit einer Krebsdiagnose durch die psychische Belastung, beispielsweise vor einer Operation, beim Ausfüllen von Fragebögen zur Verzerrung der Ergebnisse kommen, was unter anderem eine Erklärung für die niedrigen mittleren IIEF-EF Scores in unserem Kollektiv sein könnte (Edwards 2004). Zudem bezieht sich der IIEF-EF Fragenbogen nur auf die vergangenen 4 Wochen im Leben des Patienten, in diesem Falle die 4 Wochen vor der Operation. Es ist anzunehmen, dass die Sexualität bei Patienten vor einer RRP nicht die wichtigste Rolle spielt. Auch dies muss bei der Interpretation der Zahlen berücksichtigt werden. Nichtsdestotrotz war der Anteil der Patienten mit einer präoperativen ED in unserem Kollektiv hoch und daher nicht zu vernachlässigen, nimmt man in Betracht, dass diese Patienten trotz ihrer Vorerkrankungen

und ihres schlechten präoperativen funktionellen Status operiert werden und somit auch eine gezielte Beratung dieser Patientengruppe unerlässlich ist.

Es wurde bereits an anderer Stelle angedeutet, dass auch der Operationstechnik sowie dem Ausmaß des Erhalts des neurovaskulären Bündels (NVB) eine bedeutende Rolle für das postoperative funktionelle Outcome zugeschrieben werden. Wurde früher eine nerverhaltende RRP nur bei jenen Patienten geplant, die präoperativ unter keiner Form der erektilen Dysfunktion litten, so wird heute bei jedem Patienten unabhängig der erektilen Funktion eine nerverhaltende RRP angestrebt, sofern dies onkologisch machbar ist.

Was die Erholung der erektilen Funktion angeht, konnte der positive prädiktive Effekt einer nerverhaltenden RRP bereits ausführlich belegt werden (Rabbani 2000, Marien 2009, Moskovic 2011). Hinsichtlich der Erholung der Kontinenz liegen in der Literatur jedoch keine eindeutigen Ergebnisse vor (Eastham 1996, Burkhard 2006, Marien 2008, Budaus 2009, Suardi 2013). Da sich der Druck im Urethrasphinkter durch eine intraoperative Nervenstimulation erhöhen ließ, konnte gezeigt werden, dass im NVB auch afferente Strukturen verlaufen, die für den Kontinenzapparat von Bedeutung sind (Nelson 2003). Weiterhin scheint die Erholung der Kontinenz ein multifaktorielles Geschehen zu sein, und mehr noch als nur der Erhalt des NVB scheint der Erhalt der anatomischen Integrität, die Unversehrtheit des Blasenhalses sowie des NVB, von wichtiger Bedeutung zu sein (Eastham 2007). Die New Yorker Kollegen um Moskovic haben anhand dieser Überlegung eine neue Klassifizierung des intraoperativen Nerverhalts entwickelt, die mehr das Ausmaß des Traumas am NVB als den bloßen Erhalt dessen klassifiziert (Moskovic 2011). In unserer Arbeit wurde diese Einteilung übernommen, und mit 84% der Patienten waren die Patienten am häufigsten kontinent, bei denen eine bilaterale Schonung des NVB durchgeführt werden konnte (Gruppe A). Jeweils 79% der Patienten, bei denen das NVB auf einer oder auf beiden Seiten geschädigt wurde (Gruppe B/C), waren 12 Monate postoperativ kontinent. Bei Patienten, bei denen das NVB nicht erhalten werden konnte (Gruppe D), waren 12 Monate postoperativ 73% der Patienten kontinent ($p=0.348$). Trotz fehlender Signifikanz ist ein deutlicher Trend erkennbar, denn je geringer das Ausmaß der Schädigung am NVB war, desto häufiger und früher waren die Patienten postoperativ kontinent.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Kohorten bestätigt sich die zuvor erwähnte Inkonsistenz bezüglich des Einflusses der Nervschonung auf die postoperative

Erholung der Kontinenz. Im New Yorker Kollektiv konnten Marien et al. ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen unterschiedlichen Arten des Nerverhaltes feststellen. Die Patienten galten als kontinent, wenn sie angaben, die Kontrolle über ihren Harndrang und nur gelegentliches Tröpfeln zu haben. Hier waren 99% bzw. 96% der Patienten zwei Jahre postoperativ kontinent, bei denen ein bilateraler bzw. unilateraler Erhalt des NVB durchgeführt wurde ($p=0.50$). Jedoch muss beachtet werden, dass der Anteil der Patienten mit unilateraler Nervschonung mit 12% ($n=72$) sehr gering war und das New Yorker Kollektiv, wie bereits erwähnt, präoperativ streng selektiert wurde (Marien 2008). Zudem gilt die verwendete Definition von Kontinenz als fehlerbehaftet, weil Patienten, die angeben, die „vollständige Kontrolle“ über ihren Harndrang zu haben, häufig dennoch täglich Vorlagen verwenden (Krupski 2003). In der Mailänder Kohorte waren am Ende des ersten postoperativen Jahres insgesamt 76% der Patienten kontinent, was definiert war als die Verwendung von keinerlei Vorlagen. Patienten, bei denen das NVB bilateral geschont werden konnte, waren zu 80% kontinent, im Vergleich zu 63% bzw. 45% der Patienten, bei denen das NVB nur auf einer Seite geschont werden konnte bzw. komplett reseziert werden musste (Suardi 2013). Die Ergebnisse von Suardi et al. waren hochsignifikant ($p=0.002$). Da diese Kohorte im Vergleich zum New Yorker Kollektiv präoperativ weniger stark selektiert wurde, lassen sich diese Ergebnisse mit den unseren eher vergleichen, und es zeigt, dass die Kontinenzraten tendenziell ähnlich sind. Im von Burkhard et al. beschriebenen Berner Kollektiv war der Einfluss einer nerverhaltenden Operationstechnik ebenfalls stark signifikant ($p<0.0001$), hier waren gar 99% der bilateral nerverhaltend operierten Patienten, 97% der unilateral nerverhaltend operierten und immer noch 86% der nicht nerverhaltend operierten Patienten kontinent, was definiert war als die Verwendung von keinen Sicherheitsvorlagen (Burkhard 2006). Im Hamburger Kollektiv hatte die nerverhaltende Operationstechnik nur bei Patienten älter als 70 Jahre einen signifikanten Einfluss auf die Kontinenz, hier waren 95% der bilateral nerverhaltend operierten Patienten kontinent, im Vergleich zu 84% der Patienten, bei denen das NVB nur unilateral erhalten werden konnte. Bei jüngeren Patienten im Kollektiv war dieser Einfluss nicht festzustellen (Budaus 2009).

Beim Vergleich der erreichten Kontinenzraten gilt zu beachten, dass der Erhalt des NVB sehr von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs abhängig ist (Budaus 2009). Die RRP in unserem Kollektiv wurden von 6 Operateuren durchgeführt, die allgemeine Kontinenzrate unabhängig des Nerverhaltes betrug 82%, sowie 84% bei vollständigem Nerverhalt. Die in der New Yorker

Studie eingeschlossenen 610 Patienten wurden von einem Chirurgen operiert, hier waren 99% bzw. 96% der Patienten mit einem bilateralen bzw. unilateralem Erhalt des NVB kontinent (Marien 2008). In der Hamburger Kohorte wurden die 637 Patienten von 2 verschiedenen Chirurgen operiert, hier variierte die Kontinenzrate nach Alter und Erhalt des NVB zwischen 84-97%, wobei wie bereits erwähnt nur ältere Patienten von einem Erhalt des NVB signifikant profitierten (Budaus 2009). Im Mailänder Kollektiv führten 7 Chirurgen die RRP durch, hier waren insgesamt 76% der Patienten kontinent, bzw. 80% der Patienten mit bilateralem Erhalt des NVB (Suardi 2013). Dieser Vergleich zeigt, dass sowohl die allgemeinen Kontinenzraten sowie die Kontinenzraten abhängig des Nerverhalts dann höher sind, wenn ein Chirurg einen besonders hohen Output und damit eine lange Erfahrung hat. Es zeigt sich auch, dass die in unserem Kollektiv gemessenen Werte von 82% bzw. 84% sehr gut mit Kollektiven mit ähnlichen Daten bezüglich der chirurgischen Erfahrung, wie dem Mailänder Kollektiv von Suardi et al., zu vergleichen sind, und sogar leicht darüber liegen.

Es bleibt also festzuhalten, dass das Ausmaß der Schädigung zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Erholung der Kontinenz hat, jedoch ist ein deutlicher Trend dazu erkennbar. Auch scheint unsere differenzierte Einteilung des Nerverhalts die These zu untermauern, dass bereits ein geringes Trauma am NVB eine Verschlechterung der postoperativen Kontinenz bewirkt und es weniger wichtig ist, ob das NVB ein- oder beidseitig Schaden genommen hat. Somit scheint es nicht so sehr auf die Unterscheidung in uni- und bilateralen Nerverhalt anzukommen, sondern eher darauf, ob das NVB intraoperativ verletzt worden ist oder nicht. Jedoch muss man bei der Betrachtung unserer Ergebnisse bedenken, dass die Angabe der intraoperativen Schädigung des NVB der Einschätzung des Operateurs unterliegt. Wie in anderen Studien ist somit die Subjektivität ein fehlerbehafteter Einflussparameter. Wie eingangs bereits erwähnt wurde, wird ein Erhalt des NVB heutzutage bei jedem Patienten unabhängig seiner präoperativen EF angestrebt, wenn dies onkologisch machbar ist. Da in unserem Kollektiv 34% der Patienten an einem lokal fortgeschrittenen PCa operiert wurden, kam es bei diesen Patienten unter Umständen auch zu einer erweiterten Resektion im kleinen Becken mit einer eventuellen Verletzung des NVB. Auch dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Wie zudem sichtbar wurde, ist die chirurgische Möglichkeit der Schonung des NVB sehr von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs abhängig. Da unser Kollektiv zudem im Vergleich zu anderen großen Kohorten präoperativ sehr gering selektiert wurde, können zahlreiche Einflussfaktoren in Betracht kommen, die unsere Kontinenzrate von

84% bei vollständigem Erhalt des NVB verzerren, geht man von der Tatsache aus, dass es sich bei der postoperativen Erholung der Kontinenz um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

106 Patienten erhielten postoperativ eine adjuvante Therapie ihres PCa. Patienten, die allein eine adjuvante Hormonentzugstherapie (ADT, androgen depriving therapy) im ersten postoperativen Jahr erhielten, waren 12 Monate postoperativ zu 71% kontinent. Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie (aRT) und eine eventuelle ADT erhielten, waren 12 Monate postoperativ zu 77% kontinent im Vergleich zu 82% der Patienten ohne adjuvante Therapie ($p=0.233$). Suardi et al. konnten in einem Mailänder Kollektiv der aRT einen signifikanten Einfluss auf die Verschlechterung der Kontinenz feststellen. 51% der Patienten, die bestrahlt worden sind, waren ein Jahr postoperativ kontinent, im Vergleich zu 81% der Patienten, die keine aRT erhielten ($p<0.001$). Kontinenz wurde hier definiert als die Verwendung von keinerlei Vorlagen (Suardi 2014). Der in unserer Studie geringe Unterschied zwischen den Gruppen könnte dadurch zustande kommen, dass die bei Bestrahlung spät auftretende organschädigende Toxizität im Ein Jahres Follow-Up noch nicht auftritt, die eine eventuell vorhandene Kontinenz wieder abschwächt. Zudem waren in unserem Kollektiv keine genauen Daten über den Beginn sowie die Dosis der aRT bzw. der ADT vorhanden. Des Weiteren war nicht bekannt, ob die Patienten zu Beginn der adjuvanten Therapie bereits inkontinent waren, oder ob sie es durch diese erst wurden. Dennoch lässt sich im Verlauf ein Trend erkennen, dass Patienten, die eine adjuvante Therapie ihres PCa erhalten, seltener ihre Kontinenz wieder erreichen. Dabei zeigen unsere Daten aufgrund des kurzen Follow Up Intervalls weniger Unterschiede zwischen den einzelnen Formen der adjuvanten Therapie, sondern vielmehr geben sie den Hinweis, dass sich eine adjuvante Therapie negativ auf die postoperative Erholung der Kontinenz auswirken kann. Dies gilt es zu berücksichtigen, wenn bei der postoperativen Planung einer eventuellen adjuvanten Therapie Tumorfreiheit gegen funktionelles Outcome abgewogen werden soll.

In vielen Inkontinenzstudien galt eine präoperative Inkontinenz als Ausschlusskriterium (Sacco 2006, Eastham 2008, Budaus 2009). Um einen möglichst ganzheitlichen Eindruck zu bekommen, schlossen wir diese Patienten in unsere Untersuchung mit ein. Von den 26 eingeschlossenen Patienten, die einen präoperativen ICIQ-Score > 6 hatten, und die damit per Definition inkontinent waren, bestand bei 63% ($n=15$) der Patienten postoperativ per

Definition keine Inkontinenz mehr ($p=0.026$). Bei der Interpretation dieser Zahlen muss bedacht werden, dass wir unterschiedliche Definitionen von Kontinenz in der prä- bzw. postoperativen Erhebung verwendeten. Des Weiteren hatte der Großteil der Patienten bei genauerer Betrachtung der präoperativen ICIQ-Scores eher eine prostatabedingte Überlaufsymptomatik als eine Dranginkontinenz. Diese Auswertung zeigt das bereits erwähnte Problem der Definition von Kontinenz noch einmal auf. Während andere Studien diese Patienten nicht berücksichtigt hätten, so konnten wir feststellen, dass zumindest bei einem Teil der Patienten postoperativ eine schwächer ausgeprägte Symptomatik bestanden hat, und sie somit offenbar in einer gewissen Weise von der Operation profitiert haben. Dieselbe Beobachtung konnte auch eine multizentrische Studie aus Norwegen machen, bei der ebenfalls ein gewisser Anteil der Patienten mit präoperativer Inkontinenz über eine Besserung der Beschwerden nach RRP berichteten (Holm 2014). Natürlich ist dieser Zusammenhang rein deskriptiv und Bedarf einer weiteren Untersuchung, jedoch zeigt sich, dass auch Patienten mit präoperativer Inkontinenz eine Änderung ihres Kontinenzstatus erfahren können.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass sich unsere Kontinenzrate von 82% aller Patienten am Ende des ersten postoperativen Jahres im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Kontinenzraten anderer großer Kollektive bewegt. Zwar konnten einige Studien, die an Studienkollektiven mit ähnlichen Charakteristika durchgeführt worden sind, höhere Kontinenzraten berichten, jedoch erfolgte in diesen Studien meist eine sehr strenge präoperative Selektion zugunsten junger und gesunder Patienten (Marien 2008, Budaus 2009, Gandaglia 2012). Dass diese Selektion nicht dem klinischen Alltag entspricht, zeigt ein Blick auf unser Patientenkollektiv, aus dem wir bewusst so wenige Patienten wie möglich ausgeschlossen haben. Es ist anzunehmen, dass sich unsere Kontinenzrate gesteigert hätte, wenn die strengen Selektionskriterien anderer Studien übernommen worden wären. Dies deutet sich auch in den von uns untersuchten Untergruppen an, in denen wir unser Kollektiv nach Alter bzw. der präoperativen erektilen Funktion (EF) aufgeteilt haben: zwölf Monate postoperativ waren 85% der Patienten unter 60 Jahren kontinent. Wurden die Patienten abhängig von der präoperativen EF betrachtet, waren 88% kontinent. Dies zeigt, dass auch in

unserem Kollektiv durch strengere Selektion höhere Kontinenzraten hätten erreicht werden können.

Im von uns betrachteten Zeitraum während des ersten postoperativen Jahres konnten wir im Verlauf einen kontinuierlichen Anstieg der Kontinenzraten beobachten. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der präoperativen EF ($p=0.017$) auf die Erholung der Kontinenz, ebenso waren Tendenzen bezüglich eines Einfluss des Alters ($p=0.077$) sowie der Art des Erhalts des NVB erkennbar ($p=0.348$). Bezüglich des onkologischen Ergebnisses sind unsere Ergebnisse mit 16% R1 Status mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, bedenkt man, dass in unserem Kollektiv ein Drittel der Patienten an einem lokal fortgeschrittenen PCa operiert worden ist.

Wie sich außerdem zeigte, spielt die Definition von Kontinenz ebenfalls eine entscheidende Rolle, will man die Werte unterschiedlicher Arbeiten miteinander vergleichen. Unklar bleibt weiterhin, welche Definition von Kontinenz für den klinischen Alltag die einfachste wäre, da alle Definitionen Stärken und Schwächen sowohl in der klinischen Durchführung als auch in der Interpretation haben.

Bei der Bewertung der von uns ausgewählten präoperativen Parameter hat sich gezeigt, dass mit Hilfe einer Risikostratifizierung der Patienten anhand von Alter, CCI und präoperativer EF eine Vorhersage über das Risiko postoperativer Inkontinenz möglich zu sein scheint. Durch die leichte Erhebung der dazu nötigen Informationen könnte diese Einteilung eine Hilfe und Orientierung bei der zukünftigen präoperativen Beratung der Patienten sein. Zur Bestätigung und Validierung unserer Ergebnisse sind jedoch weitere Studien nötig

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie sollte der Einfluss verschiedener präoperativer Parameter auf die Erholung der Kontinenz im ersten postoperativen Jahr nach radikaler retropubischer Prostatovesikulektomie evaluiert werden. Dazu wurden die Daten von insgesamt 660 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Januar 2012 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar mit einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie therapiert worden sind. Die prä-, intra- und postoperativen klinischen und pathologischen Daten wurden in einer Datenbank gesammelt und analysiert. Postoperativ erhielten die Patienten in dreimonatigen Abständen Nachsorgefragebögen zur Erhebung ihres Status. Die Erhebung der Kontinenz und der erektilen Funktion erfolgte mit Hilfe von validierten Fragebögen. Der betrachtete Follow Up Zeitraum betrug 12 Monate.

Um ein dem klinischen Alltag entsprechendes Kollektiv zu erhalten, selektionierten wir unsere Studienkohorte nur gering. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen in der einjährigen Nachsorge der Tumorstatus bekannt war (postoperativer PSA-Wert). Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, oder deren Prostatakarzinom mit einer Roboter assoziierten Prostatovesikulektomie therapiert wurde, sind von der Studie ausgeschlossen worden. Es wurde untersucht, in welchem Ausmaß die Parameter Alter, Komorbiditäten, präoperativer Kontinenzstatus, präoperative erektile Funktion, Art und Qualität des Erhalts des neurovaskulären Bündels und adjuvante Therapien auf die Entwicklung der postoperativen Kontinenz Einfluss nehmen. Postoperative Kontinenz wurde definiert als die Verwendung von maximal einer Vorlage pro Tag, die trocken sein musste. Ferner teilten wir die Patienten anhand des Alters, des Charlson Comorbidity Index und der präoperativen erektilen Funktion in drei Risikogruppen (low, intermediate, high) ein, deren Einteilung in einer Studie bereits eine Vorhersagekraft auf die Entwicklung der postoperativen erektilen Funktion nachgewiesen wurde (Briganti 2010). Durch die Übernahme dieser Einteilung wollten wir die Vorhersagekraft zur Beurteilung der postoperativen Kontinenz untersuchen. Zur Bestimmung der statistischen Unabhängigkeit sowie des Signifikanzniveaus der gemessenen Ergebnisse wurde ein Chi-Quadrat Test und ein Exakt Test nach Fisher durchgeführt. Andere Ergebnisse wurden durch deskriptive Maßzahlen beschrieben.

Im Verlauf des ersten postoperativen Jahres erlangten mit fortschreitender Follow Up Zeit immer mehr Patienten ihre Kontinenz wieder. 3 Monate postoperativ waren 64% des Gesamtkollektivs kontinent, 6 Monate postoperativ 75%, 9 Monate postoperativ 79% und am Ende des ersten postoperativen Jahres 82% der Patienten. Aufgeteilt nach dem Alter der Patienten zeigte sich, dass jüngere Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes früher und häufiger kontinent waren als ältere. Der Unterschied war am größten bei Patienten unter 60 Jahren, hier waren 85% der Patienten nach 12 Monaten kontinent, im Vergleich zu 76% der Patienten über 60 Jahren ($p=0.077$). Die Komorbiditäten der Patienten hatten in unserer Analyse keinen relevanten Einfluss auf die Erholung der Kontinenz ($p=0.433$). Wurden die Patienten nach ihrem präoperativen Kontinenzstatus eingeteilt, zeigte sich, dass die präoperativen Beschwerden, am ehesten durch eine Überlaufsymptomatik infolge einer Vergrößerung der Prostata bedingt, durch die Operation zum Teil gebessert werden konnten, und weniger Patienten an Überlaufsymptomen litten. Es konnte gezeigt werden, dass die präoperative erektile Funktion einen signifikanten Einfluss auf die Erholung der Kontinenz hat. Patienten, die präoperativ nicht unter einer erektilen Dysfunktion litten, waren mit 88% eher kontinent als Patienten, die präoperativ eine Form der erektilen Dysfunktion hatten, die zu 76% kontinent waren ($p=0.017$). Bei der Untersuchung des Einflusses des Erhalts des neurovaskulären Bündels wurde deutlich, dass bereits ein geringes intraoperatives Trauma zu einer Verschlechterung der postoperativen Kontinenz führen kann ($p=0.348$). Trotz fehlender Signifikanz war ein deutlicher Trend zwischen den unterschiedlichen Gruppen zu erkennen: Patienten, bei denen das neurovaskuläre Bündel vollständig geschont werden konnte, waren mit 84% eher kontinent als Patienten, deren Nerven intraoperativ Schaden genommen haben (73-79%). Wie zu erwarten war, hatten adjuvante Therapien ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Erholung der Kontinenz, allerdings sind diese Daten mit Vorsicht zu interpretieren, da wichtige Charakteristika der adjuvanten Therapien nicht berücksichtigt werden konnten ($p=0.233$). Mit unserer Einteilung in präoperative Risikogruppen nach der Idee von Briganti et al. haben wir feststellen können, dass diese Risikostratifizierung zur Einschätzung des postoperativen Outcomes auch zur Bewertung der Kontinenz sinnvoll zu sein scheint. Patienten aus der low bzw. intermediate risk Gruppe waren mit 86% bzw. 90% signifikant häufiger kontinent als Patienten aus der high risk Gruppe mit 74% ($p=0.003$) (Briganti 2010).

Zur Validierung dieser Daten sind weitere Studien notwendig. Wir sehen in der präoperativen Evaluation dieser Parameter ein einfaches Instrument zur Abschätzung des postoperativen Risikos, die Kontinenz nicht mehr wieder zu erlangen. Jedoch war im Vergleich mit der Literatur festzustellen, dass eine präoperativ bestehende erektile Dysfunktion häufig ein Ausschlusskriterium aus dem betrachteten Kollektiv darstellte. Dass es dadurch leicht zu Verzerrungen kommt und diese Selektion die klinische Realität schlecht widerspiegelt, konnte unser Kollektiv zeigen, in dem präoperativ 65% der Patienten unter einer milden bis schweren Form der erektilen Dysfunktion litten.

Bezüglich der kontrovers diskutierten Definition von Kontinenz haben auch wir festgestellt, wie schwierig die Festlegung auf eine Definition sein kann, und wie stark allein die Definition von Kontinenz das Ergebnis einer Studie beeinflussen kann. Im Hinblick auf die präoperative Beratung zu eventuellen Folgen einer Operation sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden.

Abschließend reiht sich die von uns gemessene postoperative Kontinenzrate von 82% in die internationale Literatur ein, jedoch bleibt festzuhalten, dass andere Kollektive einer wesentlich strengeren präoperativen Selektion unterzogen worden sind, was wir als einen Grund für deren höhere Kontinenzraten ansehen. Eine strengere Selektion der Patienten unsererseits hätte somit mit großer Wahrscheinlichkeit auch zu höheren Kontinenzraten geführt.

Da die Vermittlung realistischer Zahlen in der Patientenberatung zu postoperativen Komplikationen jedoch eine essentielle Rolle einnehmen sollte, denken wir, dass unsere Untersuchung an unserem wenig selektierten Patientenkollektiv dafür sehr repräsentativ ist.

Bei der Bewertung der von uns ausgewählten präoperativen Parameter hat sich gezeigt, dass mit Hilfe einer Risikostratifizierung der Patienten anhand von Alter, Charlson Index und präoperativer Erektionsfunktion eine Vorhersage über das Risiko postoperativer Inkontinenz möglich zu sein scheint. Durch die leichte Erhebung der dazu nötigen Informationen könnte diese Einteilung eine Hilfe und Orientierung bei der zukünftigen präoperativen Beratung der Patienten sein. Zur Bestätigung und Validität unserer Ergebnisse sind jedoch weitere Studien nötig.

6. Literaturverzeichnis

Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, Tian Z, Salonia A, Colombo R, Rigatti P, Karakiewicz PI, Montorsi F and Briganti A (2012). "*Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses.*" Eur Urol **62**(1): p. 42-52.

Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Tutolo M, Passoni N, Bianchi M, Salonia A, Colombo R, Rigatti P, Karakiewicz PI, Montorsi F and Briganti A (2013). "*A novel tool to assess the risk of urinary incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy.*" BJU Int **111**(6): p. 905-913.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD and Team PP (2009). "*Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.*" N Engl J Med **360**(13): p. 1310-1319.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. (Hrsg). "*Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.*" 2. Aktualisierung, Oktober 2014. (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf) Einsicht am 24.11.2015.

Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M and Abrams P (2004). "*ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence.*" Neurourol Urodyn **23**(4): p. 322-330.

Bill-Axelson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, Johansson E and Rider JR (2013). "*Long-term Distress After Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in*

Prostate Cancer: A Longitudinal Study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Clinical Trial." Eur Urol **64**(6): p. 920-928.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO and Johansson JE (2014). "*Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer.*" N Engl J Med **370**(10): p. 932-942.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE and Investigators S- (2011). "*Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.*" N Engl J Med **364**(18): p. 1708-1717.

Billups KL (2005). "*Erectile dysfunction as a marker for vascular disease.*" Curr Urol Rep **6**(6): p. 439-444.

Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L, European Organisation for R, Treatment of Cancer RO and Genito-Urinary G (2012). "*Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911).*" Lancet **380**(9858): p. 2018-2027.

Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C and Zorn KC (2012). "*A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes.*" Eur Urol **61**(4): p. 664-675.

Borgermann C, Loertzer H, Luboldt HJ, Hammerer P, Fornara P, Graefen M and Rubben H (2009). "*PSA--Quo vadis?*" Urologe A **48**(9): p. 1008, 1010, 1012-1004.

Bratt O (2002). "*Hereditary prostate cancer: clinical aspects.*" J Urol **168**(3): p. 906-913.

Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M and Gronberg H (2002). "*Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival.*" J Urol **167**(6): p. 2423-2426.

Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, Passoni N, Salonia A, Colombo R, Di Girolamo V, Guazzoni G, Rigatti P and Montorsi F (2010). "*Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification.*" J Sex Med **7**(7): p. 2521-2531.

Briganti A, Spahn M, Joniau S, Gontero P, Bianchi M, Kneitz B, Chun FK, Sun M, Graefen M, Abdollah F, Marchioro G, Frohenberg D, Giona S, Frea B, Karakiewicz PI, Montorsi F, Van Poppel H, Jeffrey Karnes R, European Multicenter Prostate Cancer C and Translational Research G (2013). "*Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis.*" Eur Urol **63**(4): p. 693-701.

Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C and Guessous I (2010). "*Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society.*" J Natl Med Assoc **102**(5): p. 423-429.

Buckley BS, Lapitan MC, Glazener CM and Group MT (2012). "*The effect of urinary incontinence on health utility and health-related quality of life in men following prostate surgery.*" Neurourol Urodyn **31**(4): p. 465-469.

Budaus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, Salomon G, Huland H and Graefen M (2009). "*Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy.*" Eur Urol **56**(2): p. 317-324.

Budaus L, Spethmann J, Isbarn H, Schmitges J, Beesch L, Haese A, Salomon G, Schlomm T, Fisch M, Heinzer H, Huland H, Graefen M and Steuber T (2011). "*Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade.*" *BJU Int* **108**(8): p. 1256-1261.

Bunting PS (1995). "*A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels.*" *Clin Biochem* **28**(3): p. 221-241.

Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M and Studer UE (2006). "*Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence?*" *J Urol* **176**(1): p. 189-195.

Cambio AJ and Evans CP (2006). "*Minimising postoperative incontinence following radical prostatectomy: considerations and evidence.*" *Eur Urol* **50**(5): p. 903-913; discussion 913.

Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A and Osterloh IH (1999). "*Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function.*" *Urology* **54**(2): p. 346-351.

Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J and Hugosson J (2011). "*The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial.*" *Eur J Cancer* **47**(4): p. 545-553.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR (1987). "*A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.*" *J Chronic Dis* **40**(5): p. 373-383.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ and Wein A (1998). "*Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.*" JAMA **280**(11): p. 969-974.

Dong F, Reuther AM, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Kupelian PA and Klein EA (2007). "*Pathologic stage migration has slowed in the late PSA era.*" Urology **70**(5): p. 839-842.

Eastham JA (2007). "*Does neurovascular bundle preservation at the time of radical prostatectomy improve urinary continence?*" Nat Clin Pract Urol **4**(3): p. 138-139.

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB and Scardino PT (1996). "*Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy.*" J Urol **156**(5): p. 1707-1713.

Eastham JA, Scardino PT and Kattan MW (2008). "*Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram.*" J Urol **179**(6): p. 2207-2210; discussion 2210-2201.

Edwards B and Clarke V (2004). "*The psychological impact of a cancer diagnosis on families: the influence of family functioning and patients' illness characteristics on depression and anxiety.*" Psychooncology **13**(8): p. 562-576.

Eifler JB, Humphreys EB, Agro M, Partin AW, Trock BJ and Han M (2012). "*Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center.*" J Urol **188**(3): p. 798-801.

Gallina A, Chun FK, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M, Hutterer G, Huland H, Klein EA, Reuther A, Montorsi F, Briganti A, Shariat SF, Roehrborn CG, de la Taille A, Salomon L and

Karakiewicz PI (2008). "*Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer.*" *BJU Int* **101**(12): p. 1513-1518.

Galvin DJ and Eastham JA (2009). "*Critical appraisal of outcomes following open radical prostatectomy.*" *Curr Opin Urol* **19**(3): p. 297-302
210.1097/MOU.1090b1013e328329eb328313.

Gandaglia G, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Salonia A, Nava L, Colombo R, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F and Briganti A (2012). "*Preoperative erectile function represents a significant predictor of postoperative urinary continence recovery in patients treated with bilateral nerve sparing radical prostatectomy.*" *J Urol* **187**(2): p. 569-574.

Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ and Willett WC (2005). "*A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer.*" *Arch Intern Med* **165**(9): p. 1005-1010.

Gleason DF and Mellinger GT (1974). "*Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.*" *J Urol* **111**(1): p. 58-64.

Graefen M and Schlomm T (2012). "*Is radical prostatectomy a useful therapeutic option for high-risk prostate cancer in older men?*" *Oncologist* **17 Suppl 1**: p. 4-8.

Gronberg H (2003). "*Prostate cancer epidemiology.*" *Lancet* **361**(9360): p. 859-864.

Gronberg H, Damber L, Tavelin B and Damber JE (1998). "*No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer.*" *Br J Urol* **82**(4): p. 564-567.

Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY and de la Roza G (2008). "*The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.*" *Can J Urol* **15**(1): p. 3866-3871.

Harris R and Lohr KN (2002). "*Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.*" *Ann Intern Med* **137**(11): p. 917-929.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F and European Association of U (2008). "*EAU guidelines on prostate cancer.*" *Eur Urol* **53**(1): p. 68-80.

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F and Mottet N (2014). "*EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013.*" *Eur Urol* **65**(1): p. 124-137.

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F and Mottet N (2014). "*EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer.*" *Eur Urol* **65**(2): p. 467-479.

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F and European Association of U (2011). "*EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease.*" *Eur Urol* **59**(1): p. 61-71.

Hermanek P and Wittekind C (1994). "*Residual tumor (R) classification and prognosis.*" *Semin Surg Oncol* **10**(1): p. 12-20.

Holm HV, Fossa SD, Hedlund H, Schultz A and Dahl AA (2014). "*How should continence and incontinence after radical prostatectomy be evaluated? A prospective study of patient ratings and changes with time.*" J Urol **192**(4): p. 1155-1161.

Howard DH, Richardson LC and Thorpe KE (2009). "*Cancer screening and age in the United States and Europe.*" Health Aff (Millwood) **28**(6): p. 1838-1847.

Howlader NA, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) (2013). "*SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_23_prostate.pdf) Access Date: 11.02.2014.*"

Huncharek M, Haddock KS, Reid R and Kupelnick B (2010). "*Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies.*" Am J Public Health **100**(4): p. 693-701.

Jeong SJ, Yeon JS, Lee JK, Cha WH, Jeong JW, Lee BK, Lee SC, Jeong CW, Kim JH, Hong SK, Byun SS and Lee SE (2014). "*Development and validation of nomograms to predict the recovery of urinary continence after radical prostatectomy: comparisons between immediate, early, and late continence.*" World J Urol **32**(2): p. 437-444.

Johns LE and Houlston RS (2003). "*A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk.*" BJU Int **91**(9): p. 789-794.

Kim SC, Song C, Kim W, Kang T, Park J, Jeong IG, Lee S, Cho YM and Ahn H (2011). "*Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic.*" *Eur Urol* **60**(3): p. 413-419.

Klotz L (2010). "*Active surveillance for prostate cancer: a review.*" *Curr Urol Rep* **11**(3): p. 165-171.

Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A and Loblaw A (2010). "*Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer.*" *J Clin Oncol* **28**(1): p. 126-131.

Kobori Y, Kitagawa Y, Mizokami A, Komatsu K and Namiki M (2008). "*Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1-10.0 ng/ml as a criterion.*" *Int J Clin Oncol* **13**(3): p. 229-232.

Kopp RP, Marshall LM, Wang PY, Bauer DC, Barrett-Connor E, Parsons JK and Osteoporotic Fractures in Men Mr OSRG (2013). "*The burden of urinary incontinence and urinary bother among elderly prostate cancer survivors.*" *Eur Urol* **64**(4): p. 672-679.

Krhut J, Zchoval R, Smith PP, Rosier PF, Valansky L, Martan A and Zvara P (2014). "*Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence.*" *Neurourol Urodyn* **33**(5): p. 507-510.

Krupski TL, Saigal CS and Litwin MS (2003). "*Variation in continence and potency by definition.*" *J Urol* **170**(4 Pt 1): p. 1291-1294.

Leitzmann MF and Rohrmann S (2012). "*Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates.*" *Clin Epidemiol* **4**: p. 1-11.

Lepor H and Kaci L (2004). "*The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments.*" J Urol **171**(3): p. 1216-1219.

Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, Ge J, An R and Zhao Y (2011). "*Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis.*" Eur Urol **60**(5): p. 1029-1044.

Marien T, Sankin A and Lepor H (2009). "*Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy.*" J Urol **181**(4): p. 1817-1822.

Marien TP and Lepor H (2008). "*Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy?*" BJU Int **102**(11): p. 1581-1584.

Morganti G, Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., Glovati, G. (1956). "*Recherches clinico-statistiques et genetiques sur les neoplasies de la prostate.*" Acta Genet **6**(304).

Moskovic DJ, Alphs H, Nelson CJ, Rabbani F, Eastham J, Touijer K, Guillonneau B, Scardino PT and Mulhall JP (2011). "*Subjective characterization of nerve sparing predicts recovery of erectile function after radical prostatectomy: defining the utility of a nerve sparing grading system.*" J Sex Med **8**(1): p. 255-260.

Nelson CP, Montie JE, McGuire EJ, Wedemeyer G and Wei JT (2003). "*Intraoperative nerve stimulation with measurement of urethral sphincter pressure changes during radical retropubic prostatectomy: a feasibility study.*" J Urol **169**(6): p. 2225-2228.

Prabhu V, Sivarajan G, Taksler GB, Laze J and Lepor H (2014). "*Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.*" *Eur Urol* **65**(1): p. 52-57.

Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM and Scardino PT (2000). "*Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy.*" *J Urol* **164**(6): p. 1929-1934.

Ratcliff CG, Cohen L, Pettaway CA and Parker PA (2013). "*Treatment regret and quality of life following radical prostatectomy.*" *Support Care Cancer*.

Robert Koch-Institut (Hrsg), Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B-M, Wolf U. (Hrsg.). "*Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.*" RKI, Berlin, 2010.

Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). "*Krebs in Deutschland 2011/2012.*", 10. Ausgabe. Berlin, 2015. (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf) Einsicht am 01.03.2016.

Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J and Mishra A (1997). "*The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.*" *Urology* **49**(6): p. 822-830.

Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F and Artibani W (2006). "*Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up.*" *BJU Int* **97**(6): p. 1234-1241.

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D,

Ciezki J, Shah N and Wei JT (2008). "Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors." *N Engl J Med* **358**(12): p. 1250-1261.

Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH and Roobol MJ (2008). "Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics." *Eur Urol* **53**(3): p. 468-477.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A and Investigators E (2014). "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up." *Lancet* **384**(9959): p. 2027-2035.

Schroek FR, Donatucci CF, Smathers EC, Sun L, Albala DM, Polascik TJ, Moul JW and Krupski TL (2008). "Defining potency: a comparison of the International Index of Erectile Function short version and the Expanded Prostate Cancer Index Composite." *Cancer* **113**(10): p. 2687-2694.

Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, Neal DE, Metcalfe C and Donovan JL (2015). "Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer." *Eur Urol* **67**(6): p. 993-1005.

Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC and Potosky AL (2000). "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study." *JAMA* **283**(3): p. 354-360.

Statistisches Bundesamt. *"Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung."* Wiesbaden, 2009. p. 14-17.

Steinsvik EA, Axcrona K, Angelsen A, Beisland C, Dahl A, Eri LM, Haug ES, Svindland A and Fossa S (2013). *"Does a surgeon's annual radical prostatectomy volume predict the risk of positive surgical margins and urinary incontinence at one-year follow-up? Findings from a prospective national study."* Scand J Urol **47**(2): p. 92-100.

Suardi N, Gallina A, Lista G, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, Dell'oglio P, Nini A, Salonia A, Montorsi F and Briganti A (2014). *"Impact of Adjuvant Radiation Therapy on Urinary Continence Recovery After Radical Prostatectomy."* Eur Urol **65**(3): p. 546-551.

Suardi N, Moschini M, Gallina A, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, Salonia A, Hedlund P, Rigatti P, Montorsi F and Briganti A (2013). *"Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery."* BJU Int **111**(5): p. 717-722.

Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K and Scardino PT (2005). *"Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens."* J Urol **174**(3): p. 903-907.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ and Coltman CA, Jr. (2004). *"Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter."* N Engl J Med **350**(22): p. 2239-2246.

Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schroder A and Tubaro A (2011). *"EAU guidelines on urinary incontinence."* Eur Urol **59**(3): p. 387-400.

Touijer K (2007). "*Urinary continence after radical prostatectomy: "beauty is in the eye of the beholder"*." Eur Urol **51**(4): p. 879-880.

Treiyer A, Anheuser P, Butow Z and Steffens J (2011). "*A single center prospective study: prediction of postoperative general quality of life, potency and continence after radical retropubic prostatectomy.*" J Urol **185**(5): p. 1681-1685.

Tsui JF, Shah MB, Weinberger JM, Ghanaat M, Weiss JP, Purohit RS and Blaivas JG (2013). "*Pad Count is a Poor Measure of the Severity of Urinary Incontinence.*" J Urol **190**(5): p. 1787-1790.

van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF and Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate C (2003). "*Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies.*" J Clin Pathol **56**(5): p. 336-340.

Walsh PC and Donker PJ (1982). "*Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention.*" J Urol **128**(3): p. 492-497.

Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stockle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W and Miller K (2009). "*Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95.*" J Clin Oncol **27**(18): p. 2924-2930.

Wille S, Heidenreich A, Hofmann R and Engelmann U (2007). "*Preoperative erectile function is one predictor for post prostatectomy incontinence.*" *Neurourol Urodyn* **26**(1): p. 140-143; discussion 144.

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T and Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial Study G (2012). "*Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.*" *N Engl J Med* **367**(3): p. 203-213.

Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, Noack B, Hinke A and Froehner M (2004). "*Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer.*" *Eur Urol* **45**(3): p. 267-270; discussion 270.

Wittekind CM, H.-J. (2010). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Zeegers MP, Jellema A and Ostrer H (2003). "*Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis.*" *Cancer* **97**(8): p. 1894-1903.

7. Danksagung

Als Erstes möchte ich Herrn Prof. Jürgen Gschwend dafür danken, dass er mir als Leiter der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar die Möglichkeit gegeben hat, die vorliegende Dissertation zu erstellen. Ohne die zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten und Arbeitsmaterialien wäre dies nicht möglich gewesen.

Mein ausdrücklicher Dank geht an Frau Prof. Kathleen Herkommer, die mir als Betreuerin dieser Dissertation stets zur Seite stand, und mir mit ihrem Fachwissen und ihrer wissenschaftlichen Kompetenz jedes Mal weiterhelfen konnte. Für die intensive zeitliche Betreuung, die sie mir trotz ihres vollen Terminplanes stets ermöglichte, möchte ich mich herzlich bedanken. Diese zeitlich aufwändige Betreuung ist heutzutage leider nicht mehr selbstverständlich. Ihre konstruktive Kritik und ihre Vorschläge haben mir jedes Mal wieder die nötige Motivation gegeben.

Ein großer Dank geht auch an Frau Helga Schulwitz, die mir durch ihre Hilfe bei der Datenauswertung eine sehr große Unterstützung war, und mir bei jeglichen technischen Problemen stets zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die durch das regelmäßige Ausfüllen und Zurücksenden der Nachsorgefragebögen die Grundlage für die vorliegende Dissertation geschaffen haben.

Schließlich gilt mein herzlicher Dank auch meinen Eltern, Lucia und Helmuth Häuser, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit stets unterstützt und motiviert haben. Ohne ihre moralische und nicht zuletzt finanzielle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.