

„Helping or Hurting“

**Die operative Uro-Onkologie im Spannungsfeld zwischen
funktionellen Ergebnissen und gesundheitsbezogener
Lebensqualität**



Habilitationsschrift

Dr. med. Alexander Kretschmer
2018

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
Des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief

***„Helping or Hurting“ - Die operative Uro-Onkologie im
Spannungsfeld zwischen funktionellen Ergebnissen und
gesundheitsbezogener Lebensqualität***

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach
Experimentelle Urologie

vorgelegt von
Dr. med. Alexander Dennis Rudolf Kretschmer
geboren in Wiesbaden
München 2017

Der Habilitationsschrift liegen folgende Originalarbeiten zugrunde:

1. **Kretschmer, A.**, T. Grimm, A. Buchner, C. G. Stief and A. Karl (2016). "Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder." Int Braz J Urol **42**(6): 1109-1120.
(Impact factor 0,815)
2. **Kretschmer, A.**, T. Grimm, A. Buchner, M. Grabbert, F. Jokisch, B. S. Schneeweigt, M. Apfelbeck, G. Schulz, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications." World J Urol **35**(8): 1223-1231.
(Impact factor 2,743)
3. **Kretschmer, A.***, T. Grimm*, A. Buchner, J. Grimm, M. Grabbert, F. Jokisch, B. S. Schneeweigt, M. Apfelbeck, G. Schulz, R. M. Bauer, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort." J Urol **197**(1): 210-215.
(Impact factor 5,157)
4. **Kretschmer, A.***, A. Buchner*, M. Grabbert, A. Sommer, A. Herlemann, C. G. Stief and R. M. Bauer (2017). "Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy." World J Urol **35**(8): 1205-1212.
(Impact factor 2,743)
5. **Kretschmer, A.**, M. Grabbert, A. Sommer, C. G. Stief and R. M. Bauer (2016). "Mid-term outcomes after AdVanceXP male sling implantation." BJU Int **118**(3): 458-463.
(Impact factor 4,439)
6. Bauer, R. M., M. T. Grabbert, B. Klehr, P. Gebhartl, C. Gozzi, R. Homberg, F. May, P. Rehder, C. G. Stief and **A. Kretschmer** (2017). "36-month data for the AdVance XP male sling: results of a prospective multicentre study." BJU Int **119**(4): 626-630.
(Impact factor 4,439)
7. **Kretschmer, A.**, A. Buchner, B. Leitl, M. Grabbert, A. Sommer, W. Khoder, C. Gozzi, C. G. Stief and R. M. Bauer (2016). "Long-term Outcome of the Retrourethral Transobturator Male Sling After Transurethral Resection of the Prostate." Int Neurourol J **20**(4): 335-341.
(Impact factor 1,739)
8. **Kretschmer, A.**, A. Buchner, M. Grabbert, C. G. Stief, M. Pavlicek and R. M. Bauer (2016). "Risk factors for artificial urinary sphincter failure." World J Urol **34**(4): 595-602.
(Impact factor 2,743)

9. **Kretschmer, A.**, T. Husch, F. Thomsen, D. Kronlachner, A. Obaje, R. Anding, T. Pottek, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfitzenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. N. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, R. Seiler, A. Haferkamp, R. M. Bauer and P. Debates On Male Incontinence (2016). "Complications and Short-Term Explantation Rate Following Artificial Urinary Sphincter Implantation: Results from a Large Middle European Multi-Institutional Case Series." *Urol Int* **97**(2): 205-211.
(Impact factor 1,611)

10. **Kretschmer, A.**, T. Husch, F. Thomsen, D. Kronlachner, T. Pottek, A. Obaje, R. Anding, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfitzenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. N. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, A. Buchner, A. Haferkamp, R. M. Bauer and P. Debates On Male Incontinence (2016). "Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned." *World J Urol* **34**(10): 1457-1463.
(Impact factor 2,743)

(* geteilte Erstautorenschaft)

Eigene Übersichtsarbeiten zum Thema:

1. **Kretschmer A.**, Tilki D (2017) Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. Critical Reviews in Oncology/Hematology **120**:180-193. (Impact factor 4,971)
2. **Kretschmer A.**, V. Nitti (2017). "Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts." Eur Urol Focus Nov 22 [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.euf.2017.11.007 (Impact factor: ausstehend)
3. **Kretschmer, A.**, Y. Tolkach, J. Ellinger and G. Kristiansen (2017). "[Molecular biomarkers and prognostic factors for prostate cancer]." Urologe A **56**(7): 933-944. (Impact factor 0,289)
4. **Kretschmer, A.**, A. Herlemann, C. G. Stief and C. Gratzke (2017). "[When is surgical treatment indicated in metastatic prostate cancer and what is the scientific rationale?]." Urologe A **56**(5): 599-603. (Impact factor 0,289)
5. **Kretschmer, A.**, W. Hubner, J. S. Sandhu and R. M. Bauer (2016). "Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review of Current Literature." Eur Urol Focus **2**(3): 245-259. (Impact factor: ausstehend)
6. **Kretschmer, A.**, M. T. Grabbert, C. G. Stief and R. M. Bauer (2015). "[Urinary incontinence in women]." MMW Fortschr Med **157**(15): 48-51. (Impact factor n.a.)
7. **Kretschmer, A.**, C. Wittekind, C. G. Stief and C. Gratzke (2015). "[Neuroendocrine prostate cancer]." Urologe A **54**(12): 1779-1783. (Impact factor 0,331)
8. **Kretschmer, A.**, C. Stief and C. Gratzke (2014). "[Modern therapy of prostate cancer]." MMW Fortschr Med **156**(21-22): 71-73. (Impact factor n.a.)
9. **Kretschmer, A.**, M. Seitz, A. Graser, C. G. Stief and D. Tilki (2013). "[Imaging diagnostics of advanced prostate cancer]." Urologe A **52**(4): 497-503. (Impact factor 0,436)

Inhaltsverzeichnis

1. Wissenschaftlicher und klinischer Hintergrund	7
2. Fragestellung.....	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Funktionelle Ergebnisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie.....	13
3.1.1. Prognostische Einflussfaktoren für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung	13
3.1.2. Prospektive Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach radikaler Zystektomie.....	16
3.1.3. Objektive Messung funktioneller Ergebnisse nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung	20
3.2. Funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie	25
3.3. Therapie der männlichen Belastungskontinenz	28
3.3.1. Langzeitergebnisse nach Implantation einer retrourethralen, transobturatorischen Suspensionsschlinge (AdVanceXP®).....	28
3.3.2. Prognostische Marker für Therapieversagen nach Implantation eines artifiziellen Harnblasensphinkters (AMS 800®)	35
3.3.3. Perioperative Komplikations- und Revisionsraten nach Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters (AMS 800®).....	37
3.3.4. Funktionelle Ergebnisse und Komplikationen nach Implantation eines ZSI 375® artifiziellen Harnröhrensphinkters.....	39
4. Zusammenfassung, Schlussfolgerung und Ausblick.....	43
5. Abkürzungsverzeichnis	45
6. Literaturverzeichnis	46
7. Lebenslauf	49
8. Vollständiges Schriftenverzeichnis	51
9. Versicherung an Eides Statt.....	56
10. Faksimile der themenrelevanten Arbeiten.....	57

1. Wissenschaftlicher und klinischer Hintergrund

Die Bedeutung der Lebensqualitätsforschung stieg in der vergangenen Dekade kontinuierlich an und es entspricht aktueller Lehrmeinung, dass Lebensqualität und personalisierte Medizin Hand in Hand gehen. In dem vorliegenden Habilitationsprojekt werden verschiedene Schwerpunkte der operativen Uro-Onkologie, insbesondere das Urothelkarzinom sowie Prostatakarzinom betreffend, hinsichtlich funktioneller und lebensqualitätsbezogener Aspekte untersucht und ein zusätzlicher Fokus auf die Belastungsharninkontinenz als relevante funktionelle Komplikation wichtiger operativer Therapiemodalitäten gelegt.

Prostatakarzinom und Urothelkarzinom sind die am häufigsten diagnostizierten Malignome des Urogenitaltrakts. Das Prostatakarzinom ist das am zweithäufigsten diagnostizierte Malignom bei Männern und macht derzeit circa 15% aller Krebsdiagnosen aus [1]. Das Urothelkarzinom ist das am siebent-häufigsten diagnostizierte Malignom bei Männern, die Alters-adjustierte Inzidenz liegt in der Europäischen Union bei 19,1 (pro 100.000) für Männer und 4,0 für Frauen [1].

Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind heutzutage zahlreiche validierte Fragebögen erhältlich, wobei der organunabhängige EORTC QLQ-C30 Fragebogen am häufigsten verwendet wird. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Datenlage bezüglich der Lebensqualität nach der operativen Therapie der beiden Malignome im Vergleich zur onkologischen Evidenz deutlich geringer ist.

Der allgemeine Einfluss der radikalen Prostatektomie, der operativen Standardtherapie für lokal begrenzte Prostatakarzinome, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in

einer großen prospektiven, multizentrischen Studie [Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT)] untersucht [2]. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied in der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Patienten unter aktiver Überwachung, nach Strahlentherapie sowie nach radikaler Prostatektomie beobachtet werden, wobei die Prostatektomie die stärksten negativen Einflüsse auf die Kontinenz- sowie Sexualfunktion hatte [2].

Muskelinvasive Urothelkarzinome werden leitliniengerecht mittels neoadjuvanter Chemotherapie sowie einer radikalen Zystektomie, regionalen Lymphadenektomie sowie kontinenter (orthotope Ileum-Neoblase) oder inkontinenter (Ileum-Conduit) Harnableitung versorgt [3]. Die radikale Zystektomie impliziert für den Patienten eine beträchtliche physische sowie mentale Belastung und wirkt sich auf zahlreiche funktionelle, sexuelle und psychologische Lebensaspekte und somit in letzter Konsequenz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten aus [4,5]. Trotz zunehmenden Interesses auf Lebensqualitäts-Aspekte der operativen Therapie des Urothelkarzinoms konnte bisher kein wissenschaftlicher Konsens bezüglich relevanter Einflussfaktoren auf die postoperative Lebensqualität gefunden werden, wenngleich in systematischen Übersichtsarbeiten Vorteile für die orthotope gegenüber der inkontinenter Harnableitung beschrieben wurden [6]. Die Datenlage bezüglich des postoperativen Verlaufes der Lebensqualität nach radikaler Zystektomie ist ebenfalls schwach. Es existiert bisher lediglich eine prospektive Studie mit systematischen Follow-Up. Singh et al. schlossen insgesamt 164 Patienten nach radikaler Zystektomie und inkontinenter oder kontinenter Harnableitung über einen Beobachtungszeitraum von maximal 18 Monaten ein [7]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der oben beschriebenen Studie von Singh et al. nach 6 Monaten, nach 12 Monaten sowie nach 18 Monaten

untersucht. Die Autoren fanden über den gesamten Beobachtungszeitraum eine höhere allgemeine Lebensqualität bei Patienten, die einer orthotopen Harnableitung unterzogen wurden. Präoperativ hatten die Autoren keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet [7].

Die radikale Prostatektomie ist die häufigste Ursache einer Belastungsharninkontinenz bei Männern mit einem massiven Einfluss auf postoperative Lebensqualität und aktive Teilnahme am gesellschaftlichen Leben [8]. In einer kürzlich publizierten Auswertung der funktionellen Ergebnisse einer erfahrenen Prostatektomie-Klinik wurden Inkontinenzraten von 11% drei Jahre nach radikaler Prostatektomie beobachtet [9]. Es gibt jedoch auch Berichte aus anderen Kliniken, in denen Inkontinenzraten von bis zu 69% beschrieben werden [10]. Diese Unterschiede beruhen unter anderem auf inkongruenten Definitionen der Harninkontinenz sowie Unterschieden in Studiendesign und Beobachtungszeiträumen [11,12]. Die Pathophysiologie der Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie ist noch nicht vollständig verstanden. So werden unter anderem eine intrinsische Detrusorunteraktivität, Fehlfunktion und Unteraktivität des Sphinkterapparates, Nervenläsionen, fehlende Stabilität des periurethralen Gewebes und der sogenannte venöse „Sealing-Effekt“ beschrieben [13,14].

Die Therapie der männlichen Belastungskontinenz sollte stadienabhängig erfolgen. Nach erfolglosem konservativen Therapieversuch kann eine operative Therapie erwogen werden [11]. Ein Therapiealgorithmus kann unter Literaturangabe [15] eingesehen werden.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Hubner W, Sandhu JS, Bauer RM
(2016) Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic
Review of Current Literature. Eur Urol Focus 2 (3):245-259. doi:10.1016/j.euf.2016.01.002
(aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Nach aktuellen Expertenmeinungen kann demnach bei milder Belastungsharninkontinenz die Implantation einer retrourethralen transobturatorischen Suspensionsschlinge erfolgen. Hierbei stehen verschiedene Modelle auf dem Markt, wobei für die AdVance®-Schlinge bzw. das Nachfolgemodell AdVanceXP® (Boston Scientific, USA) die höchsten Evidenzlevel mit einem maximalen Follow-Up von 2 Jahren bestehen [15-18].

Der künstliche Harnröhrenschließmuskel (artifizieller Sphinkter, AUS) wird gemäß aktuellen Leitlinien als Goldstandard bei der Versorgung einer mittel- bis hochgradigen Belastungskontinenz angesehen [11,15]. Der am häufigsten eingesetzte AUS ist der AMS 800® (Boston Scientific, USA), der aus drei Komponenten (Harnröhrenmanschette, sog. „Cuff“, Reservoirballon, skrotale Pumpe) besteht und über einen perinealen oder penoskrotalen Zugangsweg implantiert werden kann. Auch wenn es Hinweise gibt, dass die Ergebnisse des AUS nach Strahlentherapie im kleinen Becken sowie allgemein nach penoskrotaler Implantation verschlechtert sind, konnte aufgrund der unklaren Datenlage nach wie vor kein wissenschaftlicher Konsens bezüglich Risikofaktoren für ein Versagen der Therapie mit einem artifiziellen Sphinkter gefunden werden [19].

2. Fragestellung

Aufgrund der beschriebenen Evidenzmängel untersucht die vorliegende Habilitationsschrift die folgenden Fragestellungen:

- Welche Einflussgrößen beeinflussen die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie? Gibt es Unterschiede zwischen orthotoper und nicht-orthotoper Harnableitung?
- Wie wirkt sich eine objektive Messung mittels standardisierten Vorlagen-Tests auf die Kontinenzraten nach orthotoper Harnableitung aus?
- Kann eine subjektiv erfolgreiche perioperative Patientenaufklärung die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie beeinflussen?
- Welche funktionellen Langzeitergebnisse können mittels transobturatorischer, retrourethraler Suspensionsschlinge erzielt werden?
- Welche Einflussgrößen beeinflussen die funktionellen und Lebensqualitätsbezogenen Ergebnisse nach Implantation eines artifiziellen Harnröhren-Sphinkters?

3. Ergebnisse

3.1. Funktionelle Ergebnisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie

3.1.1. Prognostische Einflussfaktoren für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurde die Frage nach Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung mittels Neoblase (ONB) untersucht [20]. Hierzu wurden 152 Patienten retrospektiv untersucht und die Lebensqualität nach einem medianen Follow-Up von 48 Monaten mittels validiertem EORTC QLQ-C30 Fragebogen evaluiert.

In der univariaten Analyse konnte unter anderem ein signifikanter Einfluss von Allgemeinzustand des Patienten basierend auf dem standardisierten ECOG-Status ($p<0,001$), nervschonender Operationstechnik ($p=0,001$), und Symptomfreiheit ($p<0,001$) beobachtet werden. Patienten, die sich einer adjuvanten Chemotherapie oder Bestrahlung unterziehen mussten, hatten eine signifikant erniedrigte Lebensqualität ($p=0,04$ bzw. $p=0,02$). Zusätzlich konnte ein signifikanter Einfluss von Kontinenzfunktion sowie Sexualfunktion basierend auf dem validierten IIEF-5 Fragebogen ($p=0,045$) dargestellt werden. Die Abbildungen zu den Ergebnissen der univariaten Analyse können in Literaturangabe [20] auf Seite 1114f. eingesehen werden. In der multivariaten Analyse konnten die Erfahrung des Operateurs [$p=0,02$, Odds Ratio (OR) 3,44, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,20-9,85] sowie vollständige Kontinenz ($p=0,03$, OR 3,13, 95% KI 1,10-8,91) als unabhängige Prognosefaktoren für eine gute Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung bestätigt werden (Tabelle 1).

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Stief CG, Karl A (2016) Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder. *Int Braz J Urol* 42 (6):1109-1120. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0491 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Stief CG, Karl A (2016) Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder. Int Braz J Urol 42 (6):1109-1120. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0491 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Einflussgröße	P-Wert	OR	95% KI
Geschlecht [m/w]	0,185	2,745	0,618 12,193
ECOG 1 vs. 0	<u>0,020</u>	0,336	0,134 0,842
ECOG 2 vs. 0	<u>0,047</u>	0,121	0,015 0,974
ICIQ-SF mild vs. moderat	0,394	1,76	0,48 6,449
ICIQ-SF mild vs. stark	0,382	0,504	0,109 2,342
Erfahrung des Operateurs [<100 vs. >100]	<u>0,021</u>	3,442	1,203 9,847
Nervschonende OP-Technik [j/n]	0,165	2,029	0,747 5,511
Bestrahlung [j/n]	0,999	0	0 .
Symptome [j/n]	0,109	0,458	0,176 1,192
Imperativer Harndrang [j/n]	0,259	0,486	0,139 1,702
Kontinenz tagsüber [j/n]	<u>0,032</u>	3,131	1,101 8,908
Tgl. Vorlagenverbrauch 2 vs. 0-1	0,817	0,859	0,238 3,105
Tgl. Vorlagenverbrauch >2 vs. 0-1	0,995	0,996	0,274 3,616

Tabelle 1: Ergebnisse der multivariaten Analyse (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Score, ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, rCx = Radikale Zystektomie).

3.1.2. Prospektive Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach radikaler Zystektomie

In einem weiteren Projekt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und kontinenter sowie inkontinenter Harnableitung prospektiv untersucht [21].

Insgesamt konnten 100 Patienten [n=50 Ileum Conduit (IC), n=50 orthotope Neoblase] in die Studie eingeschlossen werden. Die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfolgte präoperativ, 3 Monate nach Zystektomie sowie 12 Monate nach Zystektomie. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Unterdomänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienpopulation ist in Tabelle 2 dargestellt.

In der longitudinalen Analyse fanden wir unter anderem eine signifikante Abnahme im Bereich des physischen Funktions-Scores in beiden Patientenkollektiven [$p=0,016$ (IC), $p=0,001$ (ONB)]. Die Analyse der Symptom-Scores zeigte signifikant niedrigere Raten von präoperativer Appetitlosigkeit ($p=0,004$) und Fatigue ($p=0,004$) und niedrigere Raten an Übelkeit/Erbrechen ($p=0,022$) 12 Monate postoperativ in der ONB-Gruppe.

In der univariaten Analyse zeigte sich darüber hinaus eine signifikant höhere allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (sog. „Global Health Status“) sowohl präoperativ ($p=0,048$) als auch 3 Monate postoperativ ($p=0,019$) für Patienten, die einer kontinenter Harnableitung unterzogen wurden. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse kann in der Literaturangabe [22] auf Seite 1227 eingesehen werden.

Mittelwert (STABW) EORTC QLQ C30 Score								
	Ileum Conduit				Orthotope Neoblase			
	präop.	3 Monate	12 Monate	P-Wert	präop.	3 Monate	12 Monate	P-Wert
Symptom-Skala								
Dyspnoe	1,7 (0,9)	31,1 (32,7)	33,3 (35,9)	0,076	1,5 (0,7)	19,2 (28,2)	24,5 (33,1)	0,420
Schmerz	32,3 (35,1)	17,2 (20,3)	23,3 (28,8)	0,166	21,0 (26,0)	17,2 (27,2)	15,7 (23,2)	0,379
Fatigue	43,8 (28,6)	42,2 (24,8)	42,8 (33,3)	0,913	24,4 (25,4)	34,0 (22,9)	36,3 (29,8)	0,050
Schlaflosigkeit	32,0 (33,3)	32,2 (35,8)	33,3 (35,9)	0,707	28,0 (33,2)	27,3 (33,8)	30,4 (33,2)	0,734
Appetitlosigkeit	22,7 (30,4)	18,9 (25,8)	26,7 (31,7)	0,882	7,5 (18,3)	14,1 (26,4)	15,7 (27,5)	0,267
Übelkeit/Erbrechen	4,7 (15,8)	11,1 (22,9)	15,8 (25,1)	0,044	4,0 (12,4)	3,5 (9,5)	2,9 (7,4)	0,779
Verstopfung	16,0 (28,0)	16,7 (25,9)	6,7 (17,4)	0,554	5,3 (14,1)	12,1 (24,7)	14,7 (27,5)	0,156
Diarrhoe	7,3 (19,4)	21,1 (30,9)	28,3 (39,4)	0,197	6,0 (16,1)	18,2 (30,2)	14,7 (27,4)	0,012
Finanzielle Schwierigkeiten	17,4 (30,7)	17,9 (30,7)	12,3 (27,7)	0,311	16,3 (29,8)	16,7 (24,8)	16,2 (29,0)	0,682
Funktions-Skala								
Physisch	72,4 (18,8)	62,4 (22,1)	56,3 (27,5)	0,016	86,8 (19,6)	77,8 (18,5)	74,5 (29,9)	0,001
Rollenfunktion	61,2 (32,9)	49,4 (29,2)	50,0 (34,2)	0,225	76,3 (31,1)	64,1 (29,5)	64,7 (32,2)	0,023
Kognitiv	82,0 (25,4)	85,0 (22,0)	84,2 (23,9)	0,717	87,7 (19,9)	78,8 (26,4)	75,5 (29,1)	0,076
Emotional	56,5 (27,7)	74,2 (23,8)	70,0 (27,6)	0,717	63,8 (30,4)	72,7 (25,1)	72,3 (25,4)	0,122
Sozial	67,3 (32,1)	62,1 (30,2)	65,0 (31,9)	0,828	79,0 (25,8)	72,2 (31,1)	67,2 (35,9)	0,486
Global Health Status	53,9 (25,2)	53,7 (21,8)	53,8 (22,0)	0,416	64,0 (20,0)	66,4 (20,7)	63,0 (28,7)	0,871

Tabelle 2: Vergleich der EORTC QLQ-C30 Scores präoperativ (präop.), sowie 3 Monate und 12 Monate nach radikaler Zystektomie und Harnableitung mittels ortotoper Neoblase oder Ileum Conduit (STABW = Standardabweichung).

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grabbert M, Jokisch F, Schneivoigt BS et al. (2016) Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications. World J Urol. doi:10.1007/s00345-016-1992-2 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

In der multivariaten Analyse konnte der unabhängige Einfluss der orthotopen Harnableitung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 3 Monaten ($p=0,021$, OR 3,90, 95% KI 1,22 – 12,43), nicht jedoch nach 12 Monaten ($p=0,803$, OR 1,15, 95% KI 0,38 – 3,50) gezeigt werden (Tabelle 3). Für Patienten mit orthotoper Harnableitung konnte zudem ein signifikanter Einfluss der (Belastungs-)Harninkontinenz sowohl nach 3 Monaten ($p=0,018$, OR 0,76, 95% KI 0,60 – 0,95) als auch nach 12 Monaten ($p=0,002$, OR 0,75, 95% KI 0,62 – 0,90) nachgewiesen werden (Tabelle 4).

	3 Monate			12 Monate		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Weibliches Geschlecht	1,10	0,27 – 4,45	0,894	0,73	0,21 – 2,62	0,634
ONB vs. IC	3,90	1,22 – 12,43	0,021	1,15	0,38 – 3,50	0,803
Symptome	0,29	0,09 – 0,90	0,032	0,53	0,18 – 1,58	0,253
Re-Intervention	0,42	0,11 – 1,53	0,187	0,54	0,16 – 1,85	0,328
ECOG >0	0,29	0,08 – 1,07	0,063	0,20	0,06 – 0,67	0,009

Tabelle 3. Multivariate Analyse für verschiedene prädiktive Faktoren der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, basierend auf dem EORTC-QLQ-C30 Global Health Status 3 Monate sowie 12 Monate nach radikaler Zystektomie und Harnableitung mittels Ileum Conduit (IC) oder orthotoper Neoblase (ONB) (KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio).

	3 Monate			12 Monate		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Weibliches Geschlecht	0,48	0,04 – 6,22	0,576	0,53	0,05 – 5,88	0,604
ICIQ-SF	0,76	0,60 – 0,95	0,018	0,75	0,62 – 0,90	0,002
Symptome	1,33	0,14 – 12,90	0,803	0,10	0,02 – 0,62	0,013
Re-Intervention	0,49	0,07 – 3,54	0,476	2,13	0,23 – 20,01	0,508
ECOG >0	0,02	0,001 – 0,44	0,014	0,24	0,04 – 1,34	0,104

Tabelle 4. Multivariate Subgruppenanalyse der Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung mittels orthotoper Neoblase (KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio).

3.1.3. Objektive Messung funktioneller Ergebnisse nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung

Die bisher beschriebenen Arbeiten zeigten einen signifikanten Einfluss der postoperativen Harninkontinenz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nach radikaler Zystektomie und orthotoper Harnableitung. In einem weiteren Projekt wurde aus diesem Grund die Inzidenz von Kontinenz-assoziierten Komplikationen nach orthotoper Neoblase dezidiert evaluiert [23]. Hierbei wurden Fragebögen an 188 Patienten versandt und die postoperative Kontinenz nach einem medianen Follow-Up von 61 Monaten evaluiert. Für die Objektivierung der Kontinenz wurde erstmalig in diesem Setting ein standardisierter Vorlagentest (sog. „Pad-Test“) beschrieben, bei dem der tägliche Urinverlust in Gramm gemessen wurde. Hierbei zeigte sich im Tagesverlauf im standardisierten Pad-Test ein medianer Urinverlust von 8,0g (0-2400g). Nachts zeigte sich ein medianer Urinverlust 28,5g (0-1220g). Kontinenz wurde als Urinverlust von weniger als 10g sowie fehlendem Vorlagenverbrauch definiert.

Die funktionellen Ergebnisse der Studienkohorte sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zusammenfassend zeigte sich eine Tageskontinenzrate von 54,3% sowie eine Nachtkontinenzrate von 36,3%.

In der univariaten Analyse wurden die Kontinenzraten tagsüber und nachts abhängig zahlreicher hypothetisch prädiktiver Faktoren untersucht (Tabelle 6).

Subjektiver Urinverlust...		
...niemals [n (%)]	14 (9,3)	
...vor dem Erreichen der Toilette [n (%)]	8 (5,3)	
...bei Husten oder Niesen [n (%)]	33 (22,0)	
...während des Schlafens [n (%)]	122 (81,3)	
...während körperlicher Aktivität [n (%)]	45 (30,0)	
...ohne offensichtlichen Grund [n (%)]	24 (16,0)	
...dauerhaft [n (%)]	20 (13,3)	
Beckenbodentraining durchgeführt...		
...jederzeit [n (%)]	132 (89,2)	
...während der letzten 6 Monate [n (%)]	73 (59,8)	
...aktuell [n (%)]	53 (56,1)	
Blasenkapazität		
<200ml [n (%)]	24 (16,7)	
>400ml [n (%)]	38 (26,4)	
Erhaltener subjektiver Harndrang		
ja [n (%)]	119 (82,6)	
nein [n (%)]	25 (17,4)	
Hilfsmittels		
<i>Selbstkatheterismus</i> [n (%)]	8 (4,2)	
<i>Kondomurinal</i> [n (%)]	24 (12,8)	
Tageskontinenz		
<i>Vorlagenverbrauch</i> [MW \pm STABW (min - max)]	1,3 \pm 1,7 (0 - 9)	
<i>Pad-Test</i> [g; MW \pm STABW (min - max)]	51,1 \pm 266,5 (0 - 2400)	
<i>Vollständige Kontinenz</i> [0g im Pad-Test; n (%)]	31 (22,5)	
<i>Hyperkontinenz</i> [n (%)]	10 (5,3)	
Kontinenzrate [n (%)]	68 (49,3)	
Nächtliche Kontinenz		
<i>Vorlagenverbrauch</i> [MW \pm STABW (min - max)]	1,4 \pm 0,9 (0 - 4)	
<i>Pad-Test</i> [g; MW \pm STABW (min - max)]	144,9 \pm 224,0 (0 - 1220)	
<i>Vollständige nächtliche Kontinenz</i> [0g im Pad- Test; n (%)]	21 (15,2)	
Kontinenzrate [n (%)]	47 (34,1)	
ICIQ-SF Score		
	<i>MW \pmSD</i>	10,1 \pm 5,4 (0 - 21)
<i>Keine oder milde Inkontinenz</i> [ICIQ-SF Score <6; n (%)]	34 (20,4)	
<i>Moderate Inkontinenz</i> [ICIQ-SF Score 6-10; n (%)]	54 (32,3)	
<i>Starke Inkontinenz</i> [ICIQ-SF Score >10; n (%)]	79 (47,3)	

Tabelle 5: Funktionelle Ergebnisse von 188 Patienten nach einem medianen Follow-Up von 61 Monaten (ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire short-form, MW = Mittelwert, STABW = Standardabweichung).

	Kontinenz tagsüber		Kontinenz nachts	
	[%]	P-Wert	[%]	P-Wert
Patienten-bezogene Prädiktoren				
<i>Geschlecht [männlich vs. weiblich]</i>	50,0 vs. 42,9	0,779	34,7 vs. 28,6	0,772
<i>Raucher [ja vs. nein]</i>	49,3 vs. 55,9	0,482	34,3 vs. 34,5	1,000
<i>Alkoholkonsum [ja vs. nein]</i>	52,1 vs. 55,6	0,718	32,4 vs. 40,4	0,450
<i>Herzinsuffizienz [ja vs. nein]</i>	33,3 vs. 54,3	0,250	0,0 vs. 35,6	1,000
<i>Koronare Herzerkrankung [ja vs. nein]</i>	25,3 vs. 62,2	<0,001	5,6 vs. 40,8	0,003
<i>Periphere arterielle Erkrankung [ja vs. nein]</i>	25,0 vs. 55,2	0,330	0,0 vs. 37,6	0,157
<i>Periphere venöse Erkrankung [ja vs. nein]</i>	50,0 vs. 54,3	1,000	0,0 vs. 36,5	1,000
<i>Arterieller Hypertonus [ja vs. nein]</i>	48,1 vs. 62,7	0,120	26,6 vs. 49,2	0,008
<i>Darm-OP in der Vorgeschichte [ja vs. nein]</i>	55,6 vs. 50,0	0,584	33,3 vs. 36,0	0,848
<i>ECOG-Status [0 vs. andere]</i>	66,2 vs. 28,8	<0,001	42,0 vs. 22,6	0,026
<i>Follow-Up innerhalb 12 Monate [ja vs. nein]</i>	27,4 vs. 52,2	0,208	27,3 vs. 34,6	0,749
Operations-bezogene Prädiktoren				
<i>Nervschonender Eingriff [ja vs. nein]</i>	48,7 vs. 50,0	1,000	31,1 vs. 37,7	0,472
<i>Erfahrung des Operateurs [>100 vs. <100]</i>	48,0 vs. 52,2	0,700	31,7 vs. 44,4	0,112
<i>Intraoperativer Blutverlust [<500ml vs. ≥500ml]</i>	53,1 vs. 43,9	0,304	30,0 vs. 39,7	0,277
<i>Operationsdauer [<223min vs. ≥223min]</i>	54,2 vs. 47,8	0,484	37,7 vs. 36,4	1,000
Funktionelle Prädiktoren				
<i>Blasenkapazität >400ml [ja vs. nein]</i>	47,2 vs. 50,0	0,847	44,1 vs. 30,8	0,211
<i>Blasenkapazität <200ml [ja vs. nein]</i>	30,0 vs. 52,2	0,082	5,3 vs. 38,7	0,090
<i>Erhaltener subjektiver Harndrang [ja vs. nein]</i>	57,5 vs. 9,1	<0,001	39,6 vs. 13,0	0,016
<i>Beckenbodentraining durchgeführt [ja vs. nein]</i>	48,3 vs. 62,3	0,426	35,5 vs. 26,7	0,577
<i>Beckenbodentraining >6mo [ja vs. nein]</i>	55,4 vs. 39,1	0,123	36,6 vs. 32,5	0,685
<i>Tagsüber kontinent [ja vs. nein]</i>	-	-	57,6 vs. 10,9	<0,001

Tabelle 6: Univariate Analyse Patienten-bezogener, Operations-bezogener sowie funktioneller Prädiktoren für Tages- und Nachtkontinenz nach radikaler Zystektomie und konsekutiver orthotoper Harnableitung.

In der multivariaten Analyse konnte ein guter ECOG Performance-Status ($p=0,001$, OR 4,336), 95% KI 1,832-10,262) und ein erhaltenes, subjektives Restgefühl für die Blasenfüllung sowie subjektiv erhaltenen Harndrang ($p=0,001$, OR 15,581, 95% KI 2,873-84,492) als signifikante, unabhängige Einflussgrößen auf den postoperativen Kontinenzerfolg bestätigt werden. Patienten mit einer präoperativen kardiovaskulären Erkrankung hatten signifikant schlechtere Kontinenzraten ($p=0,041$, OR 0,325, 95% KI 0,111-0,955). Kein signifikanter Einfluss zeigte sich für das präoperative Patientenalter ($p=0,508$, OR 0,981, 95% KI 0,930-1,045; Tabelle 7).

Prädiktor	SE	P-Wert	OR	95% KI
Alter	0,423	0,121	0,519	0,227 – 1,188
Koronare Herzerkrankung	1,082	0,002	0,036	0,004 – 0,299
Erhaltener Harndrang	0,636	0,003	6,462	1,858 – 22,474
ECOG 0	0,422	0,010	2,987	1,305 – 6,836

Tabelle 7: Multivariate Analyse der Prädiktoren, die in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse gezeigt hatten (KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, SE = Standardfehler).

Basierend auf den signifikanten Einflussgrößen der multivariaten Analyse wurde ein prädiktiver Score entwickelt, bei dem den Patienten abhängig von den vorhandenen Risikofaktoren einen Score von 0 bis 3 verliehen wurde. In der ROC-Analyse zeigte sich eine „area under the curve“ von 0,784 ($p<0,001$, 95% KI 0,706-0,861). Die Kontinenzrate lag bei 78,0%, wenn kein Risikofaktor vorlag, 38,0% für einen Risikofaktor und 13,6% falls zwei Risikofaktoren vorlagen.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grimm J, Grabbert M, Jokisch F et al. (2017) Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort. *J Urol* 197 (1):210-215. doi:10.1016/j.juro.2016.08.004 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Zusammenfassend zeigen die oben beschriebenen Arbeiten einen signifikanten Einfluss der postoperativen Kontinenz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Zystektomie. Bis zu 3 Monate postoperativ scheint die Lebensqualität bei Patienten mit orthotoper Harnableitung signifikant höher als bei inkontinenter Harnableitung mittels Ileum-Conduit zu sein, dieser Unterschied reduziert sich jedoch über den weiteren Zeitverlauf. In einer Pilotstudie wandten wir zusätzlich objektive Kriterien bei der Messung der postoperativen Kontinenz nach orthotoper Harnableitung an, und beobachteten hierbei niedrigere Kontinenzraten als bisher in der Literatur beschrieben [24,25].

3.2. Funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie

Im Rahmen des Habilitationsprojektes wurde zudem die Frage nach dem Einfluss der perioperativen Patientenaufklärung auf die Lebensqualität bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom nach Durchführung einer radikalen Prostatektomie untersucht [26]. Der Fokus wurde hierbei auf Niedrigrisiko-Patienten gelegt, da diese eine evidenzbasierte Wahlmöglichkeit zwischen Operation, perkutaner Strahlentherapie, Brachytherapie und aktiver Überwachung haben [27]. Es wurden insgesamt 266 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Das mediane Follow-Up betrug 94 Monate, die generelle Zufriedenheitsrate betrug 75,1%. 69,5% der Patienten waren kontinent und benötigten keine Einlagen. 67,1% fühlten sich sehr gut über das Risiko der postoperativen Inkontinenz informiert, 11,7% fühlten sich unzureichend aufgeklärt. 59,6% der Patienten fühlten sich bezüglich einer möglichen postoperativen erektilen Dysfunktion sehr gut informiert, 13,0% fühlten sich nur unzureichend informiert. In der univariaten Analyse führte eine unzureichende perioperative Patienteninformation bezüglich Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion zu signifikant verminderten Zufriedenheitsraten (40,7%, 33,3%; $p<0,001$).

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Sommer A, Herlemann A, Stief CG et al. (2017) Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol.* doi:10.1007/s00345-016-1998-9 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

In der multivariaten Analyse konnte eine unzureichende Aufklärung bezüglich postoperativer erektiler Dysfunktion ($p=0,008$, OR 0,190, 95% KI 0,055-0,652) sowie die postoperative Erektionsfähigkeit basierend auf dem validierten IIEF-5 Fragebogen ($p=0,013$, OR 3,061, 95% KI 1,013-3,111) als unabhängige Prädiktoren der Patientenzufriedenheit bestätigt werden (Tabelle 8).

Prädiktor	SE	P-Wert	OR	95% KI
Mangelhafte perioperative Aufklärung (SUI)	0,630	0,374	0,489	0,101 – 2,366
Mangelhafte perioperative Aufklärung (ED)	0,804	0,008	0,190	0,055 – 0,652
Täglicher Vorlagenverbrauch	0,152	0,428	0,887	0,658 – 1,194
IIEF5 Score	0,024	0,013	3,061	1,013 – 3,111

Tabelle 8. Multivariate Analyse vordefinierter Prädiktoren für die Langzeitzufriedenheitsraten von Patienten mit Niedigrisiko-Prostatakarzinom (ED = Erektil Dysfunktion, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, SE = Standardfehler, SUI = Belastungssinkinenz).

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass in der vorgestellten Studie die Bedeutung der perioperativen Patientenaufklärung über mögliche funktionelle Komplikationen auf die postoperative Lebensqualität hervorgehoben wurde.

3.3. Therapie der männlichen Belastungskontinenz

Eine postoperative Belastungskontinenz ist die häufigste funktionelle Einschränkung nach radikaler Prostatektomie sowie radikaler Zystektomie mit orthotoper Harnableitung. In dem vorliegenden Habilitationsprojekt soll aus diesem Grund ein besonderes Gewicht auf die operative Therapie der männlichen Belastungskontinenz gelegt werden. Nach Versagen der konservativen Therapie, in der Regel bestehend aus Beckenbodentherapie unter Anleitung von spezialisierten Physiotherapeuten oder off-label Anwendung des Serotonin-Noradrenalin-Antagonisten Duloxetin, wird laut aktuellen Leitlinien ein operativer Therapieversuch empfohlen [28].

3.3.1. Langzeitergebnisse nach Implantation einer retrourethralen, transobturatorischen Suspensionsschlinge (AdVanceXP®)

Bei leichtgradiger Harninkontinenz kann die Anlage einer retrourethralen, transobturatorischen Mesh-Schlinge [AdVanceXP® (Boston Scientific, USA)], welche über eine Reposition des externen Sphinkterapparates und konsekutiver Verlängerung der funktionellen Harnröhre wirkt, erwogen werden. Das Vorgängermodell, die AdVance®-Schlinge, wird nach wie vor in Nordamerika eingesetzt. Die AdVanceXP®-Schlinge wurde mit verlängerten Schlingenarmen, Häkchen im Bereich der Schlingenarmen und neuartig geformten Tunnelierern ausgestattet, um eine bessere Adaption an das männliche Becken zu gewährleisten und die Gefahr eines Verrutschens der Schlinge im frühen postoperativen Verlauf zu minimieren.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Bauer RM, Homberg R, Gebhartl P, Klehr B, Rehder P, May F et al. (2014) The AdVanceXP male sling: Results of a prospective multicenter study. J Urol 191 (4):e342 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Die Effektivität der AdVanceXP®-Schlinge wurde im Rahmen des Habilitationsprojekts an zwei unabhängigen Patientenkollektiven prospektiv untersucht. In einem prospektiv-mozentrischen Studienkollektiv bestehend aus 41 Patienten konnte gezeigt werden, dass nach einem mittleren Follow-Up von 33,1 Monaten von 56,1% der Patienten keine Vorlagen oder lediglich eine trockene Sicherheitsvorlage benötigt wurden [29]. 17,1% benötigten eine Vorlage pro Tag, weitere 17,1% benötigten zwei Vorlagen pro Tag. Der mittlere Vorlagenverbrauch lag bei 0,6 Vorlagen pro Tag. Im standardisierten 24-Stunden Pad-Test lag der mittlere Urinverlust bei 14g pro Tag. Patienten, die maximal eine Sicherheitsvorlage pro Tag benötigten und einen Urinverlust von maximal 8g im Pad-Test aufwiesen wurden als „geheilt“ klassifiziert. Es zeigte sich eine Heilungsrate von 46,3%, eine Verbesserung der

Inkontinenzsymptomatik trat bei weiteren 29,3% der Patienten auf. Die Lebensqualität, gemessen anhand des validierten IQOL-Fragebogens, war nach dem mittleren Follow-Up von annähernd drei Jahren signifikant erhöht ($p<0,001$). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität änderte sich nicht signifikant zwischen dem ersten und dem dritten Jahr des Follow-Up Zeitraums ($p=0,500$). Veränderungen der Effektivität der AdVanceXP®-Schlinge sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Variable	Baseline	Follow-Up 1 Jahr	Follow-Up 3 Jahre	P-Wert*
Tgl. Vorlagenverbrauch [MW ± STABW (Median)]	$4,0 \pm 2,1$ (3,0)	$0,8 \pm 1,0$ (0,5)	$0,6 \pm 0,8$ (0,5)	1
24h Vorlagentest [g; MW ± STABW (Median)]	n.a.	$28,9 \pm 70,7$ (8,0, 0,0 – 316,0)	$14,1 \pm 37,5$ (4,0, 0,0 – 214,0)	0,1065
ICIQ Score [MW ± STABW (Median)]	$15,9 \pm 3,5$ (16,0, 10,0 – 21,0)	$5,2 \pm 4,6$ (4,5, 0,0 – 19,0)	$5,0 \pm 4,0$ (5,0, 0,0 – 13,0)	0,5
IQOL Score [MW ± STABW (Median)]	$45,6 \pm 16,1$ (43,8, 21,6 – 81,8)	$86,8 \pm 17,4$ (90,9, 17,0 – 100,0)	$89,2 \pm 12,0$ (92,0, 40,9 – 100,0)	0,7749

*1 Jahr vs. 3 Jahre

Tabelle 9. Veränderungen in der Effektivität der AdVanceXP® transobturatorischen Schlinge über einen Zeitraum von 3 Jahren (ICIQ = International Consultation on Incontinence Questionnaire, IQOL = International Quality of Life Score, MW = Mittelwert, STABW = Standardabweichung).

Zusätzlich wurde der Einfluss einer präoperativen Bestrahlung im Bereich des kleinen Beckens untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse des 24h-Vorlagentests [$7,0 \pm 4,4$ g für Patienten nach Bestrahlung vs. $33,4 \pm 77,0$ g für Patienten ohne Strahlentherapie ($p=0,375$)] sowie auf den täglichen Vorlagenverbrauch [$0,6 \pm 0,5$ vs. $0,7 \pm 0,8$ ($p = 0,822$)].

In einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse nach AdVanceXP®-Einlage prospektiv in einem multizentrischen Setting untersucht [30]. Das 3-Monats-Follow-Up wurde von 114 Patienten abgeschlossen. Hier konnte eine Kontinenzrate (definiert als maximal 5g Urinverlust im 24-Stunden Pad-Test) von 64,9% beobachtet werden. Der mittlere Urinverlust im Pad-Test sank von 272g präoperativ auf 35g ($p<0,001$). Nach 24 Monaten betrug die Kontinenzrate 68,8%, nach 36 Monaten 66,0%. Der mittlere Urinverlust belief sich zu diesem Zeitpunkt auf 19,1g bzw. 21,8g ($p<0,001$). Es trat keine Verschlechterung der Kontinenzleistung über den Beobachtungszeitraum auf.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Bauer RM, Grabbert MT, Klehr B, Gebhartl P, Gozzi C, Homberg R et al. (2017) 36-month data for the AdVance XP(R) male sling: results of a prospective multicentre study. *BJU Int* 119 (4):626-630. doi:10.1111/bju.13704 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels validiertem IQOL-Fragebogen evaluiert und zeigte eine signifikante Verbesserung an allen Follow-Up-Zeitpunkten ($p<0,001$). Als weitere patientenbezogene Outcome-Parameter wurden die sexuelle Funktionsfähigkeit mittels standardisiertem IIEF-5-Fragebogen sowie Symptome des unteren Harntraktes mittels standardisiertem IPSS-Fragebogen evaluiert. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede über den Zeitverlauf (Tabelle 10).

Zeitpunkt	IPSS	IIEF-5
Baseline [MW (Wertebereich)]	5,6 (0-25)	7,9 (0-32)
Veränderung im Beobachtungszeitraum (P-Wert)		
3 Monate	-0,84 (0,099)	-0,71 (0,209)
6 Monate	-0,26 (0,683)	-0,89 (0,335)
12 Monate	+0,17 (0,897)	-0,55 (0,928)
24 Monate	-0,94 (0,699)	-1,12 (0,130)
36 Monate	+1,25 (0,135)	+0,06 (0,322)

Tabelle 10. Veränderungen von sexueller Funktionsfähigkeit (IIEF-5) und Symptomen des unteren Harntraktes (IPSS) über den Beobachtungszeitraum der Studie (IIEF-5 = International Index on Erectile Function, IPSS = International Prostate Symptoms Severity Score, MW = Mittelwert).

In der univariaten Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss von Patientenalter ($R=0,004$, $p>0,05$), Body-Mass-Index ($R=0,132$, $p>0,05$) auf die Ergebnisse des präoperativen Pad-Tests. Es konnten keine intraoperativen sowie Langzeitkomplikationen sowie keine Explantationen der Schlingen beobachtet werden.

Die beiden vorgestellten Studien fokussierten sich auf die Langzeitergebnisse der retrourethralen, transobturatorischen Suspensionsschlingen zur Behandlung einer Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie. Um diese Ergebnisse besser in Relation setzen zu können, wurde in dem vorliegenden Habilitationsprojekt eine weitere Studie durchgeführt, die die Langzeitergebnisse der o.g. Suspensionsschlinge bei Patienten nach transurethraler Resektion der Prostata aufgrund einer gutartigen Vergrößerung (benigne Hyperplasie) evaluierte [31].

Hierbei wurden 18 konsekutive Patienten, die zwischen 2007 und 2013 einer AdVance®- (n=14) oder AdVanceXP®-Implantation (n=4) unterzogen wurden, eingeschlossen. Die Kontinenzraten wurden mittels Vorlagenverbrauch, 24h-Pad-Test und validierten Fragebögen (ICIQ-SF) retrospektiv evaluiert. Ein täglicher Urinverlust von maximal 5g wurde als „kontinent“ definiert. Die Lebensqualität wurde anhand des validierten IQOL-Fragebogens analysiert. Nach einem medianen Follow-Up von 70 Monaten zeigte sich ein mittlerer Vorlagenverbrauch von $1,8 \pm 2,1$ (p=0,015 vs. präoperativ) pro Tag. Die subjektive Lebensqualität basierend auf dem IQOL-Fragebogen verbesserte sich ebenfalls signifikant ($66,4 \pm 31,6$; p=0,050). Die funktionellen Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

In der univariaten Analyse zeigten sich signifikant verbesserte funktionelle Ergebnisse für Patienten, die präoperativ maximal vier Vorlagen täglich benötigen (p=0,041) sowie für Patienten, die zum Operationszeitpunkt maximal 71 Jahre alt waren (p=0,041).

Tgl. Vorlagenverbrauch [MW ± STABW (Median)]	$1,8 \pm 2,1$ (1,0)
Tgl. Vorlagenverbrauch [n (%)]	
0 oder 1 Sicherheitsvorlage	7 (46,7)
2	1 (6,7)
3	2 (13,3)
>3	3 (20,0)
50% Reduktion des Vorlagenverbrauchs [n (%)]	
Nein	5 (33,3)
Ja	6 (40,0)
Fehlende präoperative Daten	2 (13,3)
24hr Pad-Test [g; MW ± STABW (Median)]	$31,2 \pm 64,5$ (0,0)
Behandlungsergebnis [n (%)]	
Kontinent	7 (46,7)
Gebessert	2 (13,3)
Keine Verbesserung (inkl. 2 Patienten nach AUS-Implantation)	6 (40,0)
ICIQ-SF Score [MW ± STABW (Median)]	$9,5 \pm 6,6$ (8,0)
IQOL Score [MW ± STABW (Median)]	$66,4 \pm 31,6$ (72,7)
PGI Score [MW ± STABW (Median)]	$2,2 \pm 1,6$ (2,0)
VAS Perineal [MW ± STABW (Median)]	$0,4 \pm 0,7$ (0,0)
VAS Inguinal [MW ± STABW (Median)]	$0,2 \pm 0,6$ (0,0)

Tabelle 11. Funktionelle Ergebnisse nach AdVance®- und AdVanceXP®-Schlingenimplantation nach einem medianen Follow-Up von 70 Monaten (ICIQ = International Consultation on Incontinence Questionnaire, IQOL = International Quality of Life Score, MW = Mittelwert, PGI = Patients Global Impression of Improvement Score, STABW = Standardabweichung, VAS = Visuelle Analogskala).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dem vorliegenden Habilitationsprojekt die ersten Daten zu Langzeitergebnissen der retrourethralen, transobturatorischen Suspensionsschlinge zur Behandlung der männlichen Belastungskontinenz nach radikaler Prostatektomie präsentiert werden. Die vorgestellten Ergebnisse sind hierbei deutlich besser als bei der Behandlung von Patienten mit einer Belastungskontinenz sonstiger Genese, beispielsweise nach einer transurethralen Resektion aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie.

3.3.2. Prognostische Marker für Therapieversagen nach Implantation eines artifiziellen Harnblasensphinkters (AMS 800®)

Bei mittel- bis hochgradiger Belastungsinkontinenz wird nach einem konservativen Therapieversuch die Implantation eines artifiziellen Harnröhrenschließmuskels empfohlen [11]. Der von perineal implantierte Single-Cuff AMS 800® (Boston Scientific, USA) gilt aufgrund der langjährigen Erfahrung sowie größten Evidenz in der Literatur als Goldstandard [19]. Operationstechnisch kann darüber hinaus ein penoskrotaler Zugang oder ein Doppelcuff-System gewählt werden, die Vergleichbarkeit der aktuellen Datenlage ist somit deutlich erschwert [32]. Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurden zunächst Risikofaktoren für das Versagen einer Therapie mittels AMS 800® untersucht [33]. Hierfür wurden die peri- und postoperativen Ergebnisse von 84 konsekutiven Patienten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 39,7 Monaten retrospektiv untersucht. In der univariaten Analyse zeigten sich erhöhte Harnröhrenarrosions- (6% vs. 30%; p=0,002) sowie Explantationsraten (15% vs. 34%; p=0,047) bei Patienten, die präoperativ antikoaguliert werden mussten. Patienten, die eine Bestrahlung des kleinen Beckens in der Vorgeschichte aufwiesen, hatten in der univariaten Analyse signifikant erhöhte Infektionsraten (0% vs. 10%; p=0,018). Eine Implantation über einen penoskrotalen anstatt des konventionellen perinealen Zugangsweg führte zu signifikant erhöhten Arrosionsraten (0% vs. 21%; p=0,01). Der Einsatz eines Doppelcuff-Systems führte zu signifikant erhöhten Explantationsraten (58% vs. 24%; p=0,014), des vollständigen Systems. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Kurven stratifiziert hinsichtlich antikoagulierten und nicht-antikoagulierten sowie hinsichtlich des operativen Zugangswegs kann unter der Literaturangabe [33] auf Seite 599 eingesehen werden.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Stief CG, Pavlicek M, Bauer RM (2016) Risk factors for artificial urinary sphincter failure. World J Urol 34 (4):595-602. doi:10.1007/s00345-015-1662-9 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

In der multivariaten Analyse konnten sowohl präoperative Antikoagulation ($p=0,041$, OR 3,3, 95% KI 1,1 -10,4) als auch der Einsatz des Doppelcuff-Systems ($p=0,043$, OR 4,6, 95% KI 1,0 - 20,4) als unabhängige Risikofaktoren für das Versagen des AMS 800® bestätigt werden.

3.3.3. Perioperative Komplikations- und Revisionsraten nach Implantation eines artifiziellen Harnröhrenspinkters (AMS 800®)

In der dargestellten Arbeit handelt es sich lediglich um eine monozentrische, retrospektive Analyse. Um in weiteren Studien eine bessere Vergleichbarkeit sowie Reproduzierbarkeit der Datenlage zu gewährleisten, wurde im Rahmen des Habilitationsprojekts die aktuell weltweit größte multizentrische Datenbank, bestehend aus 16 internationalen Kontinenzchirurgie-Referenzzentren, angelegt. Das Projekt wurde „Debates on Male Incontinence (DOMINO)“ getauft. Die teilnehmenden Zentren willigten hierfür ein, nach Erhalt eines entsprechenden Ethikvotums, die prä- und perioperativen Daten von allen männlichen Patienten, die sich zwischen 2010 und 2012 einer Harninkontinenzoperation unterzogen, preiszugeben. Um eine externe Validierung zu ermöglichen, wurden die Studienzentren von den Studienleitern persönlich besucht und somit eine unverfälschte, konsistente Datenerhebung gewährleistet. Nach der retrospektiven Zusammenfassung der prä- und perioperativen Daten wurde anhand von validierten Fragebögen ein Follow-Up erhoben. Insgesamt konnten mehr als 1000 Patienten eingeschlossen werden.

In einem ersten Projekt wurde der Einfluss von perioperativen Komplikationen auf die 6-Monats-Explantationsraten nach primärer Implantation eines AMS 800® untersucht [34]. Hierbei wurde zwischen dem konventionellen perinealen Single-Cuff AMS 800®, dem penoskrotalen Single-Cuff AMS 800® sowie dem perinealen Doppelcuff AMS 800® stratifiziert. Insgesamt wurden 477 Patienten eingeschlossen (159 perinealer Single-Cuff, 101 penoskrotaler Single-Cuff, 217 Doppelcuff). Die postoperative Infektionsrate war am Höchsten nach Doppelcuff-Implantation (14,3%; $p=0,02$). Nach 6 Monaten betrugen die Explantationsraten 6,3% (perinealer Single-Cuff), 9,9% (penoskrotaler Single-Cuff) sowie 6,0% (Doppelcuff). Die in Abb. 1 einsehbaren Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten ebenfalls ein

signifikant verkürztes Überleben des Implantats nach penoskrotaler Implantation. In der multivariaten Analyse konnte der penoskrotale Zugangsweg als unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Implantatsüberleben bestätigt werden ($p=0,004$, OR 0,36, 95% KI 0,045-0,146, s. Abbildung 1).

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Husch T, Thomsen F, Kronlachner D, Obaje A, Anding R et al. (2016) Complications and Short-Term Explantation Rate Following Artificial Urinary Sphincter Implantation: Results from a Large Middle European Multi-Institutional Case Series. *Urol Int* 97 (2):205-211. doi:10.1159/000446351 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

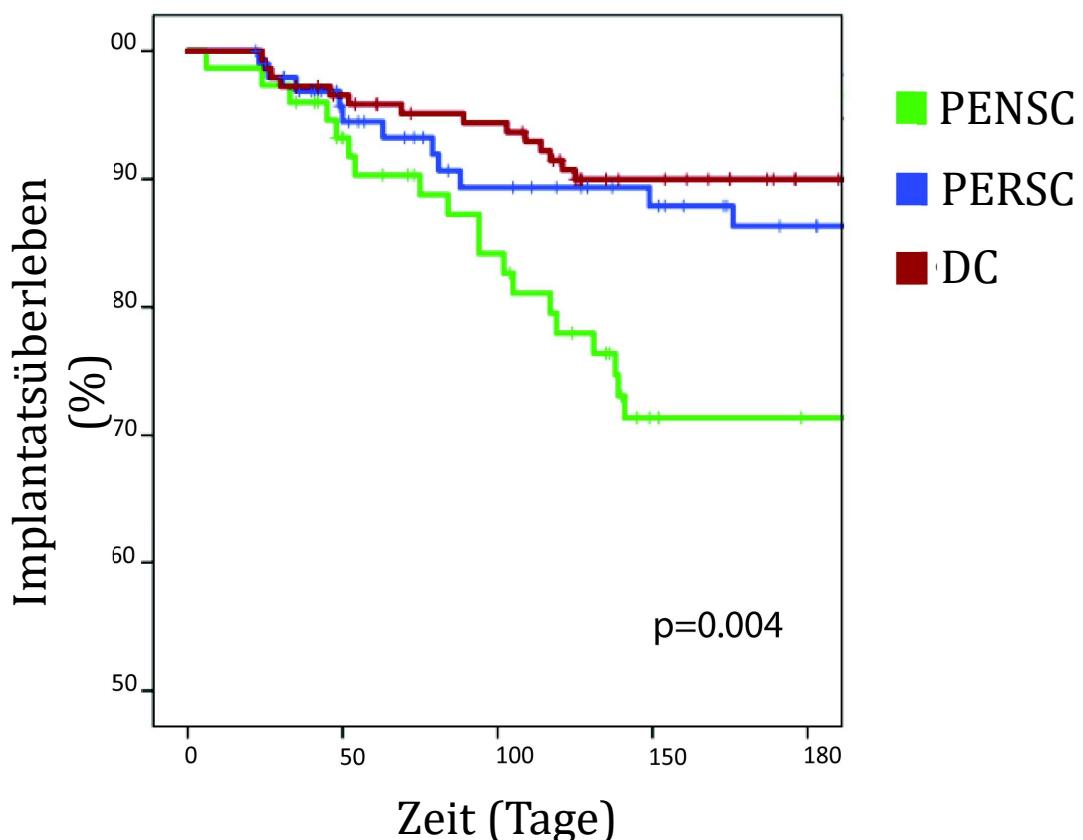


Abbildung 1: Implantatsüberleben nach Implantation eines perinealen Single-Cuff (PERSC), penoskrotalen Single-Cuff (PENS) oder perinealen Doppelcuff (DC) artifiziellen Sphinkters.

3.3.4. Funktionelle Ergebnisse und Komplikationen nach Implantation eines ZSI 375® artifiziellen Harnröhrensphinkters

Aufgrund der hohen Anzahl der partizipierenden Zentren konnten anhand der DOMINO-Datenbank auch Ergebnisse von Konkurrenzprodukten des AMS 800®, die allgemeinhin nur äußerst selten eingesetzt werden, analysiert werden. Der ZSI 375® (Zephyr Surgical Implants, Schweiz) ist ein Einzelkomponentensystem, wobei der Füllungszustand des Cuffs über einen skrotalen Port, welcher mit einer Nadel punktiert wird, geändert werden kann. In einer Fallserie von 13 Patienten zeigte sich nach einem medianen Follow-Up von 13,5 Monaten eine Explantationsrate von 60,5% bei einer mittleren Überlebensdauer des Implantats von 279 Tagen [35]. Der durchschnittliche tägliche Vorlagenverbrauch sank von $5,8 \pm 1,5$

auf $2,4 \pm 2,1$ Vorlagen pro Tag ($p=0,066$). Ein Patient (7,7%) benötigte keine Vorlagen mehr und wurde als kontinent klassifiziert. Eine soziale Kontinenz (maximal eine Vorlage pro Tag) wurde von 15,4% der Patienten erreicht.

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Husch T, Thomsen F, Kronlachner D, Pottek T, Obaje A et al. (2016) Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned. World J Urol 34 (10):1457-1463.
doi:10.1007/s00345-016-1787-5 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

Die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Komplikationen sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Insgesamt konnten drei Clavien II Komplikationen (23,1%), eine Clavien IIIa (7,7%) sowie sieben Clavien IIIb Komplikationen (53,8%) beobachtet werden. Die im Rahmen der Beobachtungsperiode aufgetretenen Komplikationen, unter anderem die vergleichsweise hohe Anzahl an mechanischen Gerätedefekten, führten im Verlauf zu einer Neuauflage des

ZSI 375® durch den Hersteller, die insbesondere die Verbindungsstücke zwischen Pumpe und Cuff sowie den Aktivierungsknopf auf dem Skrotalport beinhalteten.

Intraoperative Komplikationen [n (%)]	0 (0)	
Postoperative Blutung [n (%)]	0 (0)	
Wundheilungsstörung [n (%)]	0 (0)	
Akuter Harnverhalt [n (%)]	2 (15,4)	<i>1x Transurethraler Katheter, 1x Re-Adjustierung</i>
Postoperative Schmerzen [n (%)]	2 (15,4)	<i>2x NSAR</i>
Postoperative Infektion [n (%)]	2 (15,4)	<i>1x Cuff-Infektion, 1x perurethraler Abszess</i>
De-Novo Urgency [n (%)]	2 (15,4)	<i>1x Anticholinergika</i>
Mechanischer Defekt [n (%)]	4 (30,8)	<i>2x Pumpendefekt, 1x Reservoir-Leckage, 1x nicht spezifiziert</i>
Revision [n (%)]	2 (15,4)	<i>1x Volumenerhöhung, 1x Cuff-Wechsel</i>
Implantatsdislokation [n (%)]	1 (7,7)	<i>1x Pumpendislokation</i>
Harnröhrenarrosion [n (%)]	2 (15,4)	<i>2x Implantatsexplantation</i>
Explantation [n (%)]	8 (61,5)	<i>2x Harnröhrenarrosion, 1x Schmerzen bei Pumpenaktivierung, 1x Implantatsinfektion, 4x Mechanischer Defekt</i>

Tabelle 12. Komplikationen nach Implantation eines ZSI 375® artifiziellen Harnröhrenspinkters (NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika)

Platzhalter für Abbildung, einsehbar unter Kretschmer A, Husch T, Thomsen F, Kronlachner D, Pottek T, Obaje A et al. (2016) Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned. *World J Urol* 34 (10):1457-1463.
doi:10.1007/s00345-016-1787-5 (aus urheberrechtlichen Gründen nicht druckbar)

In der univariaten Analyse konnte kein Einfluss von zuvor stattgehabter Bestrahlung des kleinen Beckens ($p=0,587$) sowie zuvor stattgehabter invasiver Inkontinenzoperation (=Salvage-Prozedur, $p=0,685$) auf die Explantationsrate beobachtet werden.

4. Zusammenfassung, Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das vorliegende Habilitationsprojekt neue Erkenntnisse über die Entwicklung von, sowie Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wichtiger uro-onkologischer Operationen liefert. Der signifikante Einfluss der funktionellen Ergebnisse wurde herausgearbeitet und eine zeitliche Entwicklung der Lebensqualität nach kontinenter sowie inkontinenter Harnableitung nach Zystektomie dargestellt. Mittels moderner, objektiver Messmethoden wurde die Kontinenz nach radikaler Zystektomie neu definiert. Die herausragende Bedeutung der perioperativen Patientenaufklärung im Hinblick auf funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie wurde ausgearbeitet. Der großen Bedeutung der postoperativen Belastungsharninkontinenz wurde Rechnung getragen, indem die wichtigsten Therapiemöglichkeiten dieser die Lebensqualität massiv beeinträchtigenden funktionellen Komplikation gesondert evaluiert wurden. Hierbei konnten erstmalig gute Langzeitergebnisse der transobturatorischen Suspensionsschlinge dargestellt werden. Für den artifiziellen Sphinkter wurden schlechtere Ergebnisse nach penoskrotaler Implantation des AMS 800® sowie allgemein nach Implantation eines ZSI 375® artifiziellen Sphinkters gezeigt.

Basierend auf den Arbeiten des Habilitationsprojekts erfolgte die Planung prospektiver Studien zur Evaluation der Lebensqualität nach operativer Therapie des Urothelkarzinoms sowie Prostatakarzinoms. Hiervon werden neue Erkenntnisse hinsichtlich des longitudinalen Verlaufes der Lebensqualität sowie hinsichtlich Einflussfaktoren auf die postoperative Lebensqualität erwartet.

Der Evidenzgrad hinsichtlich der operativen Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz ist nach wie vor niedrig, da es derzeit keine großen prospektiven randomisierten multizentrischen Studien gibt, die die Erfolgsraten unterschiedlicher Operationsmethoden vergleichend untersuchen. Da es diese Studien in absehbarer Zeit nicht geben wird, erfolgt derzeit die Planung einer großen prospektiven, multizentrischen Vergleichsstudie im Rahmen des DOMINO-Projekts. Hierbei sollen Patienten anhand vordefinierter Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden, eine Nachbeobachtung erfolgt mittels validierter Fragebögen, standardisierten Pad-Tests sowie Eingabe der Ergebnisse in eine Online-Datenbank. Eine neutrale Finanzierung der Studie wurde durch die Verleihung eines Stipendiums durch das Forum Urodynamicum e.V. an den Verfasser der Habilitationsschrift gewährleistet.

5. Abkürzungsverzeichnis

AUS	Künstlicher Harnröhrenschließmuskel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erektile Dysfunktion
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
FSFI-6	Female Sexual Function Index
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IC	Ileum Conduit
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form
IIEF-5	International Index of Erectile Function Questionnaire
IPSS	International Prostate Symptom Score
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
ONB	Orthotope Neoblase
OR	Odds Ratio
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
rCx	Radikale Zystektomie
STABW	Standardabweichung
SUI	Belastungsharninkontinenz

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136
2. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E et al. (2016) Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375
3. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T et al. (2014) EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 65 (4):778-792.
4. Porter MP, Penson DF (2005) Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 173 (4):1318-1322.
5. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W et al. (2014) A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol* 191 (2):335-340.
6. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Gedeshi X, Mariotto A, Iafrate M et al. (2016) Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol* 42 (3):343-360.
7. Singh V, Yadav R, Sinha RJ, Gupta DK (2014) Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int* 113 (5):726-732. doi:10.1111/bju.12440
8. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L et al. (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 358 (12):1250-1261.
9. Pompe RS, Tian Z, Preisser F, Tennstedt P, Beyer B, Michl U et al. (2017) Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *Eur Urol Focus*. doi:10.1016/j.euf.2017.08.001
10. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG (2000) Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 164 (3 Pt 1):744-748
11. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK et al. (2012) EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 62 (6):1118-1129.
12. Wei JT, Montie JE (2000) Comparison of patients' and physicians' rating of urinary incontinence following radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 18 (1):76-80
13. John H, Sullivan MP, Bangerter U, Hauri D, Yalla SV (2000) Effect of radical prostatectomy on sensory threshold and pressure transmission. *J Urol* 163 (6):1761-1766
14. Burnett AL, Mostwin JL (1998) In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol* 160 (4):1301-1306
15. Kretschmer A, Hubner W, Sandhu JS, Bauer RM (2016) Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review of Current Literature. *Eur Urol Focus* 2 (3):245-259.

16. Kretschmer A, Nitti V (2017) Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts. *Eur Urol Focus*. doi:10.1016/j.euf.2017.11.007
17. Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A et al. (2011) Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 59 (6):985-996.
18. Bauer RM, Gozzi C, Klehr B, Kretschmer A, Grabbert M, Rehder P et al. (2016) AdVanceXP male sling: 2-year results of a multicentre study. *World J Urol* 34 (7):1025-1030.
19. Van der Aa F, Drake MJ, Kasyan GR, Petrolekas A, Cornu JN (2013) The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol* 63 (4):681-689. doi:S0302-2838(12)01409-1
20. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Stief CG, Karl A (2016) Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder. *Int Braz J Urol* 42 (6):1109-1120.
21. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grabbert M, Jokisch F, Schneeweigt BS et al. (2016) Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications. *World J Urol*. doi:10.1007/s00345-016-1992-2
22. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grabbert M, Jokisch F, Schneeweigt BS et al. (2017) Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications. *World J Urol* 35 (8):1223-1231.
23. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Grimm J, Grabbert M, Jokisch F et al. (2017) Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort. *J Urol* 197 (1):210-215.
24. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE (2006) Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 24 (3):305-314.
25. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A et al. (2006) Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol* 176 (1):161-166.
26. Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Sommer A, Herlemann A, Stief CG et al. (2017) Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol*. doi:10.1007/s00345-016-1998-9
27. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71 (4):618-629.
28. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK et al. (2012) EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol* 62 (6):1130-1142.
29. Kretschmer A, Grabbert M, Sommer A, Stief CG, Bauer RM (2016) Mid-term outcomes after AdVanceXP male sling implantation. *BJU Int* 118 (3):458-463. doi:10.1111/bju.13459
30. Bauer RM, Grabbert MT, Klehr B, Gebhartl P, Gozzi C, Homberg R et al. (2017) 36-month data for the AdVance XP(R) male sling: results of a prospective multicentre study. *BJU Int* 119 (4):626-630.
31. Kretschmer A, Buchner A, Leitl B, Grabbert M, Sommer A, Khoder W et al. (2016) Long-term Outcome of the Retrourethral Transobturator Male Sling After Transurethral Resection of the Prostate. *Int Neurourol J* 20 (4):335-341.

32. Wilson S, Delk J, 2nd, Henry GD, Siegel AL (2003) New surgical technique for sphincter urinary control system using upper transverse scrotal incision. *J Urol* 169 (1):261-264.
33. Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Stief CG, Pavlicek M, Bauer RM (2016) Risk factors for artificial urinary sphincter failure. *World J Urol* 34 (4):595-602.
34. Kretschmer A, Husch T, Thomsen F, Kronlachner D, Obaje A, Anding R et al. (2016) Complications and Short-Term Explantation Rate Following Artificial Urinary Sphincter Implantation: Results from a Large Middle European Multi-Institutional Case Series. *Urol Int* 97 (2):205-211.
35. Kretschmer A, Husch T, Thomsen F, Kronlachner D, Pottek T, Obaje A et al. (2016) Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned. *World J Urol* 34 (10):1457-1463.

7. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

8. Vollständiges Schriftenverzeichnis

Dr. med. Alexander Dennis Rudolf Kretschmer

* Apr 28, 1986

Originalarbeiten als Erst-/Letztautor

1. **Kretschmer, A.***, A. Buchner*, M. Grabbert, A. Sommer, A. Herlemann, C. G. Stief and R. M. Bauer (2017). "Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy." *World J Urol* **35**(8): 1205-1212. (Impact factor 2,743)
2. **Kretschmer, A.**, T. Grimm, A. Buchner, M. Grabbert, F. Jokisch, B. S. Schneeweigt, M. Apfelbeck, G. Schulz, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications." *World J Urol* **35**(8): 1223-1231. (Impact factor 2,743)
3. **Kretschmer, A.***, T. Husch*, F. Thomsen, D. Kronlachner, A. Obaje, R. Anding, T. Pottek, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfizenmaier, F. Queissert, C. M. Naumann, C. Wotzka, T. Hofmann, R. Seiler, A. Haferkamp, R. M. Bauer and P. Debates On Male Incontinence (2017). "Targeting Moderate and Severe Male Stress Urinary Incontinence With Adjustable Male Slings and the Perineal Artificial Urinary Sphincter: Focus on Perioperative Complications and Device Explanations." *Int Neurourol J* **21**(2): 109-115. (Impact factor 1,739)
4. Bauer, R. M., M. T. Grabbert, B. Klehr, P. Gebhartl, C. Gozzi, R. Homberg, F. May, P. Rehder, C. G. Stief and **A. Kretschmer** (2017). "36-month data for the AdVance XP(R) male sling: results of a prospective multicentre study." *BJU Int* **119**(4): 626-630. (Impact factor 4,439)
5. **Kretschmer, A.**, A. Buchner, B. Leitl, M. Grabbert, A. Sommer, W. Khoder, C. Gozzi, C. G. Stief and R. M. Bauer (2016). "Long-term Outcome of the Retrourethral Transobturator Male Sling After Transurethral Resection of the Prostate." *Int Neurourol J* **20**(4): 335-341. (Impact factor 1,739)
6. **Kretschmer, A.***, T. Grimm*, A. Buchner, J. Grimm, M. Grabbert, F. Jokisch, B. S. Schneeweigt, M. Apfelbeck, G. Schulz, R. M. Bauer, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Prognostic Features for Objectively Defined Urinary Continence after Radical Cystectomy and Ileal Orthotopic Neobladder in a Contemporary Cohort." *J Urol* **197**(1): 210-215. (Impact factor 5,157)
7. Husch, T.* **A. Kretschmer***, F. Thomsen, D. Kronlachner, M. Kurosch, A. Obaje, R. Anding, T. Pottek, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfizenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, K. Ulm, R. M. Bauer, A. Haferkamp (2017). "Antibiotic Coating of the Artificial Urinary Sphincter (AMS 800): Is it Worthwhile?" *Urology* **103**: 179-184. (Impact factor 2,309)
8. **Kretschmer, A.**, A. Buchner, M. Grabbert, C. G. Stief, M. Pavlicek and R. M. Bauer (2016). "Risk factors for artificial urinary sphincter failure." *World J Urol* **34**(4): 595-602. (Impact factor 2,743)
9. **Kretschmer, A.**, M. Grabbert, A. Sommer, C. G. Stief and R. M. Bauer (2016). "Mid-term outcomes after AdVanceXP male sling implantation." *BJU Int* **118**(3): 458-463. (Impact factor 4,439)

10. **Kretschmer, A.**, T. Husch, F. Thomsen, D. Kronlachner, A. Obaje, R. Anding, T. Pottek, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfitzenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. N. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, R. Seiler, A. Haferkamp, R. M. Bauer and P. Debates On Male Incontinence (2016). "Complications and Short-Term Explantation Rate Following Artificial Urinary Sphincter Implantation: Results from a Large Middle European Multi-Institutional Case Series." *Urol Int* **97**(2): 205-211.
(Impact factor 1,611)
11. **Kretschmer, A.**, T. Husch, F. Thomsen, D. Kronlachner, T. Pottek, A. Obaje, R. Anding, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfitzenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. N. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, A. Buchner, A. Haferkamp, R. M. Bauer and P. Debates On Male Incontinence (2016). "Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned." *World J Urol* **34**(10): 1457-1463.
(Impact factor 2,743)
12. **Kretschmer, A.**, T. Grimm, A. Buchner, C. G. Stief and A. Karl (2016). "Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder." *Int Braz J Urol* **42**(6): 1109-1120.
(Impact factor 0,815)
13. **Kretschmer, A.***, P. Mandel*, A. Buchner, C. G. Stief and D. Tilki (2015). "Surgical learning curve for open radical prostatectomy: Is there an end to the learning curve?" *World J Urol* **33**(11): 1721-1727.
(Impact factor 2,397)

*geteilte Erstautorenschaften

Originalarbeiten als Co-Autor

1. Apfelbeck, M., T. Grimm, **A. Kretschmer**, A. Buchner, B. S. Schneeweigt, F. Jokisch, M. Grabbert, G. Schulz, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Follow-up of high-risk bladder cancer-Is it safe to perform fluorescence endoscopy multiple times in the same patient?" *Urol Oncol*. [Epub ahead of print]
(Impact factor 3,767)
2. Buchner, A., T. Grimm, B. S. Schneeweigt, G. Wittmann, **A. Kretschmer**, F. Jokisch, M. Grabbert, M. Apfelbeck, G. Schulz, C. Gratzke, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage." *Scand J Urol*: 1-7.
[Epub ahead of print]
(Impact factor 1,513)
3. Herlemann, A., A. Buchner, **A. Kretschmer**, M. Apfelbeck, C. G. Stief, C. Gratzke and S. Tritschler (2017). "Postoperative upgrading of prostate cancer in men >/=75 years: a propensity score-matched analysis." *World J Urol*. [Epub ahead of print]
(Impact factor 2,743)
4. Schulz, G. B., T. Grimm, A. Buchner, F. Jokisch, M. Grabbert, B. S. Schneeweigt, **A. Kretschmer**, C. G. Stief and A. Karl (2017). "Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer." *Clin Genitourin Cancer*. [Epub ahead of print]
(Impact factor 2,535)
5. Husch, T., **A. Kretschmer**, F. Thomsen, D. Kronlachner, M. Kurosch, A. Obaje, R. Anding, T. Pottek, A. Rose, R. Olianas, A. Friedl, W. Hubner, R. Homberg, J. Pfitzenmaier, U. Grein, F. Queissert, C. M. Naumann, J. Schweiger, C. Wotzka, J. N. Nyarangi-Dix, T. Hofmann, K. Ulm, R. M. Bauer, A. Haferkamp and P. Debates on Male Incontinence (2017). "Risk Factors for Failure of Male Slings and Artificial Urinary Sphincters: Results from a Large Middle European Cohort Study." *Urol Int* **99**(1): 14-21.
(Impact factor 1,611)

6. Kramer, C., S. Zoubaa, **A. Kretschmer**, D. Jordan, M. Blobner and H. Fink (2017). "Denervation versus pre- and postsynaptic muscle immobilization: Effects On acetylcholine- and muscle-specific tyrosine kinase receptors." *Muscle Nerve* **55**(1): 101-108.
(Impact factor 2,605)
7. Bauer, R. M., C. Gozzi, B. Klehr, **A. Kretschmer**, M. Grabbert, P. Rehder, F. May, C. G. Stief, P. Gebhartl and R. Homberg (2016). "AdVanceXP male sling: 2-year results of a multicentre study." *World J Urol* **34**(7): 1025-1030.
(Impact factor 2,743)
8. Grimm, T., A. Buchner, B. Schneivoigt, **A. Kretschmer**, M. Apfelbeck, M. Grabbert, J. F. Jokisch, C. G. Stief and A. Karl (2016). "Impact of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer-specific survival in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a single-center study." *World J Urol* **34**(5): 703-708.
(Impact factor 2,743)
9. Herlemann, A., V. Wenter, **A. Kretschmer**, K. M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F. J. Gildehaus, C. G. Stief, C. Gratzke and W. P. Fendler (2016). "68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer." *Eur Urol* **70**(4): 553-557.
(Impact factor 16,265)
10. Bauer, R. M., **A. Kretschmer**, C. G. Stief and C. Fullhase (2015). "AdVance and AdVance XP slings for the treatment of post-prostatectomy incontinence." *World J Urol* **33**(1): 145-150.
(Impact factor 2,397)
11. Bauer, R. M., M. Rutkowski, **A. Kretschmer**, J. Casuscelli, C. G. Stief and W. Huebner (2015). "Efficacy and complications of the adjustable sling system ArgusT for male incontinence: results of a prospective 2-center study." *Urology* **85**(2): 316-320.
(Impact factor 2,306)
12. Lellig, E., C. Gratzke, **A. Kretschmer** and C. Stief (2015). "Final pathohistology after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (AS)." *World J Urol* **33**(7): 917-922.
(Impact factor 2,397)
13. Tilki, D., P. Mandel, F. Seeliger, **A. Kretschmer**, A. Karl, S. Ergun, M. Seitz and C. G. Stief (2015). "Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy." *J Urol* **193**(2): 484-490.
(Impact factor 4,700)
14. Mandel, P., **A. Kretschmer**, T. Chandrasekar, H. G. Nguyen, A. Buchner, C. G. Stief and D. Tilki (2014). "The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy." *Urol Oncol* **32**(3): 297-302.
(Impact factor 2,768)
15. Kramer, C., D. Jordan, **A. Kretschmer**, V. Lehmeyer, K. Kellermann, S. J. Schaller, M. Blobner, E. F. Kochs and H. Fink (2014). "Electromyographic permutation entropy quantifies diaphragmatic denervation and reinnervation." *PLoS One* **9**(12): e115754.
(Impact factor 3,234)

Übersichtsartikel als Erst-/Letztautor

1. **Kretschmer A.**, Tilki D (2017) Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. Critical Reviews in Oncology/Hematology **120**:180-193.
(Impact factor 4,971)
2. **Kretschmer, A.** and R. M. Bauer (2017). "[Conservative treatment options for female incontinence]." Aktuelle Urol. [Epub ahead of print].
(Impact factor 0,306)
3. **Kretschmer A.**, V. Nitti (2017). "Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts." Eur Urol Focus Nov 22 [Epub ahead of print].
(Impact factor: ausstehend)
4. **Kretschmer, A.**, Y. Tolkach, J. Ellinger and G. Kristiansen (2017). "[Molecular biomarkers and prognostic factors for prostate cancer]." Urologe A **56**(7): 933-944.
(Impact factor 0,289)
5. **Kretschmer, A.**, A. Herlemann, C. G. Stief and C. Gratzke (2017). "[When is surgical treatment indicated in metastatic prostate cancer and what is the scientific rationale?]." Urologe A **56**(5): 599-603.
(Impact factor 0,289)
6. **Kretschmer, A.**, W. Hubner, J. S. Sandhu and R. M. Bauer (2016). "Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review of Current Literature." Eur Urol Focus **2**(3): 245-259.
(Impact factor: ausstehend)
7. **Kretschmer, A.**, M. T. Grabbert, C. G. Stief and R. M. Bauer (2015). "[Urinary incontinence in women]." MMW Fortschr Med **157**(15): 48-51.
(Impact factor n.a.)
8. **Kretschmer, A.**, C. Wittekind, C. G. Stief and C. Gratzke (2015). "[Neuroendocrine prostate cancer]." Urologe A **54**(12): 1779-1783.
(Impact factor 0,331)
9. **Kretschmer, A.**, C. Stief and C. Gratzke (2014). "[Modern therapy of prostate cancer]." MMW Fortschr Med **156**(21-22): 71-73.
(Impact factor n.a.)
10. **Kretschmer, A.**, M. Seitz, A. Graser, C. G. Stief and D. Tilki (2013). "[Imaging diagnostics of advanced prostate cancer]." Urologe A **52**(4): 497-503.
(Impact factor 0,436)

Übersichtsartikel als Co-Autor

1. Hester, A. G., **A. Kretschmer** and G. Badlani (2017). "Male Incontinence: The Etiology or Basis of Treatment." *Eur Urol Focus*. [Epub ahead of print].
(Impact factor: ausstehend)
2. Chaloupka, M., V. Beck, **A. Kretschmer**, S. Tritschler, C. G. Stief and F. Strittmatter (2017). "[Diagnostic workup of urethral strictures]." *Urologe A*. [Epub ahead of print].
(Impact factor 0,289)
3. Beck, V., M. Apfelbeck, M. Chaloupka, **A. Kretschmer**, F. Strittmatter and S. Tritschler (2017). "[Stricture of the vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy]." *Urologe A*. 1. [Epub ahead of print].
(Impact factor 0,289)
4. Grabbert, M. T., **A. Kretschmer**, C. Stief and R. Bauer (2017). "[Male urinary incontinence - causes and therapeutic approaches for male stress incontinence]." *MMW Fortschr Med* **159**(19): 52-56.
(Impact factor n.a.)
5. Herlemann, A., D. Horst, M. D'Anastasi, A. Kretschmer, C. G. Stief and C. Gratzke (2017). "[Primary prostatic sarcoma - a rare malignancy]." *Urologe A* **56**(7): 857-860.
(Impact factor 0,289)
6. Herlemann, A., **A. Kretschmer**, M. Apfelbeck, S. Tritschler, W. Fendler, P. Bartenstein, M. Reiser, C. G. Stief and C. Gratzke (2017). "[Prostate Cancer - Update 2017]." *MMW Fortschr Med* **159**(4): 58-65.
(Impact factor n.a.)

Buchkapitel

1. Treatment of superficial bladder cancer. **A. Kretschmer**, A. Karl, B. Konety (2017). In: *Evidence-based Urology* (2nd Edition). The American Urology Association.
2. Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie. R.M. Bauer, **A. Kretschmer** (2013). In: *Colloquium Urologie 2013*. ISBN 978-3-939415-17-6.

Editorial Comments

1. **Kretschmer A.**, Gratzke C. (2016) Editorial Comment to: Treatment-related neuroendocrine prostate cancer resulting in Cushing's syndrome. *Int J Urol* **23** (12):1041-1042.
(Impact factor 1,844)

9. Versicherung an Eides Statt

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, 02.01.2018

Alexander Kretschmer

10. Faksimile der themenrelevanten Arbeiten