

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



***Vergleich der postoperativen Lebensqualität nach retropubischer
und laparoskopisch-roboterassistierter radikaler Prostatektomie***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Robert Bischoff

aus

Freiburg im Breisgau

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: PD Dr. med. Alexander Kretschmer

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Buchner

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Karl

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Harun Ilhan

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung:.....	4
2	Abstract	6
3	Abbildungsverzeichnis.....	7
4	Tabellenverzeichnis	7
5	Abkürzungsverzeichnis	8
6	Einleitung	11
6.1	Epidemiologie und Risikofaktoren	11
6.2	Diagnostik	12
6.2.1	Prostata-spezifisches Antigen	12
6.2.2	Digital rektale Untersuchung.....	13
6.2.3	Bildgebung.....	13
6.2.4	Stanzbiopsie.....	14
6.2.5	Histopathologische Klassifikation	14
6.2.6	TNM-Klassifikation.....	16
6.3	Therapie des lokal begrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms	17
6.3.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance).....	17
6.3.2	Fokale Therapien	18
6.3.3	Perkutane Bestrahlung und Brachytherapie	19
6.3.4	Radikale Prostatovesikulektomie	21
6.4	Patient Reported Outcomes (PROMs) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) 25	
7	Methodik.....	26
7.1	Patientenauswahl, Studiendesign und Datenerhebung	26
7.1.1	Einschlusskriterien.....	26
7.1.2	Studiendesign	27
7.2	Operatives Verfahren:.....	28
7.3	Patient Reported Outcomes	28
7.3.1	ICIQ-SF	28
7.3.2	IIEF-5	29
7.3.3	EORTC QLQ-C30	30
7.4	Statistische Analyse:	31
7.4.1	Matching mittels Propensity-Score-Methode	31
7.4.2	Triviale Statistik	32

8	Ergebnisse	33
8.1	Prä-/Perioperative Patientencharakteristika	33
8.2	Funktionelle Ergebnisse	36
8.2.1	Postoperative Erektile Funktion	36
8.2.2	Postoperative Kontinenz	36
8.3	Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens	38
8.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL).....	38
8.3.2	Rollenfunktion	40
8.3.3	Kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und physische Funktion.....	41
8.4	Symptome.....	43
8.4.1	Dyspnoe.....	43
8.4.2	Schmerzen	44
8.4.3	Fatigue und Schlaflosigkeit	45
8.4.4	Appetitsverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe	46
8.4.5	Allgemeine Lebensqualität	48
8.5	Einflussfaktoren auf die allgemeine Lebensqualität	49
8.5.1	ICIQ-SF, IIEF-5 und RARP.....	49
9	Diskussion:.....	51
10	Literaturverzeichnis.....	62
11	Affidavit.....	67

1 Zusammenfassung:

Das Prostatakarzinom ist in Industrienationen seit Jahrzehnten der häufigste Tumor des Mannes. Über die Jahre haben sich diverse Therapieformen etabliert. Beim lokalisierten Prostatakarzinom ist die operative Therapie mittels radikaler Prostatektomie die häufigste Therapieform. Diese wurde in Deutschland bis zur Einführung der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) vor ca. 15 Jahren offenchirurgisch über einen retropubischen Zugangsweg durchgeführt (ORP). Die Einführung der RARP hat die operative Therapie des Prostatakarzinoms im letzten Jahrzehnt revolutioniert und sich zu einem festen Bestandteil der chirurgischen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms etabliert.

Während zahlreiche Studien die onkologischen Ergebnisse verglichen, gibt es zu der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) nahezu keine publizierten Daten.

Um diese zu erfassen, wurden in der hier vorliegenden Arbeit die postoperative Kontinenz, erektile Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 3, 12 und 24 Monaten mittels eines ausgefüllten validierten Fragebogens erhoben und verglichen.

Die Daten repräsentieren eine ausgewogene, aktuelle und mittels der statistischen Methode des „Propensity Score Matching“ homogenisierte Patientenkohorte.

Der Fokus der aktuellen Arbeit liegt auf Patienten mit günstigen klinischen und onkologischen Eigenschaften, da diese Patienten die Untergruppe mit dem dringendsten Bedarf an ebenso günstigen HRQOL-Ergebnissen darstellen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind für eine umfassende Patientenaufklärung von Bedeutung. Zusammen mit den bereits untersuchten onkologischen und ökonomischen Faktoren fließen sie in die individuelle Wahl des operativen Verfahrens ein.

2 Abstract

Prostate cancer has been the most common tumor of male patients in industrialized countries for decades. Over the years, various forms of therapy have become established. In the case of localized prostate carcinoma, surgical therapy by means of radical prostatectomy is the most common form of therapy. In Germany, until the introduction of robot-assisted radical prostatectomy (RARP) approximately 15 years ago, this was performed by open surgery via a retropubic approach (ORP). The introduction of RARP has revolutionized surgical therapy for prostate cancer over the past decade and has become an established part of surgical therapy for localized prostate cancer.

While numerous studies have compared oncologic outcomes, there is almost no published data on postoperative health-related quality of life (HRQOL).

To assess this, the present study collected and compared postoperative continence, erectile function, and health-related quality of life at 3, 12, and 24 months using a validated questionnaire.

The data represent a balanced, up-to-date patient cohort homogenized by the statistical method of propensity score matching.

The focus of the current work is on patients with favorable clinical and oncological characteristics, as these patients represent the subgroup with the most urgent need for equally favorable HRQOL results.

The results of this study are important for comprehensive patient education. Together with the oncologic and economic factors already studied, they inform the individual choice of surgical procedure.

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rollenfunktion präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).	40
Abbildung 2: Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Physische Funktion präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).	42
Abbildung 3: Dyspnoe präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).....	43
Abbildung 4 Schmerzen präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboter assistierter radikaler Prostatektomie (RARP).	44
Abbildung 5: Fatigue und Schlaflosigkeit präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).....	45
Abbildung 6: Appetitlosigkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).....	47
Abbildung 7: Allgemeine Lebensqualität präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).....	48

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative Patientencharakteristika der 418 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten. Die Vergleichsgruppen bilden jeweils 209 Patienten, die entweder offen (ORP) oder roboterassistiert (RARP) radikal prostatektomiert wurden.	35
Tabelle 2: Funktionelle Ergebnisse nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) (ICIQ-SF = International Consultation of Incontinence Short Form; IIEF-5 = International Index of Erectile Function; GLH = global health status; HRQOL = health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD = Standardabweichung). Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett markiert.	37
Tabelle 3: Mittelwerte (Standardabweichung, SD) der EORTC QLQ C30 Subdomänen nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).....	39
Tabelle 4: Multivariate Analyse der prädiktiven Faktoren einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität "health-related quality of life" nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) (CI = Konfidenzintervall; ICIQ-SF = International Consultation of Incontinence Short Form; IIEF-5 = International Index of Erectile Function). Endpunkt (Ereignis) war eine gute gesundheitsbezogenen Lebensqualität "general health-related quality" basierend auf einem QLQ-30 Wert für den allgemeinen Gesundheitszustand "global health status" von 70 oder mehr.	50

5 Abkürzungsverzeichnis

AP	Appetitsverlust
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
BCR	Biochemisches Rezidiv
CF	Kognitive Funktionalität
CI	Confidence Interval
CO	Constipation; Obstipation
CT	Computertomographie
DCE	Dynamic Contrast Enhanced (dynamisch kontrastmittelverstärkt)
DI	Diarrhoe
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital rektale Untersuchung
DW	diffusion-weighted (diffusionsgewichtet)
DY	Dyspnoe
EF	emotionale Funktionalität,
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite (Fragebogen)
FA	Fatigue; Abgeschlagenheit
GHS	Global Health Status (allgemeiner Gesundheitszustand)
Gy	Gray (Einheit für die Strahlendosis)
HDR- Brachytherapie	High Dose Rate Brachytherapy; Hochdosisbrachytherapie
HIFU	Hochintensivierter fokussierter Ultraschall
HRQOL	Health Related Quality of Life: Auf die Gesundheit bezogene Lebensqualität
HR	Hazard Ratio

IC	Ileumconduit
ICIQSF	International Consultation on Incontinence Questionnaire in its Short Form (Fragebogen)
IIEF-5	Internationaler Index der erektilen Funktion (Fragebogen)
INB	Ileumneoblase
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR- Brachytherapie	Low Dose Rate Brachytherapy; Niedrigdosisbrachytherapie
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
NV	Nausea/vomiting; Übelkeit und Erbrechen
NNT	Number Needed to Treat; Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen um ein Ereignis, wie beispielsweise Tod oder Progress, zu vermeiden
PA	Pain; Schmerzen
PCa	Prostatakarzinom
PF	Physische Funktionalität
PIRADS	Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System
PROTECT	Prostate Testing for Cancer and Treatment
PROMs	Patient Reported Outcomes; von Patienten berichtete Folgen einer Therapie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSM	Positive Surgical Margin; positiver Absetzungsrand
SL	Insomnia; Schlaflosigkeit
QoL	Quality of Live; Lebensqualität
QLQ	Quality of Live Questionnaire; Fragebogen zur Lebensqualität

RARP	Roboterassistierte radikale Prostatektomie
RF	Rollen Funktionalität
RPX	Radikale Prostatektomie
SF	Soziale Funktionalität
ORP	Offen chirurgische radikale Prostatektomie
VTP	Padeliporfin Vascular-targeted Photodynamic Therapy

6 Einleitung

6.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist in Industrienationen seit Jahrzehnten das häufigste solide Malignom des Mannes. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 65 Jahren [2]. Autopsiestudien zeigten allerdings schon bei unter 30-Jährigen eine Prävalenz von ca. 5%. Diese steigt bei >79-Jährigen auf 59%. [3] Die sehr hohe Prävalenz geht jedoch mit einer vergleichsweise niedrigen Mortalität einher. So steht das Prostatakarzinom, trotz o.g. hoher Prävalenz in Industrienationen, im Vergleich der tumorspezifischen Mortalität lediglich an zweiter Stelle. [4] Bezüglich potenzieller Risikofaktoren ist bisher die Identifizierung von eindeutig kausalen Faktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms noch nicht gelungen. Es konnte eine Risikosteigerung bei familiärer Häufung nachgewiesen werden, diese trifft allerdings nur auf etwa 9% der der Prostatakarzinome zu. [5] Eine Korrelation zum Konsum von bestimmten Nahrungsmitteln, beispielsweise rotem Fleisch konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. [6] Für eine abgelaufene Gonorrhoe [7] und Stressfaktoren wie z.B. Schichtarbeit [8] konnte ein Zusammenhang gefunden werden, wobei multivariate Validierungen dieser Risikofaktoren bisher noch ausstehen und kein abschließendes Urteil bezüglich potenzieller Risikofaktoren gefällt werden kann .

6.2 Diagnostik

Eine frühe Diagnose des Prostatakarzinoms ist mit einer Reduzierung der Mortalität assoziiert. [9] Daher wird nach aktueller S3 Leitlinie allen Männern ab dem 45. Lebensjahr eine Vorsorgeuntersuchung empfohlen, während die Europäischen Leitlinien eine Vorsorge ab dem 50. Lebensjahr vorsehen.[10] Sollten Risikofaktoren wie eine familiäre Belastung oder die Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe vorliegen, wird eine Vorsorgeuntersuchung schon ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Diese besteht aus digital rektaler Untersuchung (DRU), Ultraschall sowie Kontrolle des prostataspezifischen Antigens (PSA) und sollte zur Vermeidung einer Übertherapie nur bei Patienten mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren durchgeführt werden. [11]

6.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die organspezifisch in der Prostata exprimiert wird. Die quantitative Bestimmung des PSA spielt in der Diagnostik des Prostatakarzinoms eine zentrale Rolle und ist anderen diagnostischen Werkzeugen überlegen.[12, 13] Außer einem Prostatakarzinom beeinflussen auch Faktoren wie die Prostatagröße, mechanische Reizung und Entzündungen des Prostatagewebes die Höhe des bei einem Patienten gemessenen PSA. Die PSA-Kontrolle im Rahmen der Vorsorge wurde wiederholt kontrovers diskutiert. Große Metaanalysen zeigten, dass ein PSA-basiertes Screening zwar zu einer höheren Zahl diagnostizierter Prostatakarzinome, nicht aber zu einer Verringerung der Mortalität führt. [14-17] So sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Stand 2020 aktuell keinen Vorteil eines PSA-getriggerten Screenings, da mehr Männer mit Übertherapie und damit verbundenen Komplikationen rechnen müssen als durch das Screening profitieren. [18]

6.2.2 Digital rektale Untersuchung

Da Prostatakarzinome häufig in der peripheren Zone vorkommen ist die digital rektale Untersuchung (DRU) ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik eines Prostatakarzinoms. Eine suspekte DRU korreliert mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms. 18% der Prostatakarzinome fallen lediglich durch eine suspekte DRU auf. Es lassen sich vor allem fortgeschrittene Tumore durch eine DRU diagnostizieren da viele erst durch eine Überschreitung der Kapsel tastbar werden. [19]

6.2.3 Bildgebung

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms gewinnt zunehmend auch die bildgebende Diagnostik mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata an Bedeutung. Die Beurteilung der Morphologie in der T2-gewichteten MR-Sequenz und der Zelldichte in der Diffusionsgewichteten Sequenz (DW), sowie die Beurteilung der Perfusion in der „dynamisch kontrastmittelangehobenen“ (DCE) MR-Sequenz dienen in der Zusammenschau der Risikobeurteilung für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Diese wird nach einem international anerkannten Standard, in Form der „Prostate Imaging and Reporting System“ (PIRADS) –Klassifikation mit Werten von 1-5 angegeben. PIRADS 1 und 2 bedeuten, dass kein suspekter Herdbefund vorliegt. PIRADS 3 beschreibt einen unklaren Befund, während bei PIRADS 4 und 5 ein Tumorverdacht besteht. Es gilt: Je höher der PIRADS Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom.

Der negative prädiktive Wert eines unauffälligen mpMRTs der Prostata bezüglich eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (definiert als PIRADS 1 und 2) lag in einer von Sathianatan und Kollegen 2020 veröffentlichten Metaanalyse von 42 Studien bei 90,8% (95% Konfidenzintervall 88,1-93,1%) für Biopsie-naive Patienten. [20]

6.2.4 Stanzbiopsie

Ausschlaggebend für die Einleitung einer Therapie ist die Stanzbiopsie der Prostata. Diese wird standardmäßig in Form einer 12-fach Biopsie durchgeführt. Durch eine Standardbiopsie mit 12 Stanzen wird versucht alle Bereiche der Prostata, von basal nach apikal und von rechts lateral bis links lateral, repräsentativ abzudecken. Neu ist seit Einzug des MRTs in die Diagnostik des Prostatakarzinoms auch die Fusionsbiopsie. Hierbei wird der statische Befund des mpMRTs mit dem dynamischen Bild des transrektalen Ultraschalls (TRUS) fusioniert, sodass die im MRT verdächtigen Läsionen im Ultraschallbild gekennzeichnet und gezielt biopsiert werden können. Die Fusionsbiopsie ist vor allem bei großen Drüsen und bei anterior lokalisierten oder kleinen Läsionen von Vorteil, da diese von einer 12-fach Standardbiopsie häufig nicht erfasst werden. In einer 2018 im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichten Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Unterstützung des mpMRT signifikant häufiger klinisch signifikante Karzinome entdeckt werden. Ein klinisch signifikantes Karzinom wurde bei der konventionell biopsierten Subkohorte in 28% der Fälle gefunden, während bei Patienten mit mpMRT-gestützter Fusionsbiopsie in 38% der Fälle ein signifikantes Karzinom gefunden wurde. [21]

6.2.5 Histopathologische Klassifikation

Wie in Kapitel 5.1. aufgeführt, steht der hohen Prävalenz des Prostatakarzinoms eine relativ niedrige Mortalität gegenüber. [2] Um das von einem Prostatakarzinom ausgehende Risiko besser einschätzen zu können gibt es mehrere Klassifikationen, die unter Einschluss verschiedener Kriterien versuchen, die Aggressivität eines Tumors zu bestimmen. Zur Bewertung der Aggressivität eines Tumors werden mehrere im Folgenden aufgeführte histopathologische Merkmale einbezogen.

6.2.5.1 Histopathologisches Grading (Gleason Score)

Um den Gleason Score zu bestimmen werden die Drüsenformationen bezüglich ihrer Differenzierung bewertet und in 1 (hochdifferenziert) – 5 (entdifferenziert) eingeteilt. Für die Beurteilung der Stanzbiopsie werden der häufigste sowie der zweithäufigste Entdifferenzierungsgrad addiert. So entstehen die Einstufungen von: $3+3=6$ bis $5+5=10$. Zur Unterscheidung von $3+4$ und $4+3$ werden diese als 7a und 7b respektive angegeben. Sollten drei verschiedene Entdifferenzierungsgrade gefunden werden so gilt: häufigster + höchster Entdifferenzierungsgrad. Geringe Mengen eines dritten Entdifferenzierungsgrades werden als „Tertiärmuster“ angegeben.

6.2.5.2 Einteilung der International Society of Urological Pathology (ISUP)

Um die pathologische Einteilung an andere Tumorentitäten anzupassen und um eine stärkere Differenzierung zwischen den klinisch-prädiktiv unterschiedlichen Einstufungen Gleason 7a und 7b zu schaffen, führte die International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 ein System ein, nachdem jedem Gleason-Wert ein ISUP-Score von 1-5 zugeordnet wird. Seit 2016 ist die ISUP Graduierung verbindlich in allen Stanzbiopsien der Prostata anzugeben. [22, 23]

6.2.6 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation beschreibt die histopathologische Tumorausbreitung. [24] Das „T“ bezieht sich auf die Ausbreitung des Primärtumors. T1 und T2 beschreiben einen auf die Prostata begrenzten Tumor, während T3 eine Kapselüberschreitung anzeigt. Das Stadium T3a beschreibt eine Blasenhalsinfiltration, während bei Samenblasenbefall das Stadium T3b angegeben wird. Alle weiteren extraprostatatischen Ausbreitungen werden als T4 angegeben. Der „N“-Wert zeigt eine Lymphknoteninfiltration an. gibt Sollte keine Beurteilung bezüglich Lymphknotenmetastasen möglich sein, beispielsweise wenn keine Lymphadenektomie intraoperativ durchgeführt wurde, wird der Befund als „NX“ klassifiziert. „N0“ wird angegeben, wenn keine regionalen Lymphknotenmetastasen festzustellen sind, während „N1“ das Vorliegen von regionalen Lymphknotenmetastasen anzeigt. Der „M“-Wert klassifiziert das Vorliegen von Fernmetastasen. „M0“ steht für Befund ohne Anhalt für Fernmetastasen. Als „M1“ werden Befunde mit Vorliegen bzw. klinischem oder bildmorphologischem Verdacht auf Fernmetastasen klassifiziert, wobei hierbei zwischen M1a (nicht regionale Lymphknotenmetastasen), M1b (Knochenmetastasen) und M1c (andere Fernmetastasen) differenziert wird.

6.3 Therapie des lokal begrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms

6.3.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

In die Entscheidung, welche Therapie individuell die beste Option ist, sollte außer der Einteilung in Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Tumore, auch eine Abschätzung der Lebenserwartung der Patienten erfolgen. [11] Übertrifft das tumorspezifische Überleben die allgemeine Lebenserwartung kann eine Therapie und damit verbundene Nebenwirkungen gegebenenfalls vermieden werden. Liegt ein Hochrisiko-Tumor vor, sollte präoperativ eine Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden. Liegt ein lokal begrenztes Prostatakarzinom ohne Verdacht auf ein organüberschreitendes Tumorwachstum oder Fernmetastasierung vor, stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Daten von Daskivich und Kollegen verdeutlichen wie unterschiedlich die Prostatakarzinomspezifische Mortalität je nach Risikogruppe sein kann. 14 Jahre nach Erstdiagnose lag die Mortalität durch ein Prostatakarzinom bei 5% für Patienten mit Niedrig-, 8% für Patienten mit Mittel- und 23% für Patienten mit Hoch-Risiko-Tumoren [25]. Dies legt nahe, dass einem selektionierten Patientenkollektiv eine Aktive Überwachung (active surveillance, AS) als Alternative zu einer definitiven Therapie angeboten werden kann. Die AS wird nach aktueller S3 Leitlinie denjenigen Patienten empfohlen, die maximal einen Gleason 6- Tumor in höchstens 2-3 Stanzzyllindern mit weniger als 50% Tumorbefall pro Zylinder aufweisen. Des Weiteren sollte der PSA-Wert unter 10 ng/ml und die PSA- Dichte unter 0.15 ng/ml/cm³ liegen.[11] Wichtig ist, dass auch für die AS die Lebenserwartung höher als 10 Jahre sein sollte, da sonst mit „watchful waiting“ ein passiveres Vorgehen gewählt werden kann. Die S3-Leitlinie empfiehlt zur AS den PSA-Wert 2 Jahre lang 3-monatlich und anschließend halbjährlich zu kontrollieren. Eine DRU sollte alle 6 Monate erfolgen. Eine Re-Biopsie wird nach 6 Monaten empfohlen und sollte danach alle 12-18 Monate erfolgen. [11] Sollte es zu einem Progress bezüglich Gleason-Wert, T-Stadium oder des Tumorumfanges kommen, wird der Patient einer definitiven Therapie zugeführt. Die Ungewissheit über die bestehende Tumorerkrankung wird von Patienten unter AS oft als großer Stressfaktor beschrieben. In 10% der

Fälle wird daher die AS auch ohne Anhalt für einen Progress auf Patientenwunsch hin abgebrochen.[26] Patienten mit einem prognostisch günstigen Karzinom können durch eine AS eine kurative Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen hinauszögern oder bestenfalls vermeiden. In einer von Hamdy und Kollegen 2016 veröffentlichten Arbeit wurden innerhalb der 10-jährigen Nachbeobachtung 54,8% der Patienten aus der Gruppe der aktiv überwachten Patienten einer kurativen Therapie (hiervon 49% radikale Prostatektomie (RPX), 33% perkutane Bestrahlung, 8% Brachytherapie, 10% sonstige) zugeführt. Dies heißt im Umkehrschluss, dass 55,2% der Patienten nach 10 Jahren eine kurative Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen vermeiden konnten. [26]

6.3.2 Fokale Therapien

Unter der Hypothese, dass potenzielle Nebenwirkungen einer die komplette Prostata betreffenden definitiven Therapie vermieden werden können, gibt es Bestrebungen, Prostatakarzinome Prostata-erhaltend, also fokal, zu behandeln. Die therapeutischen Optionen umfassen Kryotherapie, Hochintensiven Fokussierten Ultraschall (HIFU) sowie Padeliporfin Vascular-Targeted Photodynamic Therapy (VTP). Die Datenlage hinsichtlich fokaler Therapieformen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist bisher unzureichend. Azzouzi und Kollegen veröffentlichten 2017 einen Vergleich zwischen Patienten, die eine VTP erhielten und Patienten, die aktiv überwacht wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten unter der oben genannten fokalen Therapie später und seltener einer definitiven Therapie zugeführt werden mussten. [27] Mortezyvi und Kollegen veröffentlichten 2019 eine Untersuchung in der die Patienten 6 Monate nach Fokaler Therapie ihres PCA mittels HIFU eine Prostatastanzbiopsie erhielten. Bei 41% (95% CI 30,3-53,0) der Patienten konnte in dieser postinterventionellen Biopsie ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen werden. [28] Die S3 Leitlinien werten die fokalen Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als hoch-experimentell und empfehlen deren Anwendung nur im Rahmen prospektiver Studien. [11]

6.3.3 Perkutane Bestrahlung und Brachytherapie

6.3.3.1 Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Strahlentherapie gehört zu den definitiven Therapieoptionen. Es konnte hierbei eine maximale Effektivität für eine Dosis von mindestens 74,0 Gray (Gy) bis ca. 80 Gy gezeigt werden. [29, 30] Anderson und Kollegen untersuchten die tumorspezifische Mortalität neun Jahre nach einer Bestrahlung mit 70 Gy und fanden eine deutlich höhere Mortalität verglichen mit einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 78 Gy (16% vs. 4%). [31] In einer prospektiven Untersuchung von Bolla und Kollegen konnte gezeigt werden, dass die Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit einer antihormonellen Therapie (AHT) einen deutlichen Überlebensvorteil ergibt (Hazard Ratio [HR]: 0,60; 95% KI: 0,45-0,8; p=0,0004). [32] Die Eskalation der Bestrahlungsdosis und die Kombination mit einer AHT sind voneinander unabhängige, sich auf das tumorspezifische Überleben positiv auswirkende Faktoren. [32, 33] In den von Hamdy und Kollegen 2020 veröffentlichten Daten von Patienten die sich im Rahmen der Prostate testing for cancer and Treatment (ProtecT) Studie entweder einer rPx, einer perkutanen Bestrahlung oder einer AS unterzogen, konnte in der 10 Jährigen Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Unterschied im tumorspezifischen Überleben nach rPx (0,9 Todesfälle pro 1000 Personenjahre; 95% CI 0,4 bis 2,2) versus perkutaner Bestrahlung (0,7 Todesfälle pro 1000 Personenjahre; 95% CI 0,3 bis 2,0) gefunden werden. [34]

6.3.3.2 Brachytherapie

Die Brachytherapie wird in low dose Brachytherapie (LDR) und high dose Brachytherapie (HDR) unterteilt. Bei der LDR werden im Unterschied zur HDR permanente radioaktiv strahlende „seeds“ in die Prostata eingebracht. Nach den Empfehlungen der EAU bietet die LDR eine Therapieoption für Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, während die HDR, bei der die radioaktiven Seeds nur temporär implantiert werden, bei Tumoren niedrigen und mittleren Risikos angewandt werden kann. Die Datenlage zu Brachytherapien ist jedoch beschränkt. [35] Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Radio- und Brachytherapie sind gastrointestinale Toxizität wie Proktitis, Diarrhoe, rektale Blutungen und Symptome des unteren harnableitenden Systems wie Pollakisurie, Harnstrahlabschwächung und Harnverhalt. [36]

6.3.4 Radikale Prostatovesikulektomie

6.3.4.1 *Offenchirurgische retropubische radikale Prostatektomie*

Die offen retropubische Operationstechnik (ORP) wurde 1982 von Patrick C. Walsh etabliert. Die Identifizierung des dorsalen Venenplexus ermöglichte eine frühe Blutungskontrolle. Weiterhin ließ sich nun durch Identifizierung des neurovaskulären Bündels potentiell eine bilaterale Nervschonung durchführen und somit die postoperative erektile Funktion verbessern. [37]

Der Zugang zur ORP wird seither subumbilical zwischen Bauchnabel und Symphyse geschaffen. Nach medianer Durchtrennung der Bauchwandfaszie wird zunächst die Prostata zum Apex hin vom retropubischen Fett befreit. Im Anschluss erfolgt die Kontrolle des von Walsh beschriebenen Venenplexus durch eine Ligatur oder Koagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos. [38] Nach Durchführung der ebenfalls von Walsh beschriebenen bilateralen Nervschonung zur Verbesserung der postoperativen erektilen Funktion, wird die Prostata samt Kapsel vom umliegenden Gewebe getrennt und zum Apex hin verfolgt. Es konnte gezeigt werden, dass eine bilaterale Nervschonung die Tumorkontrolle nicht verschlechtert, wenn die Patienten sorgfältig nach Tumorgröße, -lokalisierung und -aggressivität selektioniert werden. [39] Am Apex prostatae erfolgt die Durchtrennung der Harnröhre und die dorsale Lösung der Prostata in unmittelbarer Nähe zum Rektum. Nun wird die Harnblase frontal an der Prostatabasis eröffnet und die Prostata von der Blase gelöst. Im nächsten Schritt werden die Samenblasen zu ihrer Spitze hin verfolgt und ebenfalls vom umliegenden Gewebe getrennt. Die Samenleiter werden beidseits durchtrennt. Nach Entfernung der Prostata erfolgt nach sorgfältiger Koagulation von etwaig auftretenden Blutungen und Einlage eines Dauerkatheters die vesikourethrale Anastomosierung. Unter den hierfür verwendeten Verfahren (fortlaufende- oder Einzelknopfnäht) hat sich das zirkumferenzielle Platzieren von 5-6 Einzelknopfnähten etabliert. [40] Nach Einlage einer Wunddrainage erfolgt der schichtweise Wundverschluss. Je nach präoperativer Tumorklassifikation wird im Rahmen des Eingriffs eine iliakale sowie obturatorische Lymphadenektomie durchgeführt. [41]

6.3.4.2 Laparoskopisch roboterassistierte Prostatektomie

Eine Innovation in der Prostatachirurgie ist die Etablierung der laparoskopischen, roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP). [42] Im Unterschied zur ORP wird der Zugang bei der RARP transperitoneal gewählt. Nach Schaffung eines Pneumoperitoneums wird die Blase von der Bauchdecke abgelöst. Im nächsten Schritt wird die Prostata an ihrer Basis von der Harnblase getrennt. Die weiteren Schritte verlaufen weitestgehend analog zur ORP. Eine operative Kontrolle des dorsalen Venenplexus ist bei der RARP aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks und der damit verbundenen Blutungskontrolle deutlich erleichtert. [43] Durch die Verwendung des Operationsroboters kann die vesikourethrale Anastomose fortlaufend unter Sicht genäht werden.

[44]

6.3.4.3 Selektion zwischen etablierten Therapieverfahren

Erfüllt ein Tumor die Kriterien für eine AS nicht, so ist bei entsprechender Lebenserwartung eine definitive Therapie indiziert. Meist muss nun zwischen einer RPX (ORP oder RARP), Brachytherapie oder einer extrakorporalen Bestrahlung entschieden werden. Die in Deutschland mit Abstand am häufigsten gewählte Therapieoption des lokalisierten Prostatakarzinoms ist die RPX. Diese wird nach Daten der Deutschen Krebsgesellschaft in 75% der Fälle eines lokalisierten PCa gewählt. (unabhängig ob Niedrig-, intermediär- oder Hochrisiko-Karzinom). An zweiter Stelle folgt, mit 14% bei einem Niedrigrisiko- PCa bis ca. 20% bei einem Hochrisiko- PCa, die definitive perkutane Strahlentherapie. Bei den lokalisierten Niedrigrisiko Karzinomen werden teils auch Verfahren wie eine LDR-Brachytherapie (5%) oder andere lokale Therapien (3,25%) angewandt. Diese werden bei lokalisierten Hochrisikokarzinomen nur in einem verschwindend kleinen Anteil gewählt (0,1% LDR-Brachytherapie, 1,4% HDR-Brachytherapie, 0,6% andere Verfahren). [4] Basierend auf den Ergebnissen der PROTECT Studie unterscheiden sich diese Optionen bezüglich des tumorspezifischen Überlebens nicht signifikant. [45] Daher werden auch in der aktuellen S3 Leitlinie sowohl die extrakorporale Bestrahlung, als auch die RPX (sowohl ORP als auch RARP) als primäre Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom aller Risikogruppen empfohlen. Hierbei ist jedoch ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum zu beachten. Zahlen zur erektilen Dysfunktion variieren bei beiden Verfahren stark: RPX (5-80%) vs. perkutane Radiotherapie (RT) (20-70%). Eine Inkontinenz tritt bei operierten Patienten häufiger (bis 62%) auf, als bei RT (bis 23%). [46] Dagegen sind intestinale Beschwerden bei bestrahlten Patienten wesentlich häufiger (bis 30%), während diese bei prostatektomierten Patienten fast nicht auftreten. Die S3 Leitlinie sieht daher vor, dass Arzt und Patient nach Diskussion potenzieller Vor- und Nachteile der Optionen gemeinsam eine Entscheidung treffen. [11] Die RARP hat sich neben der ORP im letzten Jahrzehnt als weitere operative Therapie des Prostatakarzinoms etabliert. Aus Mangel an Evidenz bleibt die Frage nach der Überlegenheit einer der beiden Therapieformen kontrovers diskutiert. Bisher bietet die randomisierte Studie von Coughlin und Kollegen, die die postoperative Patientenzufriedenheit „Patient Reported Outcomes“

(PROMs) von 296 Patienten über 24 Monate analysierte, die höchste Evidenz in diesem Zusammenhang. [17] Im Vergleich von validierten Fragebögen, die die postoperative Kontinenz, erektile Funktion sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität "health-related quality of life" (HRQOL) erfassten, konnten die Autoren kein signifikant unterschiedliches Ergebnis zwischen der ORP und der RARP beobachten. Im Vergleich der onkologischen Ergebnisse kam es bei der ORP in 9% der Fälle zu einem biochemischen PSA-Rezidiv (BCR), während in der Gruppe der RARP dieses nur in 3% der Fälle auftrat. Die Autoren kritisierten aber gleichzeitig, dass das postoperative onkologische Management in den teilnehmenden Zentren nicht standardisiert war. [17] Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2018, wobei geschlossen wurde, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz vorliegt, die eine Überlegenheit einer der Methoden beweist. [47] In einer kürzlich veröffentlichten Studie, die mehr als 10.000 RPX-Patienten einschloss, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich eines BCRs innerhalb von 48 Monaten beobachtet werden. [48] Da valide onkologische Daten fehlen, ist der Vergleich mittels PROMs von entscheidender Bedeutung.

Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit kurz- und mittelfristige PROMs einer großen Patientenkohorte mit Niedrigrisiko-PCA vorgestellt, die in einem erfahrenen Referenzzentrum eine ORP oder RARP erhielten. Hierbei wird ein besonderer Fokus auf die HRQOL gelegt.

6.4 Patient Reported Outcomes (PROMs) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)

Mit dem Ziel einer patientenzentrierten Versorgung nehmen die HRQOL und andere patientenberichtete Endpunkte (sog. Patient Reported Outcomes; PROMs), also die Ergebnisse aus Befragungen von Patienten, die quantifizieren, wie sich ein Patient subjektiv fühlt oder seinen Alltag bestreiten kann, eine zunehmend wichtigere Rolle als Endpunkte in klinischen Krebsstudien ein. [49-51] PROMs werden durch validierte Fragebögen erhoben. Bei der Analyse von PROMs werden die Einzelbewertungen in der Regel zu einer Gesamtpunktzahl kombiniert, um ein zugrundeliegendes Phänomen oder Symptom. PROMs erfassen hierbei die Auswirkungen einer Intervention auf den Zustand und die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität eines Patienten. Durch die Erhebung von PROMs können behandelnde Ärzte somit eine objektive und reproduzierbare Einsicht in die Patientenperspektive gewinnen. [52] Die HRQOL ist ein mehrdimensionales Konzept, das die subjektive Wahrnehmung des Patienten über die Auswirkungen seiner Krankheit und Behandlung auf physische, psychische und soziale Aspekte des täglichen Lebens erfasst. [53]

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass PROMs als wichtige Endpunkte komplexer Interventionen gesehen werden müssen und damit die Entscheidung zwischen Therapiemodalitäten beeinflussen können.[49]

7 Methodik

7.1 Patientenauswahl, Studiendesign und Datenerhebung

7.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien für ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom erfüllten: Der PSA durfte maximal bei 10ng/ml liegen, das Karzinom musste auf die Prostata beschränkt sein, also maximal ein pT2c Tumor nach TNM Klassifikation, der ISUP-Score musste unter 4 liegen und der Patient durfte nicht älter als 65 Jahre sein. Präoperativ durfte es in der Bildgebung (Computertomographie (CT), Knochen-Szintigraphie) keinen Anhalt für eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung geben. Weitere Kriterien umfassten die Durchführung der RPX durch erfahrene Operateure mit mindestens 50 vorangegangenen Fällen und die präoperative Kontinenz der operierten Patienten.

7.1.2 Studiendesign

Nach der Selektion der Patienten nach oben genannten Kriterien wurde mithilfe einer Propensity-Score Methode anhand der Variablen „Alter zum Zeitpunkt der OP“, „Höhe des PSA (ng/ml) zum Zeitpunkt der OP“ und „pT-Stadium“, eine modifizierte Kohorte von 418 Patienten (n=209 RARP, n=209 ORP) kreiert. (Details siehe Kapitel 7.4.1)

Zum Vergleich der Gruppen wurden „Patientenbezogene Ergebnisse“ (PROMs) prä- und postoperativ nach 3, 12 und 24 Monaten erhoben. Die Erhebung der Daten erfolgte durch Zusendung und Auswertung validierter Fragebögen.

Dabei wurde die erektile Funktion mittels des „internationalen Index der erektilen Funktion“ (IIEF-5) ermittelt. (Details siehe Kapitel 7.3.2)

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass vom quantitativen Urinverlust allein nicht auf die durch ihn verursachten Einschränkungen in der Lebensqualität geschlossen werden kann. [54] Daher wurde die Kontinenz in dieser Arbeit mithilfe des „International Consultation on Incontinence Questionnaire in its Short Form (ICIQ-SF)“ erfasst. (Details siehe Kapitel 7.3.1)

Die HRQOL wurde mittels des von der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) entworfenen „Quality of Live Questionnaire“ (QLQ) Fragebogens erfasst. (Details siehe Kapitel 7.3.3)

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die HRQOL gewählt und basierend auf den Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 Fragebogens die allgemeine Lebensqualität (sog. Global Health Status, GHS nach aktuellen EORTC Richtlinien) analysiert. [55] Nach Snyder und Kollegen wurde eine gute HRQOL als ein GHS größer gleich 70 definiert. [56]

7.2 Operatives Verfahren:

Sowohl die ORP, als auch die RARP weisen in ihrer Durchführung im untersuchten Institut keine entscheidenden Unterschiede auf. [57, 58] Eine Nerverhaltung wurde durchgeführt, wenn ein optimales operatives und onkologisches Ergebnis dadurch nicht beeinträchtigt wurde. Eine posteriore urethrale Rekonstruktion wurde, wie durch Rocco und Kollegen beschrieben, in beiden Verfahren durchgeführt. [59, 60] Die Anastomosierung der Harnblase an die Urethra unterschied sich leicht. Während in der ORP fünf Einzelknopfnähte gesetzt wurden, wurde für die RARP das von van Velthoven und Kollegen beschriebene Prinzip verfolgt, in der eine fortlaufende Naht zunächst von der 6:30 Uhr bis zur 12 Uhr Position, und danach eine weitere fortlaufende Naht von der 5:30 Uhr bis zur 12 Uhr Position gesetzt wird. Der Katheter wird hierbei vor der Fertigstellung der vorderen Nahtreihe platziert und 5 bis 7 Tage in situ belassen. [44]

7.3 Patient Reported Outcomes

7.3.1 ICIQ-SF

Der ICIQ-SF ist ein Fragebogen, der die Frequenz der Harninkontinenz, den Schweregrad und die Auswirkung auf die Lebensqualität erfasst. Die zu erreichende Punktzahl liegt zwischen 0 und 21, wobei ein höherer Punktwert einen höheren Schweregrad der bestehenden Inkontinenz angibt. Nach dem Ergebnis des ICIQ-SF lassen sich dann vier Schweregrade einteilen. Ein Wert von 0 gibt keine Inkontinenz an. Ein Wert von 1-5 beschreibt eine leichte Inkontinenz und ein Wert von 6-10 eine mäßige Inkontinenz. Liegt ein Wert von 11 und mehr vor, spricht man von einer starken Inkontinenz. [61] Er umfasst vier Fragen welche die Häufigkeit und Menge des Urinverlusts, sowie die Auswirkungen der Inkontinenz auf den Alltag der Befragten Person erfassen. Die fünfte Frage erfasst in welchem Zusammenhang es zu einem Urinverlust kommt. Hierdurch lässt sich erkennen ob ein Urinverlust durch Belastung verursacht wird oder schon in Ruhe besteht.

7.3.2 IIEF-5

Die erektile Funktion wurde mittels des „Internationalen Index der erektilen Funktion“ (IIEF-5) ermittelt. In diesem validierten Fragebogen beantworten die Befragten fünf die erektile Funktion betreffende Fragen mit einem jeweiligen Punktwert von 0 bis 5. Der Wert 0 spiegelt dabei wider, dass die Frage nicht zutrifft, während 5 ein volles Zutreffen anzeigt. Die Angaben zu den einzelnen Fragen werden zusammengezählt. So kann eine maximale Anzahl von 25 Punkten erreicht werden. Der IIEF-5 Wert kann also von 0-25 variieren wobei „0“ eine schlechte und „25“ die bestmögliche erektile Funktion angibt. Die Fragen erfassen Häufigkeit und Qualität der Erektion sowie die Durchführbarkeit von Geschlechtsverkehr.

Eine gute erektile Funktion wurde in der aktuellen Studie als ein IIEF-5 Score von mindestens 18 definiert.

7.3.3 EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen, die auf unterschiedliche Aspekte des Lebensalltags abzielen. Sie können mit einem Punktwert von 1 bis 4 beantwortet werden, wobei 1 dafür steht, dass die Frage nicht zutrifft und 4 ein volles Zutreffen beschreibt. Die Fragen 1-5 erfassen mit Fragen wie: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten einen längeren Spaziergang zu machen?“ die körperliche Belastbarkeit des Befragten. Die Fragen 6-28 beziehen sich auf körperliche Symptome wie Atemnot, Schmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoe, Konzentrationsfähigkeit, auf die Fähigkeit seine soziale Rolle einzunehmen aber auch darauf, in welchem Maße der durch Krankheit oder Operation verursachte Zustand finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht hat. Mit Fragen wie: „Fühlten Sie sich angespannt?“ oder: „Waren Sie reizbar?“ wird die psychische Belastung erfragt.

Die Fragen 29 und 30 beziehen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand (sog. Global Health Status, GHS) und können mit einem Wert von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) beantwortet werden. Zielen mehrere Fragen auf den gleichen Aspekt der Lebensqualität ab, so werden diese nach einer vorgegebenen Formel verrechnet. Ein höherer GHS-Wert spiegelt eine bessere HRQOL wider, darüber hinaus beschreibt ein höherer Wert im QLQ-C30 Fragebogen eine bessere Funktionalität. Demgegenüber zeigt bei den symptombezogenen Fragen ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung des jeweiligen Symptoms an.

7.4 Statistische Analyse:

7.4.1 Matching mittels Propensity-Score-Methode

Der höchste Evidenzgrad einer Empfehlung wird durch einen Bezug auf primär randomisierte kontrollierte Studien mit prospektivem Studiendesign erreicht. Die Randomisierung zielt darauf ab, gleichwertige Untergruppen bezüglich der Patientenmerkmale zu kreieren. So soll der Einfluss, den Patientenmerkmale wie beispielsweise Alter und Komorbiditäten auf die Ergebnisse der untersuchten Parameter haben könnten, minimiert werden. Da die Datenerhebung im Fall dieser Arbeit retrospektiv erfolgte und die Patienten aus diesem Grund nicht randomisiert werden konnten, wurde die statistische Methode des „Propensity-Score-Matchings“ angewandt. Das „Propensity-Score-Matching“ wurde 1983 erstmalig von Donald Rubin und Paul Rosenthal vorgestellt. [62] Die Autoren konnten zeigen, dass man durch Angleichung (Matching) der zu untersuchenden Gruppen den Bias durch andere unbekannte Faktoren minimieren kann. Das Angleichen gestaltet sich abhängig von der Qualität der Variablen unterschiedlich diffizil. Wählt man eine binäre Variable, beispielsweise „Mann oder Frau“ ist die Anpassung stringent, indem in beiden untersuchten Gruppen gleich viele Männer wie Frauen untersucht werden würden. Anspruchsvoller ist eine Angleichung von metrischen Variablen wie beispielsweise Alter, IPSS, PSA oder Tumorgroße. In diesen Fällen können beide Gruppen durch verschiedene Verfahren, meist unter Anwendung einer logistischen Regression, aneinander angepasst werden, sodass sie sich in der Verteilung der Variablen innerhalb der Gruppe gleichen. Mithilfe einer Propensity-Score-Analyse mit den Variablen „Alter zum Zeitpunkt der OP“, „Höhe des PSA (ng/ml) zum Zeitpunkt der OP“ und „pT-Stadium“ wurde für die hier vorliegende Untersuchung eine entsprechende Kohorte von 418 Patienten (n=209 RARP, n=209 ORP) geschaffen.

7.4.2 Triviale Statistik

Vergleiche zwischen den ORP- und RARP-Untergruppen bezüglich PROMs und EORTC QLQ-C30-Subdomänen, wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben und, falls erforderlich, Post-hoc-Tests durchgeführt. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein gängiges statistisches Werkzeug um im Vergleich von mindestens ordinalskalierten Variablen einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Für den Vergleich kategorialer Daten wurde der Fisher-Exakt-Test und der Chi-Quadrat Test angewandt. Der Fisher-Exakt-Test bietet gegenüber dem Chi-Quadrat Test den Vorteil auch bei einer geringen Fallzahl zuverlässige Resultate zu liefern. Der primäre Endpunkt für uni- und multivariate Analysen war eine gute allgemeine HRQOL zum jeweiligen Zeitpunkt in der Nachbeobachtung, basierend auf einem GHS von größer gleich 70. Dieser Schwellenwert wurde aufgrund zuvor publizierter anerkannter Cut-off-Werte gewählt. [56] Für die multivariaten Analysen wurde ein binäres logistisches Regressionsmodell genutzt. Hierfür wurde die Zahl der Ereignisse als Anzahl der Patienten mit einem GHS Wert ≥ 70 definiert. Für alle statistischen Analysen wurden die Daten mit SPSS V25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) unter Verwendung einer eigens für diese Arbeit angelegten Syntax ausgewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

8 Ergebnisse

8.1 Prä-/Perioperative Patientencharakteristika

Zwischen März 2014 und März 2018 wurden im Zentrum der Datenerhebung 2419 RPX durchgeführt. Hiervon wurden 898 Operationen roboterassistiert (RARP) und 1521 offenchirurgisch (ORP) durchgeführt. Nach Ausschluss von 300 primär nodal metastasierten (264 ORP, 34 RARP), 124 primär metastasierten (112 ORP, 12 RARP) Patienten, Patienten mit einem PSA größer 10ng/ml, einem T Stadium höher als pT2c und Patienten, die zum Zeitpunkt der Therapie älter als 65 Jahre alt waren, wurde durch Anwendung des oben beschriebenen Propensity-Score-Matchings eine Kohorte von 418 Patienten (n=209 ORP sowie n= 209 RARP) geschaffen.

Bezüglich der Patientencharakteristika bestanden keine Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen. Das mittlere Alter betrug (in Jahren, MW±SD) [58.3 ± 4.8 ORP vs. 58.8 ± 4.6 RARP; p=0,929]. Auch der Body-Mass Index (BMI) in kg/m²±SD [26.9 ± 3.4 27.1 ± 3.7; p= 0,732] unterschied sich nicht signifikant. Ebenso gab es keinen Unterschied in der Höhe des präoperativen PSA (ng/ml; MW ± SD) [6.2 ± 2.2 vs. 5.9 ± 2.4; p=0,320].

Bezüglich der präoperativen funktionellen Charakteristika, präoperative erektile Funktion (erfasst als IIEF-5 >18) [71,3% vs. 75,6%; p=0,320] und die präoperative durch den ICIQ-SF-Fragebogen erfasste Kontinenz (MW ± SD) [0.8 ± 2.6 vs. 0.7 ± 2.1 p=0,978] gab es keinen signifikanten Unterschied. Auch in der Höhe des IPSS-Wertes zur Beurteilung subvesikal-obstruktionsassoziierter Symptome (MW ± SD) [7.2 ± 6.2 6.9 ± 5.5; p=0,985] und im Prostatavolumen (ml, MW ± SD) [49.5 ± 16.8 vs. 49.6 ± 15.0 p=0,603] gab es keinen signifikanten Unterschied.

Intraoperativ gab es in der Rate möglicher Nerverhaltung (n (%)): [199 (95.2) vs. 197 (94.3) p=0,760] keinen signifikanten Unterschied.

Bezüglich der histopathologischen Eigenschaften der PCA gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der verschiedenen T-Stadien (n (%)): pT2a [18 (8.6) vs. 26 (12.4)]; pT2b [9 (4.3) vs. 4 (1.9)]; pT2c [182 (87.1) vs. 179 (85.6)] $p=0,146$ oder in der Einteilung nach der International Society of Urological Pathology (ISUP) (n (%)): ISUP 1 [53 (25.4) vs. 52 (24.9)]; ISUP 2 [110 (52.6) vs. 118 (56.5)]; ISUP 3 [46 (22.0) vs. 39 (18.7)] $p=0,648$ Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied im Anteil positiver Absetzungsränder (n (%)): [30 (14.4) vs. 21 (10.1)] $p=0,231$. (Tabelle 1)

Die durchschnittliche OP-Dauer einer ORP lag zwischen einem Minimum von 44 Minuten (min) und einem Maximum von 211min und betrug im Mittel 73min (SD 26 Minuten)), während sich die durchschnittliche Operationsdauer einer RARP auf 192min belief und von 62 min bis 310min variierte (SD 39) ($p=0,03$).

Insgesamt erfüllten sechs Chirurgen (3 x ORP, 3 x RARP) die Kriterien der chirurgischen Erfahrung für die Einbeziehung in die aktuelle Analyse. Die mittlere Operationserfahrung für den jeweiligen Eingriff betrug vor der Analyse für ORP-Chirurgen 115 Eingriffe (57 - 2248) und für RARP-Chirurgen 72 Eingriffe (60 - 502). Innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurde bei 12 Patienten eine Strahlentherapie durchgeführt (ORP: 6; RARP: 6) und fünf Patienten befanden sich unter laufender Androgen-Entzugstherapie (ORP: 2; RARP: 3). Es gab keinen krebsbedingten Tod.

Tabelle 1: Präoperative Patientencharakteristika der 418 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten. Die Vergleichsgruppen bilden jeweils 209 Patienten, die entweder offen (ORP) oder roboterassistiert (RARP) radikal prostatektomiert wurden.

	ORP	RARP	p
Anzahl der Patienten	209	209	
Alter [Jahre; MW±SD]#	58,3±4,8	58,8±4,6	0,929
BMI [kg/m ² ; MW±SD]	26,9±3,4	27,1±3,7	0,732
PSA präop. [ng/ml; MW±SD]#	6,2±2,2	5,9±2,4	0,320
IIEF5 präop.18 oder mehr [n (%)]	149 (71,3)	158 (75,6)	0,262
ICIQ-SF präop. [MW±SD]	0,8±2,6	0,7±2,1	0,978
IPSS präop. [MW±SD]	7,2±6,2	6,9±5,5	0,985
Prostatavolumen [ml; MW±SD]	49,5±16,8	49,6±15,0	0,603
Nerverhaltung [n (%)]	199 (95,2)	197 (94,3)	0,760
pT Stadium [n (%)]			
	pT2a	18 (8,6)	26 (12,4)
	pT2b	9 (4,3)	4 (1,9)
	pT2c	182 (87,1)	179 (85,6)
ISUP [n (%)]			
	1	53 (25,4)	52 (24,9)
	2	110 (52,6)	118 (56,5)
	3	46 (22,0)	39 (18,7)
PSM [n (%)]	30 (14,4)	21 (10,1)	0,231

BMI = body-mass index, ICIQ-SF = International Consultation of Incontinence Short Form; IIEF-5 = International Index of Erectile Function; IPSS = International Prostate Symptoms Severity Score; ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = Prostata Spezifisches Antigen; PSM = Positiver Absetzungsrand; SD = Standard Abweichung; # = Variablen, anhand derer das "Propensity-Score-Matching durchgeführt wurde.

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology 2020

8.2 Funktionelle Ergebnisse

Für jeden in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren mindestens zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt PROMs verfügbar. Die Antwortraten unterschieden sich im Vergleich ORP vs. RARP zu keinem der untersuchten postoperativen Zeitpunkte signifikant. Nach 3 Monaten: 62.7% (ORP) vs. 61.7% (RARP; $p = 0,920$); nach 12 Monaten: 55.9% vs. 65.3% ($p = 0,163$); nach 24 Monaten: 51.9% vs. 59.4% ($p = 0,122$).

8.2.1 Postoperative Erektile Funktion

Postoperativ zeigten die Patienten der RARP- Gruppe häufiger eine gute erektile Funktion (IIEF-5 ≥ 18) als die Patienten der ORP-Untergruppe. Nach 24 Monaten wiesen 64,3% (ORP) und 73,8% (RARP) der Patienten mit einem präoperativen IIEF-5-Wert von ≥ 18 weiterhin eine gute sexuelle Funktion auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,190$) (Tabelle 2).

8.2.2 Postoperative Kontinenz

Basierend auf den jeweiligen mittleren ICIQ-SF Gesamtwerten (3,9 vs. 5,3; $p = 0,003$) zeigte sich 3 Monate nach ORP eine signifikant bessere Kontinenz als 3 Monate nach RARP. Im weiteren Verlauf sanken die ICIQ-SF-Werte nach 12 und 24 Monaten für beide Gruppen, sodass der Unterschied in Bezug auf die Harnkontinenz zwischen der ORP- und der RARP-Gruppe zu diesen Zeitpunkten nicht mehr statistisch signifikant war (Tabelle 2).

Tabelle 2: Funktionelle Ergebnisse nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) (ICIQ-SF = International Consultation of Incontinence Short Form; IIEF-5 = International Index of Erectile Function; GLH = global health status; HRQOL = health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD = Standardabweichung). Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett markiert.

	ORP	RARP	p
Gute erektile Funktion [IIEF5 ≥18] [%]*			
3mo nach Op	29,0	33,3	0,669
12mo nach Op	38,6	55,9	0,100
≥24mo nach Op	64,3	73,8	0,190
ICIQ-SF Wert [MW (SD)]			
Präoperativ	0,8 (2,6)	0,7 (2,1)	0,978
3mo nach Op	3,9 (3,4)	5,3 (3,5)	0,003
12mo nach Op	1,8 (3,1)	2,6 (3,1)	0,072
≥24mo nach Op	1,9 (3,1)	1,9 (3,0)	0,949
HRQOL [QLQ-C30 GLH mindestens 70] [%]			
Präoperativ	65,2	57,3	0,131
3mo nach Op	55,7	29,5	<0,001
12mo nach Op	63,2	48,6	0,091
≥24mo nach Op	56,8	61,0	0,819

*eine „gute erektile Funktion“ wird durch einen IIEF-Wert von >18 definiert.

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. World Journal of Urology 2020

8.3 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens

8.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)

Die Analyse der Funktions- und Symptomuntergruppen, sowie die finanziellen Schwierigkeiten und der allgemeinen HRQOL auf der Grundlage des globalen Gesundheitszustands (GHS) des validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens ist in Tabelle 3 zusammengefasst. In Bezug auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) zeigten sich signifikant höhere Mittelwerte für ORP- im Vergleich zu RARP-Patienten nach 3 Monaten (70,1 vs. 61,6, $p=0,001$). Dieser Unterschied glich sich allerdings im Verlauf des weiteren Nachbeobachtungszeitraumes an. Gemessen an einem etablierten Cut-Off-Wert [56] wiesen 55,7% (ORP) gegenüber 29,5% (RARP) nach 3 Monaten eine gute allgemeine HRQOL auf ($p<0,001$). Auch dieser Unterschied verringerte sich im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes, sodass am Ende der Nachbeobachtung kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden konnte (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte (Standardabweichung, SD) der EORTC QLQ C30 Subdomänen nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

	Mittelwert (SD) EORTC QLQ C30 Wert											
	Präoperativ			3-Monate nach OP			12- Monate nach OP			24- Monate nach OP		
	ORP	RARP	p	ORP	RARP	p	ORP	RARP	p	ORP	RARP	p
Symptomskala												
Dyspnoe	3,6 (12,6)	6,3 (17,8)	0,070	9,9 (15,4)	9,2 (18,9)	0,295	10,3 (23,7)	3,5 (10,5)	0,329	6,4 (18,9)	10,1 (18,6)	0,246
Schmerz	8,1 (18,0)	9,4 (18,6)	0,363	12,8 (16,8)	17,2 (23,7)	0,352	9,2 (17,0)	7,9 (17,0)	0,687	12,3 (18,9)	9,4 (18,7)	0,329
Fatigue	11,6 (17,1)	14,5 (20,3)	0,452	20,7 (20,6)	25,4 (25,4)	0,013	13,4 (18,4)	19,9 (24,7)	0,400	16,2 (20,4)	18,8 (22,8)	0,736
Schlaflosigkeit	16,9 (26,4)	24,2 (32,2)	0,044	21,6 (29,6)	27,3 (30,6)	0,367	13,8 (24,4)	19,8 (29,9)	0,220	26,8 (31,2)	24,6 (33,7)	0,354
Appetitverlust	2,2 (9,6)	3,4 (13,3)	0,472	2,7 (12,1)	3,0 (9,7)	0,580	0,9 (8,5)	1,2 (9,6)	1,000	1,3 (6,5)	2,9 (9,6)	0,484
Übelkeit/ Erbrechen	0,6 (3,2)	1,0 (6,6)	0,826	0,9 (5,5)	3,1 (12,1)	0,260	3,4 (9,3)	0,9 (3,8)	0,330	4,5 (13,0)	3,6 (11,2)	0,930
Obstipation	3,6 (13,9)	3,9 (14,6)	0,821	12,6 (25,3)	9,1 (17,2)	0,844	6,9 (13,7)	7,0 (17,8)	0,744	7,7 (19,6)	5,8 (12,9)	0,950
Diarrhoe	5,1 (14,3)	7,8 (18,3)	0,123	7,2 (13,9)	10,1 (21,2)	0,747	4,6 (11,7)	7,1 (17,7)	0,796	11,5 (18,7)	7,2 (17,3)	0,310
Skala zu finanziellen Faktoren												
	2,6 (10,7)	4,5 (16,0)	0,271	13,5 (25,4)	16,2 (25,4)	0,545	7,8 (12,9)	7,0 (17,8)	0,829	6,7 (13,5)	9,5 (16,3)	0,185
Funktionsskala												
Physisch	96,8 (8,6)	95,8 (9,5)	0,296	92,1 (9,4)	86,5 (16,6)	0,334	93,3 (13,2)	95,1 (10,1)	0,753	93,8 (10,8)	93,0 (11,3)	0,645
Rollenfunktion	94,0 (17,2)	91,8 (18,5)	0,094	77,9 (21,9)	66,1 (18,2)	0,002	87,4 (17,1)	80,7 (23,7)	0,376	86,5 (22,6)	81,9 (20,7)	0,217
Kognitiv	91,7 (15,0)	90,7 (15,8)	0,583	86,0 (17,8)	83,3 (23,9)	0,954	92,0 (14,5)	90,4 (17,0)	0,762	88,5 (18,1)	87,0 (16,6)	0,583
Emotional	72,4 (23,6)	71,0 (23,3)	0,493	73,6 (22,9)	64,9 (21,8)	0,083	81,3 (20,0)	71,5 (27,7)	0,289	75,0 (25,4)	76,8 (24,4)	0,823
Sozial	87,2 (20,4)	86,6 (19,4)	0,457	71,2 (27,1)	64,6 (29,1)	0,325	80,5 (23,2)	78,1 (27,2)	0,813	71,0 (25,0)	75,4 (25,3)	0,470
Globaler Gesundheitsstatus (GHS)												
	74,7 (19,7)	71,6 (20,2)	0,115	70,1 (19,3)	61,6 (19,2)	0,001	75,7 (19,1)	70,1 (19,8)	0,069	71,6 (21,6)	72,2 (21,9)	0,831

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology 2020

8.3.2 Rollenfunktion

Die Rollenfunktion zeigte drei Monate nach OP einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$). Die Patienten der ORP-Gruppe erreichten in der Rubrik Rollenfunktion im Mittel einen Punktwert von 77,9 (SD 21,9). Dieser Mittelwert lag signifikant über dem der RARP Gruppe, für die sich ein Mittel von 66,1 (SD 18,2) errechnete. Nach 12 und 24 Monaten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen ORP und RARP beobachtet werden (87,4 (SD 17,1) vs. 80,7 (SD 23,7), $p=0,376$ und 86,5 (SD 22,6) vs. 81,9 (SD 20,7), $p=0,217$). (Tabelle 3, Abbildung 1)

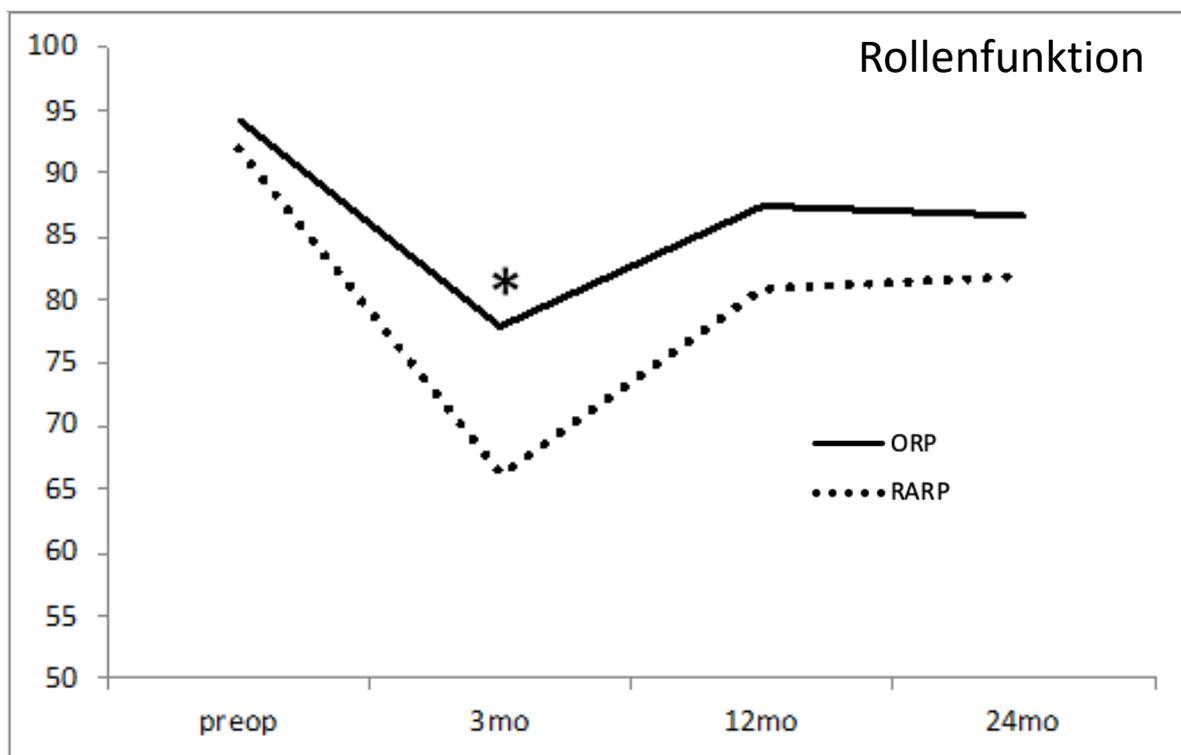


Abbildung 1: Rollenfunktion präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

*signifikanter Unterschied ($p<0,05$)

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology 2020

8.3.3 Kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und physische Funktion

Zu keinem der postoperativen Untersuchungszeitpunkte konnte in den Rubriken „kognitive Funktion“ (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 86,0 (SD 17,8) vs. 83,3 (SD 23,9), $p=0,954$; nach 12 Monaten: 92,0 (SD 14,5) vs. 90,4 (SD 17,0), $p=0,762$; nach 24 Monaten: 88,5 (SD 18,1) vs. 87,0 (SD 16,6), $p=0,583$), „emotionale Funktion“ (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 73,6 (SD 22,9) vs. 64,9 (SD 21,8), $p=0,083$; nach 12 Monaten: 81,3 (SD 20,0) vs. 71,5 (SD 27,7), $p=0,289$; nach 24 Monaten: 75,0 (SD 25,4) vs. 76,8 (SD 24,4), $p=0,823$), „soziale Funktion“ (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 71,2 (SD 27,1) vs. 64,6 (SD 29,1), $p=0,325$; nach 12 Monaten: 80,5 (SD 23,2) vs. 78,1 (SD 27,2), $p=0,813$; nach 24 Monaten: 71,0 (SD 25,0) vs. 75,4 (SD 25,3), $p=0,470$) und „physische Funktion“ (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 92,1 (SD 9,4) vs. 86,5 (SD 16,6), $p=0,334$; nach 12 Monaten: 93,3 (SD 13,2) vs. 95,1 (SD 10,1), $p=0,753$; nach 24 Monaten: 93,8 (SD 10,8) vs. 93,0 (SD 11,3), $p=0,645$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der ORP- und der RARP-Subgruppe erfasst werden (Tabelle 3, Abbildung 2).

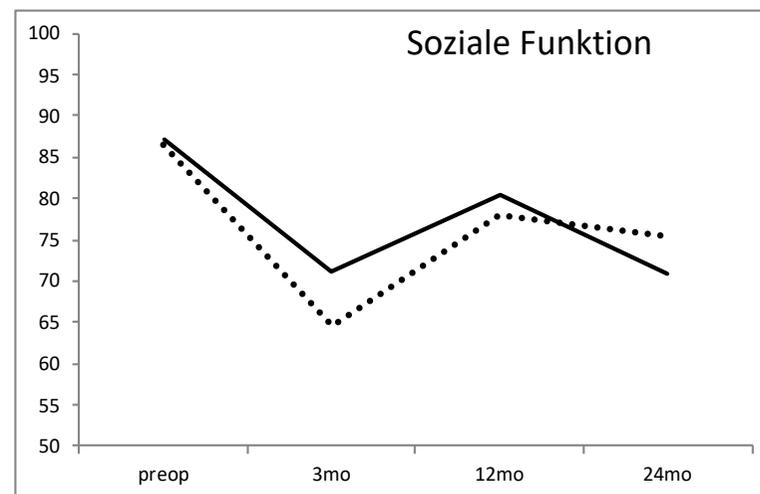
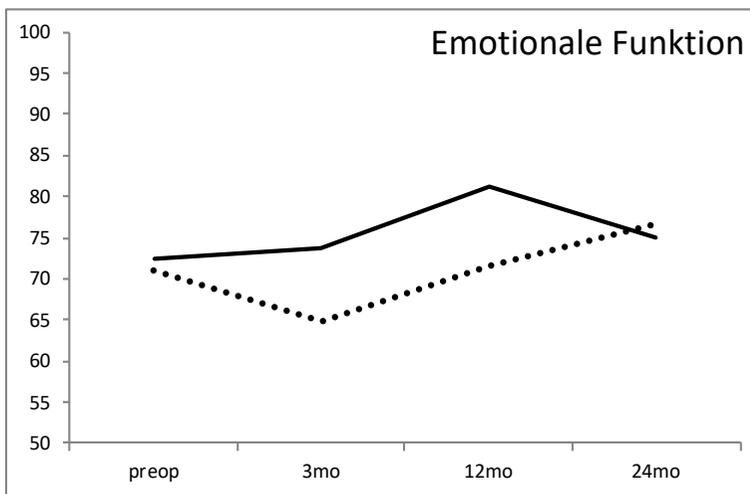
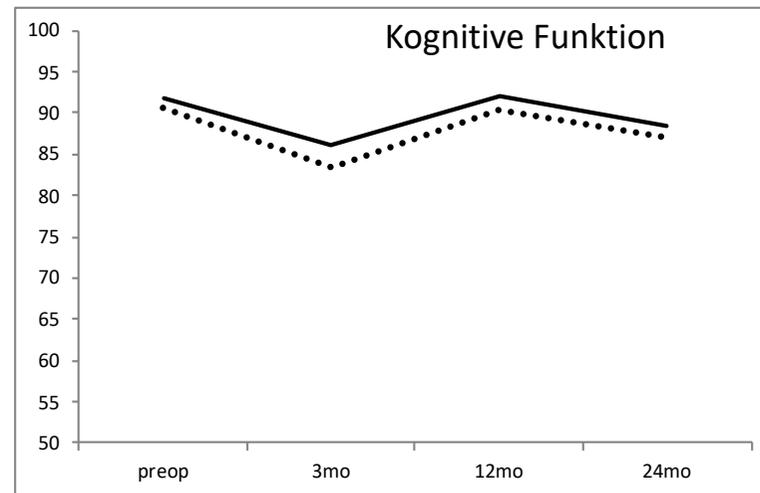
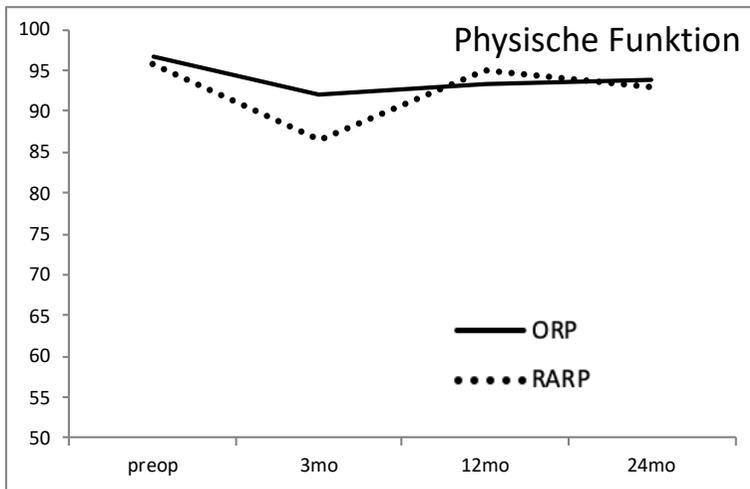


Abbildung 2: Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Physische Funktion präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. World Journal of Urology 2020

8.4 Symptome

8.4.1 Dyspnoe

Die Dyspnoe unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant. (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 9,9 (SD 15,4) vs. 9,2 (SD 18,9), $p=0,295$; nach 12 Monaten: 10,3 (SD 23,7) vs. 3,5 (SD 10,5), $p=0,329$; nach 24 Monaten: 6,4 (SD 18,9) vs. 10,1 (SD 18,6), $p=0,246$) (Tabelle 3, Abbildung 3)

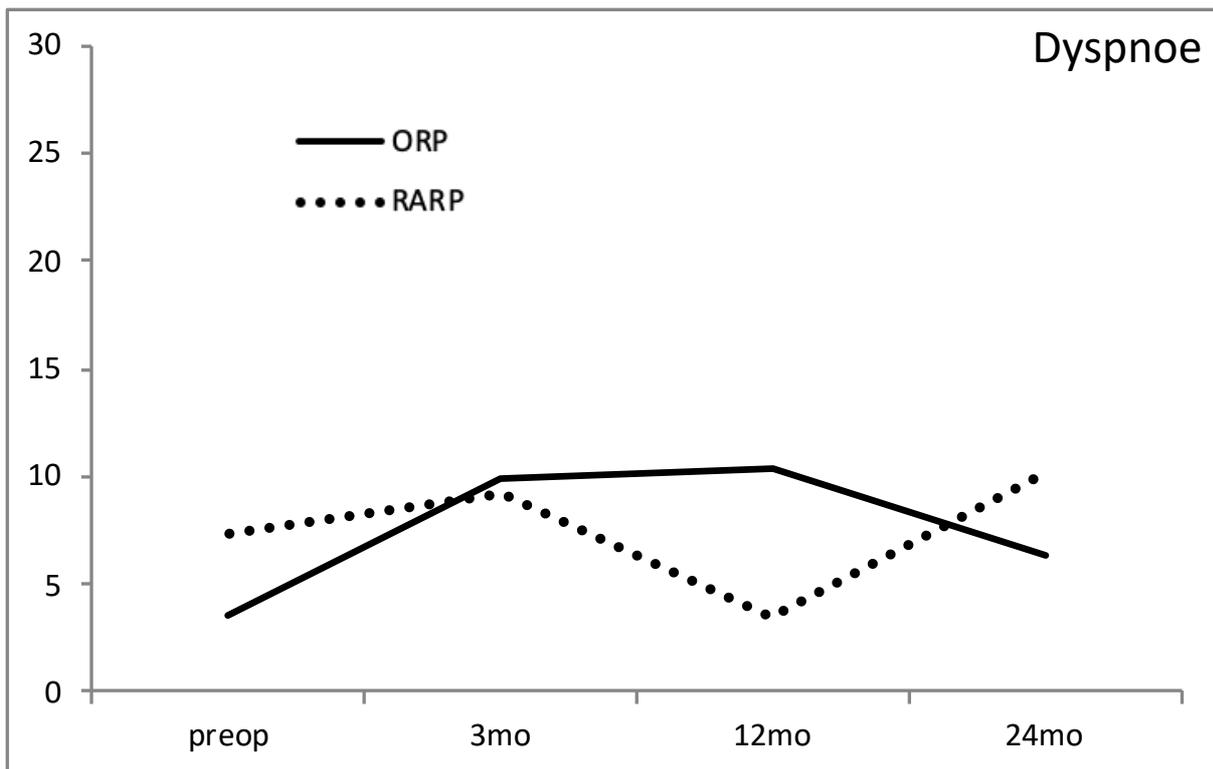


Abbildung 3: Dyspnoe präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. World Journal of Urology 2020

8.4.2 Schmerzen

Auch in der Erhebung der Schmerzsymptomatik fand sich zu den untersuchten Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 12,8 (SD 16,8) vs. 17,2 (SD 23,7), $p=0,352$; nach 12 Monaten: 9,2 (SD 17,0) vs. 7,9 (SD 17,0), $p=0,687$; nach 24 Monaten: 12,3 (SD 18,9) vs. 9,4 (SD 18,7), $p=0,329$) (Tabelle 3, Abbildung 4)

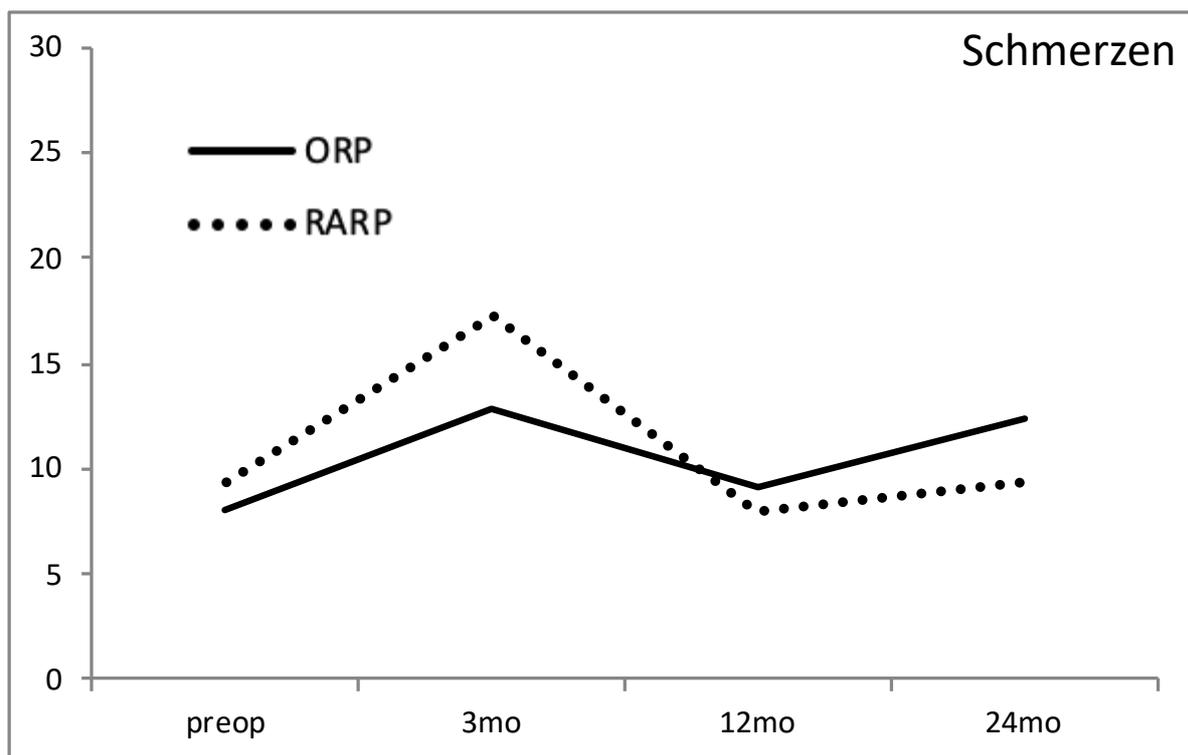


Abbildung 4 Schmerzen präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboter assistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. World Journal of Urology 2020

8.4.3 Fatigue und Schlaflosigkeit

Die erfasste Fatigue, zeigte sich drei Monate postoperativ signifikant verschieden (ORP vs. RARP nach 3 Monaten: 20,7 (SD 20,6) vs. 25,4 (SD 25,4), $p=0,013$) Nach 12 und 24 Monaten fiel das Fatigue-Level in beiden Gruppen wieder leicht ab und unterschied sich nicht mehr signifikant (nach 12 Monaten ORP vs. RARP: 13,4 (SD 18,4) vs. 19,9 (SD 24,7), $p=0,400$; nach 24 Monaten: 16,2 (SD 20,4) vs. 18,8 (SD 22,8), $p=0,736$ (Tabelle 3, Abbildung 5)

Die erfasste Schlaflosigkeit zeigte präoperativ einen signifikant höheren Wert in der ORP Gruppe (ORP 24,2 (32,2) vs. RARP 16,9 (26,4) ($p=0,044$)). Im Verlauf der weiteren Nachbeobachtungszeitpunkte ließ sich allerdings kein signifikanter Unterschied zeigen. (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 21,6 (SD 29,6) vs. 27,3 (SD 30,6), $p=0,367$; nach 12 Monaten: 13,8 (SD 24,4) vs. 19,8 (SD 29,9), $p=0,220$; nach 24 Monaten: 26,8 (SD 31,2) vs. 24,6 (SD 33,7), $p=0,354$ (Tabelle 3, Abbildung 5)

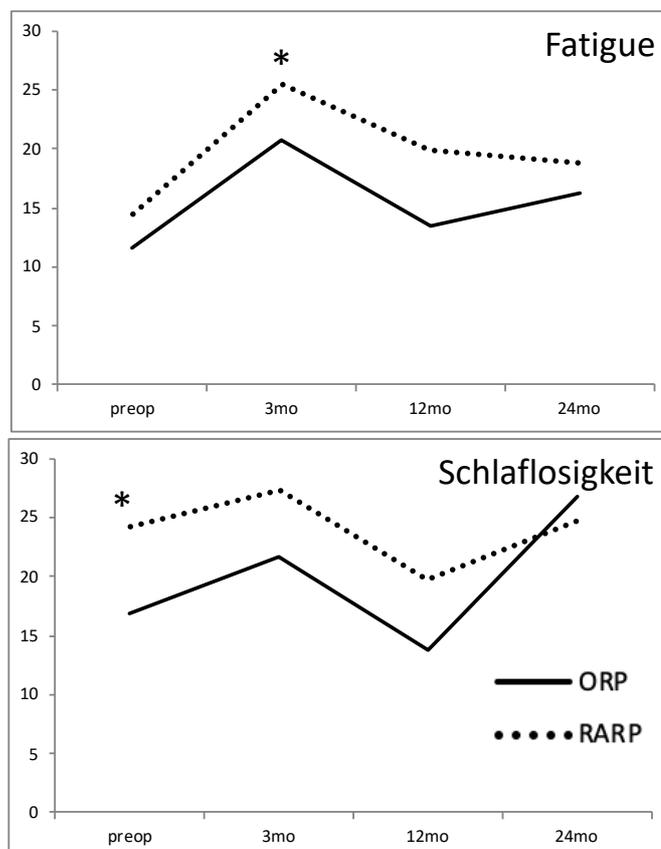


Abbildung 5: Fatigue und Schlaflosigkeit präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP). *signifikanter Unterschied ($p<0,05$)

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology

8.4.4 Appetitsverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe

Die Symptome Appetitsverlust (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 2,7 (SD 12,1) vs. 3,0 (SD 9,7), $p=0,580$; nach 12 Monaten: 0,9 (SD 8,5) vs. 1,2 (SD 9,6), $p=1,000$; nach 24 Monaten: 1,3 (SD 6,5) vs. 2,9 (SD 9,6), $p=0,484$), Übelkeit/Erbrechen (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 0,9 (SD 5,5) vs. 3,1 (SD 12,1), $p=0,260$; nach 12 Monaten: 3,4 (SD 9,3) vs. 0,9 (SD 3,8), $p=0,330$; nach 24 Monaten: 4,5 (SD 13,0) vs. 3,6 (SD 11,2), $p=0,930$), Obstipation (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 12,6 (SD 25,3) vs. 9,1 (SD 17,2), $p=0,844$; nach 12 Monaten: 6,9 (SD 13,7) vs. 7,0 (SD 17,8), $p=0,744$; nach 24 Monaten: 7,7 (SD 19,6) vs. 5,8 (SD 12,9), $p=0,950$), und Diarrhoe (nach 3 Monaten ORP vs. RARP: 7,2 (SD 13,9) vs. 10,1 (SD 21,2), $p=0,747$, nach 12 Monaten: 4,6 (SD 11,7) vs. 7,1 (SD 17,7), $p=0,796$; nach 24 Monaten: 11,5 (SD 18,7) vs. 7,2 (SD 17,3), $p=0,310$), wiesen weder präoperativ noch im postoperativen Verlauf einen signifikanten Unterschied zwischen den OPR und RARP- Patienten auf. (Tabelle 3, Abbildung 6)

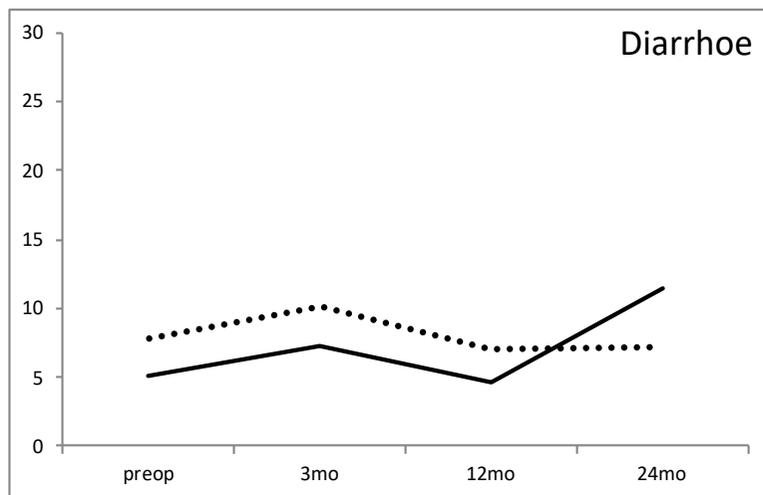
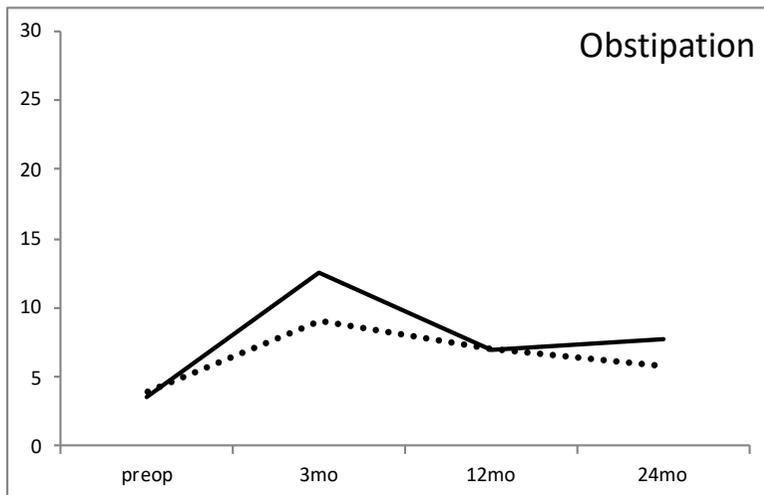
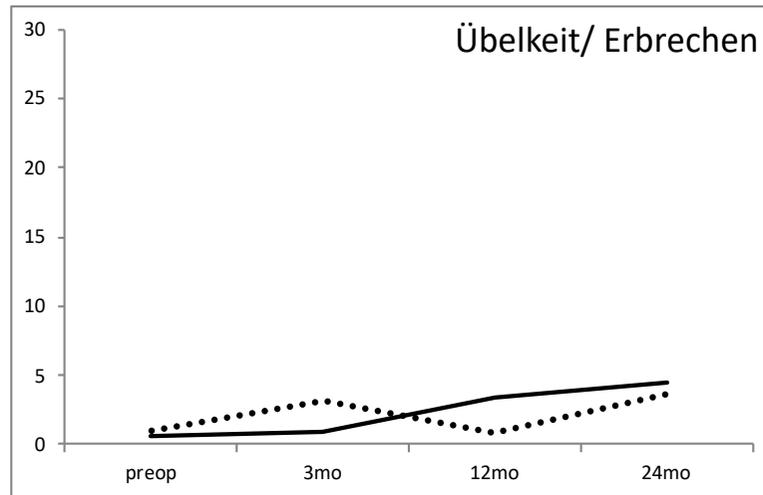
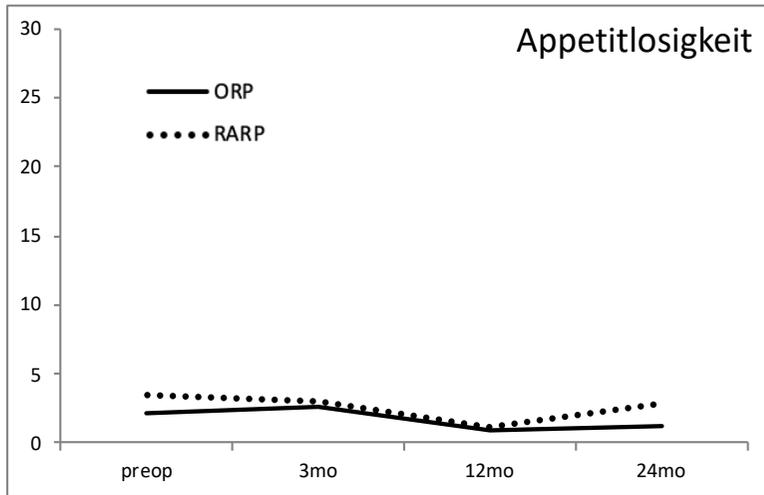


Abbildung 6: Appetitlosigkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology 2020

8.4.5 Allgemeine Lebensqualität

Die Allgemeine Lebensqualität die sich aus den Fragen 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ und 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens errechnet, zeigt nach drei Monaten einen signifikant schlechteren Wert für die Gruppe der RARP ($p=0,001$). Dieser gleicht sich in der weiteren Nachbeobachtung an und ist ab dem zwölften Monat der Nachbeobachtung nicht mehr signifikant. (Tabelle 3, Abbildung 7)

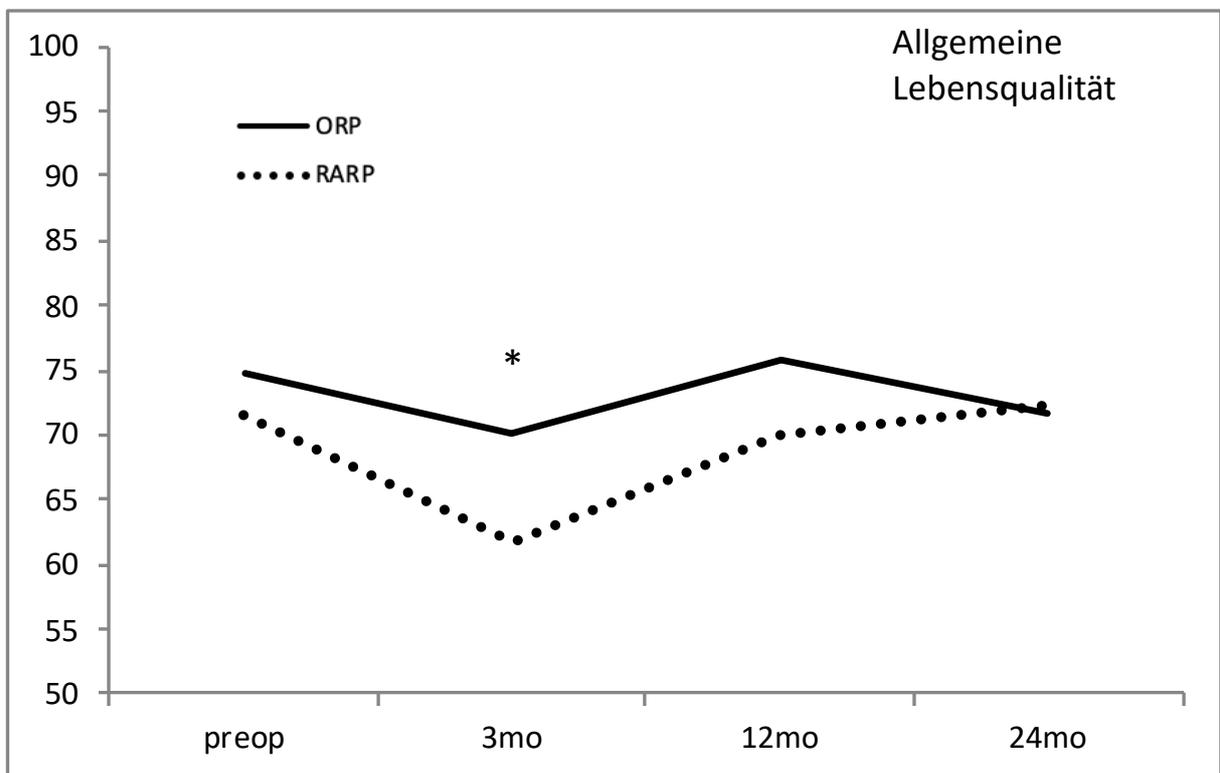


Abbildung 7: Allgemeine Lebensqualität präoperativ, 3 Monate nach OP (mo), 12 Monate, und 24 Monate nach offener retropubischer Prostatektomie (ORP) oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP).

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. World Journal of Urology 2020

8.5 Einflussfaktoren auf die allgemeine Lebensqualität

8.5.1 ICIQ-SF, IIEF-5 und RARP

In der multivariaten Analyse konnten die roboterassistierte OP-Technik sowie der ICIQ-SF-Wert als unabhängige Prädiktoren für eine schlechtere allgemeine HRQOL nach 3 Monaten bestätigt werden (definiert durch zuvor veröffentlichte cut-off-Werte [56]; $p=0,050$). In den Kontrollen 12 ($p<0,001$ und $p=0,001$) und 24 ($p=0,003$ und $p=0,009$) Monate nach dem operativen Eingriff, ließen sich der ICIQ-SF- sowie der IIEF-5-Wert als unabhängige Prädiktoren für die postoperative allgemeine HRQOL bestätigen. (Tabelle 4)

Zur Berücksichtigung unterschiedlicher Erfahrungsniveaus der an der Untersuchung teilnehmenden Chirurgen wurde eine Analyse mit Schwerpunkt auf dem erfahrensten ORP- und RARP-Chirurgen durchgeführt und ein Vergleich zu allen verbleibenden Chirurgen gezogen. Hierfür zeigte sich für keinen der untersuchten Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied ($p=0,651$; $p=0,360$; $p=0,105$). (Tabelle 4)

Tabelle 4: Multivariate Analyse der prädiktiven Faktoren einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität “health-related quality of life” nach offener retropubischer (ORP) und roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) (CI = Konfidenzintervall; ICIQ-SF = International Consultation of Incontinence Short Form; IIEF-5 = International Index of Erectile Function). Endpunkt (Ereignis) war eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität “general health-related quality” basierend auf einem QLQ-C30 Wert für den allgemeinen Gesundheitszustand “global health status” von 70 oder mehr.

Zeit nach Operation	Prädikatives Merkmal	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	95% CI	p Wert
3mo	ICIQ-SF (Wert)	-0,264	0,768	0,691 - 0,853	<0,001
	Erfahrung Operateur (Alle vs. Erfahrenste)	-0,179	0,836	0,385 - 1,815	0,651
	IIEF-5 (Wert 18 oder mehr)	0,011	1,011	0,324 - 3,149	0,985
	RARP	-0,768	0,464	0,215 - 0,999	0,050
12mo	ICIQ-SF (Wert)	-0,272	0,762	0,660 - 0,880	<0,001
	Erfahrung Operateur (Alle vs. Erfahrenste)	-0,410	0,664	0,276 - 1,597	0,360
	IIEF-5 (Wert 18 oder mehr)	2,130	8,417	2,280 - 31,078	0,001
	RARP	-0,549	0,578	0,240 - 1,389	0,220
24mo	ICIQ-SF (Wert)	-0,420	0,657	0,499 - 0,865	0,003
	Erfahrung Operateur (Alle vs. Erfahrenste)	-1,221	0,295	0,067 - 1,289	0,105
	IIEF-5 (Wert 18 oder mehr)	2,101	8,176	1,683 - 39,729	0,009
	RARP	0,548	1,729	0,435 - 6,877	0,437

Angepasst von [1], mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags; Bischoff & Kretschmer et al. Wold Journal of Urology 2020

9 Diskussion:

Trotz der weit verbreiteten Anwendung des roboterassistierten Operationsverfahrens (RARP) in der chirurgischen Therapie des lokal begrenzten sowie lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, fehlt bisher die Evidenz, um eine Anwendung des Operationsroboters grundsätzlich zu empfehlen. [63] Folgerichtig stufen die aktuellen EAU-Richtlinien offene und laparoskopisch-roboterassistierte Ansätze als gleichwertig ein, solange sie von vergleichbar erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden. [64] Vergleicht man beide chirurgischen Ansätze bezüglich ihrer Vorteile, so bietet die RARP durch den transperitonealen Zugangsweg und den vergleichsweise parallel zur Körperlängsachse verlaufenden Blickwinkel auf das Operationsfeld eine verbesserte Übersicht des Operationsgebiets. Ein Tremorfilter ermöglicht es, ungewollte Zitterbewegungen des Operateurs herauszurechnen. Die Auflösung der Kamera ermöglicht eine bis zu zehnfache Vergrößerung und die parallel ausgerichtete Lichtquelle eine optimale Ausleuchtung des Operationsgebietes. Ein Wechsel der Optiken mit verschiedenen optischen Achsen (0° , 30°) ermöglicht eine flexible Anpassung an die enge Anatomie im männlichen kleinen Becken. [65] Ein großer Vorteil der offenen Chirurgie demgegenüber ist die Haptik, welche bei der roboterassistierten OP-Technik fehlt. Dadurch, dass die Bewegungen nicht „übersetzt“ werden, erhält der Chirurg während der ORP eine direkte Rückmeldung über die Beschaffenheit des Gewebes. Dies ermöglicht selbst bei eingeschränkter Sicht zu arbeiten und auch optisch ähnliches Gewebe voneinander taktil zu unterscheiden.

Ein weiterer Unterschied ist die Operationsdauer. In den von Yaxley und Kollegen 2016 veröffentlichten Daten belief sich die Operationsdauer bei der ORP auf 202min (SD 51) und unterschied sich damit signifikant ($p < 0,0001$) von der RARP, die im Mittel 234min (SD 37) betrug [66]. Auch in der in der aktuellen Studie untersuchten Kohorte zeigte sich die Operationsdauer der ORP signifikant kürzer im Vergleich zur RARP, welche im Mittel dauerte eine RARP fast dreimal so lange wie eine ORP dauerte. Die längere Operationsdauer bedeutet für die Patienten neben ökonomischen Faktoren, welche in Deutschland aufgrund einer Kostenübernahme durch die Kliniken in der Regel

nicht ins Gewicht fallen, auch eine verlängerte Narkosezeit. Die längere Narkose und die für die RARP notwendige Trendelenburglagerung machen diesen operativen Ansatz gerade für kardial erkrankte Patienten mit einem verringerten Herzzeitvolumen oder für Patienten, die durch die längere Narkose eine Auswirkung auf ihre kognitive Funktion zu befürchten haben, weniger attraktiv und stellt mitunter sogar eine Kontraindikation dar. [67] Im Vergleich zwischen ORP und RARP spielt der ökonomische Faktor eine nicht zu vernachlässigende Rolle, die mangels erwiesenermaßen vorteilhafter postoperativer Ergebnisse, noch weiter in den Fokus rückt. Lotan und Kollegen publizierten 2004 einen Vergleich der Kosten einer ORP, einer LRP und einer RARP in einer Einrichtung. Die ORP war im Vergleich zur RARP im Mittel 1.726 Dollar billiger. Dieser Unterschied ließ sich zum größten Teil auf die Anschaffungs- und Wartungskosten für den Operationsroboter zurückführen. [68] Auch der im Rahmen der LAPRO (laparoscopic prostatectomy robot open) Studie 2018 durchgeführte Unkostenvergleich zwischen ORP und RARP an 14 schwedischen Zentren zeigte einen deutlichen Unterschied. Hier beliefen sich die Mehrkosten einer RARP auf 3.837 Dollar pro Eingriff. Die Faktoren, die hierbei den größten Einfluss auf die Gesamtkosten hatten, waren die Anschaffung und Wartung des Operationsroboters, die Operationszeit, sowie die Zeit der Hospitalisierung und des krankheitsbedingten Arbeitsausfalls des Patienten. [69] Bolenz und Kollegen kommen in ihrer 2014 veröffentlichten Literaturrecherche über Kosten einer radikaler Prostatektomie zu dem Schluss, dass der Einsatz des Operationsroboters aus ökonomischer Sicht nicht kosteneffektiv ist und die Notwendigkeit für dessen Einsatz zumindest weiter geprüft werden sollte. [1, 70]

Demgegenüber steht der nachgewiesenermaßen geringere intraoperative Blutverlust der RARP, welcher sich zumindest teilweise durch einen intraoperativ erhöhten intraabdominellen Druck erklären lässt. Basiri und Kollegen geben in einer 2018 veröffentlichten Metaanalyse einen mittleren Unterschied von: 473,46 ml; 95% CI 424,67–522,24; $p < 0,001$ an. [71]

Ein weiterer Vorteil der RARP könnte in einer steileren Lernkurve liegen. Diese Hypothese wird beispielsweise dadurch gestützt, dass das Vorgehen bei einer RARP im Vergleich zur ORP rein visuell

gesteuert ist, während für den Fortschritt einer ORP die Haptik eine zentrale Bedeutung hat. Der visuelle Eindruck, also der Blick auf das OP-Feld, ist für Operateur und Assistent bei der RARP identisch, während bei der ORP die Haptik, also die Information über die Beschaffenheit des operierten Gewebes durch beispielsweise den Widerstand beim Schneiden, nur vom Operateur wahrgenommen werden kann. Der Vorteil einer steileren Lernkurve beim Erlernen der RARP wird von den Autoren mancher Studien vermutet, ist allerdings noch nicht belegt worden. [48, 72, 73]

Zum Vergleich von ORP und RARP bezüglich der onkologischen Ergebnisse dienen in Abwesenheit von Langzeitbeobachtungen lediglich Surrogatparameter wie beispielsweise ein positiver Absetzungsrand. Die von Yaxley und Kollegen 2016 veröffentlichten Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl positiver Absetzungsråder. 10% der ORP und 15% der RARP Patienten wiesen einen positiven Absetzungsrand auf ($p=0,21$). [66] Als sogenannter Surrogatparameter ist ein positiver Absetzungsrand aber nicht gleichzusetzen mit einem Tumorrezidiv. Preisser und Kollegen zeigten in 2019 veröffentlichten Daten, dass sich ein positiver Absetzungsrand erst ab einer Ausdehnung von $>3\text{mm}$ negativ auf ein BCR-freies Überleben auswirkte. [74] Chalfin und Kollegen konnten des Weiteren zeigen, dass der Gleason-Grad und die Ausdehnung des Tumors (nach der TNM Klassifikation) weitaus aussagekräftigere Parameter sind um das tumorspezifische Überleben eines Patienten abzuschätzen. [75]

Aufgrund der unzureichenden onkologischen Langzeiterfahrungen sind sogenannte „weiche“ Endpunkte, beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL), unerlässlich, um potenzielle Vorteile einer der konkurrierenden chirurgischen Techniken zu bewerten. Die prospektiv kontrollierte „LAPRO“ Studie erfasste frühe postoperative PROMs von über 2500 Patienten und konzentrierte sich auf perioperative Charakteristika, Komplikationen und Wiederaufnahmeraten [76], sowie auf Kontinenz- und Sexualfunktionsergebnisse [77]. Nach 12 Monaten Nachbeobachtung konnten die Autoren ähnliche Inkontinenzraten von 21,3% (RARP) und 20,2% (ORP) der beiden chirurgischen Ansätze feststellen. Generell ist es im Vergleich der postoperativen Kontinenz wichtig

zu beachten, dass die Definitionen der Kontinenz, sowie die Methoden ihrer Erfassung zwischen den derzeit verfügbaren Studien variieren. In der aktuellen Arbeit ist die Kontinenz mithilfe des validierten ICIQ-SF-Fragebogen erhoben worden. Dieser validierte Fragebogen ermöglicht es, in Ergänzung zur Erfassung des Urinverlusts in absoluten Mengenangaben, zusätzlich den subjektiven Einfluss der Inkontinenz auf die Lebensqualität, zu erfassen. [61] Die Ergebnisse bezüglich der sexuellen Dysfunktion in der hier vorgestellten Untersuchung sind mit den Ergebnissen der LAPRO-Studie vergleichbar. 12 Monate nach radikaler Prostatektomie konnten Haglund und Kollegen zwar keinen signifikanten Unterschied in der Kontinenz der Patienten feststellen, beobachteten aber, dass 12 Monate nach RARP signifikant weniger Patienten unter erektiler Dysfunktion litten als 12 Monate nach ORP (70% RARP vs. 75% ORP; OR: 0.81 (95% CI, 0.66–0.98)). [77] Eine aktuelle Studie wertete die Follow-up-Ergebnisse nach ORP und RARP von fast 1.500 Patienten auf Basis der CaPSURE-Datenbank aus und schloss einen HRQOL-Fragebogen (Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form (EPIC-26)) ein. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die HRQOL-Ergebnisse nach Abschluss einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 3 Jahren finden. [78] Analog zu den Ergebnissen der aktuellen Studie konnten hierbei im ersten Jahr der Nachbeobachtung höhere Harnkontinenzraten für die ORP gegenüber der RARP beobachtet werden. Im Gegensatz zu den in der aktuellen Arbeit vorgestellten Patientenkohorten zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede bezüglich des Tumorstadiums und des Gleason-Grades zwischen der ORP- und der RARP-Untergruppe. [1, 78]

In einer Metaanalyse von Studien, die Potenzraten nach radikaler Prostatektomie untersuchten, beschrieben Ficarra und Kollegen signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Potenz 12 Monate nach RARP gegenüber der ORP. Eine erektile Dysfunktion bestand 12 Monate nach ORP bei 47,8% (403 von 843 Fällen) und 12 Monate nach RARP bei 24,2% (183 von 756 Fällen) (OR: 2,84; 95% CI, 1,48–5,43; $p=0,002$). Allerdings ist diese Metaanalyse durch verschiedene Faktoren limitiert. Die Definitionen einer erektilen Dysfunktion sowie Operationstechniken, insbesondere der

Nervschonung, variierten zwischen den jeweiligen Studien und beteiligten Zentren, eine endgültige Bewertung steht somit noch aus. [79]

Bezüglich der Auswertung der postoperativen funktionellen Ergebnisse konnte in einer von Briganti und Kollegen veröffentlichten Arbeit gezeigt werden, dass ein hoher präoperativer IIEF-5-Wert, sowie das Alter eines Patienten unabhängige Prädiktoren einer guten postoperativen erektilen Funktion darstellen. [80] Um den verzerrenden Einfluss einer präoperativen erektilen Dysfunktion auszuschließen, wurden in die aktuelle Arbeit nur Patienten mit einem IIEF-5-Wert von >18 eingeschlossen und mittels Propensity-Score-Matching die Kohorten abgeglichen. Das in der aktuellen Arbeit verwendete Propensity-Score-Matching ist eine häufig verwendete Methode, um eine Kontrollgruppe mit ähnlichen Merkmalen wie die der zu untersuchenden Gruppe zu finden und Verzerrungen, die durch unausgewogene Parameter, wie z.B. Patientencharakteristika (Alter etc.) verursacht werden zu reduzieren und somit für retrospektive Arbeiten einige Merkmale einer randomisierten kontrollierten Studie zu imitieren. [81] Verzerrungen aufgrund von unbekanntem, nicht gemessenen Faktoren können jedoch nicht korrigiert werden. [82] Das Propensity-Score-Matching erlaubt im Gegensatz zur multivariaten Regression, die statistisch auf ein Verhältnis von Ereignissen beschränkt ist, die Einbeziehung mehrerer Variablen. Coughlin und Kollegen randomisierten 326 Patienten im Alter von 35 bis 70 Jahren, von denen die Hälfte sich einer RARP und die andere Hälfte einer ORP unterzog. [17] Die primären Endpunkte der Studie waren Kontinenz und erektile Funktion nach 6, 12 und 24 Monaten, die ähnlich wie in der hier vorgestellten Untersuchung mit Hilfe von validierten Fragebögen erfasst wurde. Zur Erfassung der Auswirkungen von ORP und RARP auf Kontinenz und erektile Funktion dienten der Kontinenz- und der Potenzteil des Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Fragebogens. Die erektile Funktion wurde analog zur hier vorgestellten Untersuchung zusätzlich mit dem IIEF-5-Fragebogen erfasst. Die Autoren fanden hierbei ähnliche funktionelle sowie onkologische Ergebnisse nach 24 Monaten Beobachtungszeit. Es ist jedoch festzustellen, dass der Chirurg, der die ORP durchführte, erfahrener war als die Chirurgen, welche die RARP durchführten. Es wurde postuliert, dass eines der wichtigsten

Ergebnisse dieser Studie eine relativ steilere Lernkurve für die RARP im Vergleich zur ORP war. [72, 73]

Um die Auswirkungen der Lernkurve auf die in dieser Arbeit untersuchten Parameter zu minimieren, wurden in der aktuellen Studie nur Chirurgen mit einer ausreichenden Erfahrung einbezogen. Diese wurde anhand einer Mindestanzahl von 50 vorab durchgeführten Operationen definiert. In einer kürzlich durchgeführten Lernkurvenanalyse der RARP untersuchten Bravi und Kollegen Unterschiede in der Häufigkeit eines (PSM) und biochemischen Rezidivs zwischen Chirurgen mit 10 und Chirurgen mit 250 zuvor durchgeführten Operationen und fanden eine Risikoreduktion von 7,1% für einen PSM. [83] Eine weitere Lernkurvenanalyse für ORP durch Kretschmer und Kollegen zeigte nachweisbare Lernkurveneffekte in Bezug auf PSM und Langzeitkontinenz für die ersten 750 bzw. 300 Operationen. Für diese Analyse wurden, um den Einfluss der Erfahrung des Operateurs auf das Vorkommen eines positiven Absetzungsrandes, postoperativer Kontinenz und Operationszeit zu untersuchen, retrospektiv 2269 Patienten untersucht, die zwischen April 2004 und Juni 2012 von demselben Operateur operiert wurden. Interessanterweise ließ sich eine Verbesserung der postoperativen Kontinenz bis zum 300sten Eingriff beobachten, während positive Absetzungsrande sogar bis zum 750ten Eingriff immer seltener auftraten. Noch bis zum 1.000sten Eingriff ließ sich eine Verbesserung in der Operationszeit zeigen. [58] Choi und Kollegen untersuchten die Auswirkungen der Operationserfahrung von ORP- und RARP-Operateuren und beobachteten signifikante Auswirkungen auf die Notwendigkeit einer weiteren Tumorthherapie, Bluttransfusionshäufigkeit, Hospitalisierungszeit und das Auftreten sonstiger Komplikationen. Allerdings wurde der cut-off-Wert für die Operationserfahrung in dieser Untersuchung sehr niedrig und zwischen den Verfahren ORP und RARP unterschiedlich gewählt. RARP-Operateure wurden mit 1-17 Eingriffen als „wenig erfahren“, mit 18-52 Eingriffen als „mittel erfahren“ und darüber (53-424) als „erfahren“ eingestuft, während die Grenzen bei ORP Operateuren bei 1-11, 12-25 und 26-94 Eingriffen lagen. [84] Die in der aktuellen Studie gewählte minimale Operationserfahrung lag bei 50 Eingriffen, um die Auswirkung der Operationserfahrung auf die postoperativen Ergebnisse zu verringern. Die größte Studie zur

Bewertung der Ergebnisse nach ORP und RARP umfasste insgesamt 10.790 Patienten aus einer Einrichtung mit sehr großer Fallzahl. Untersucht wurden Patienten, die zwischen 2008 und 2016 offenchirurgisch (ORP) (7007 Patienten) oder mittels RARP (3783 Patienten) prostatektomiert wurden. Bezüglich der postoperativen Kontinenz wurden eine Woche nach Entfernung des intraoperativ eingelegten Dauerkatheters für die ORP-Untergruppe höhere Frühkontinenzraten festgestellt (25,8 vs. 21,8%, $p=0,001$), jedoch konnten nach 3 und 12 Monaten nach Altersstandardisierung keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden. Auch in der hier vorliegenden Studie wurde ein großer Einfluss der Erfahrung des Operateurs auf funktionelle und onkologische Ergebnisse analysiert, wobei höhere Frühkontinenzraten für die ORP Gruppe beobachtet werden konnten. Im Gegensatz zu den bereits zitierten Arbeiten wurde in der aktuellen Studie die Kontinenzrate jedoch auf der Grundlage des validierten Fünf-Punkte-ICIQ-SF Fragebogens untersucht. Dieser Fragebogen ist ein sensitiveres Werkzeug zur Untersuchung kleiner Unterschiede im Kontinenzstatus, als die quantitative Erfassung der vom Patienten benötigten Einlagen, welche darüber hinaus subjektiven wie objektiven (z.B. Vorlagenstärke) Einflüssen ausgesetzt ist. [1]

Der Fokus der aktuellen Studie liegt darauf eine "ideale" Patientenkohorte, bestehend aus jungen, überwiegend potenten Patienten mit günstigen Risikofaktoren zu untersuchen. Es ist zu vermuteten, dass bei diesen Patienten die postoperative HRQOL von überdurchschnittlicher Bedeutung ist, da sie aus mehreren Behandlungsmöglichkeiten einschließlich der aktiven Überwachung wählen können. Aktuelle Ergebnisse der EURPROM-Studie (Europa Uomo Patient Reported Outcomes Study), welche die Daten von 2943 Europäern aus 25 Ländern in einer 6-jährigen Nachbeobachtungsperiode auswertete, zeigen die Auswirkungen kurativer Therapien wie eine Bestrahlung oder eine Operation auf die subjektive Lebensqualität und unterstreichen damit die Wichtigkeit der AS als Therapieoption. Deschamps und Kollegen konnten zeigen, dass die AS den geringsten negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatte. [1, 85]

Darüber hinaus werden bei Patienten mit Niedrigrisiko-Kriterien selten adjuvante Therapien benötigt, sodass die sonst verzerrenden Auswirkungen adjuvanter Therapien auf die HRQOL-Ergebnisse minimal sind. [86]

Es ist wahrscheinlich, dass die präoperative erektile Funktion und Kontinenz der Patienten unabhängig vom pathologischen Tumorstadium das Potenzial haben, die postoperative HRQOL sowie die funktionellen Ergebnisse zu beeinflussen und die jeweilige Ergebnisanalyse behindern. In der bisher größten bevölkerungsbasierten Studie zu HRQOL bei Prostatakarzinompatienten analysierten Downing und Kollegen die PROMs bei 11.000 Männern mit lokalisiertem und fortgeschrittenem Prostatakrebs. Eingeschlossen wurden Patienten 18-42 Monate nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms. Mithilfe des „Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form“ (EPIC-26) - Fragebogens wurden Faktoren wie Kontinenz, irritative Beschwerden, sexuelle Funktion und Vitalität erfasst. Die Autoren zeigten, dass die meisten Patienten eine mit der allgemeinen Bevölkerung vergleichbare HRQOL erleben - auch wenn bei ihnen ein fortgeschrittenes Tumorleiden (Stadium III und IV nach ISUP) vorlag. Selbst die Patienten die unter aktiver Beobachtung standen, also keine sonstige Therapie ihres Prostatakarzinoms erhalten hatten, berichteten in 51% der Fälle von einer erektilen Dysfunktion. Die erektile Dysfunktion hatte einen immer kleiner werdenden Einfluss auf die Lebensqualität, je älter die untersuchten Patienten waren. Insbesondere junge Prostatakarzinompatienten unter 55 Jahren wiesen deutlich schlechtere HRQOL-Ergebnisse auf, wenn ihre sexuelle Funktion eingeschränkt war, während Patienten ≥ 75 Jahren in 80% eine schlechte sexuelle Funktion angaben, durch die sie nahezu keine Auswirkungen auf ihre Lebensqualität verspürten. [87]

Die Stärke der aktuellen Arbeit liegt in der ausgewogenen, ausreichend großen Kohorte sowie der Einbeziehung präoperativer Ausgangswerte. Basierend auf dem „Propensity-Score Matching“ wurden zwei Kohorten von Patienten erstellt, die sich in den onkologischen und funktionellen Ausgangsmerkmalen ähnelten, beziehungsweise keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. In einer 2014 veröffentlichten Arbeit konnten Singh und Kollegen für andere uro-onkologische Erkrankungen,

in diesem Fall das invasive Urothelkarzinom der Harnblase, bereits zeigen, dass präoperativ die HRQOL wesentlich zur Beratung bezüglich der Therapieentscheidung beiträgt. [88] Es ist zu vermuten, dass diese Ergebnisse auch auf die Patientenberatung vor einer radikalen Prostatektomie übertragen werden können.

Die aktuelle Arbeit liefert neue Einblicke in den prä- und postoperativen Verlauf der HRQOL von Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen. Bemerkenswerterweise ließen sich sowohl in uni-, als auch in multivariaten Analysen, für die etablierte und zuvor veröffentlichte cut-off Werte als Endpunkte gewählt wurden [56], nach 3 Monaten höhere Raten an guter allgemeiner HRQOL nach ORP im Vergleich zur RARP beobachten. Gleichzeitig liefert die hier vorgestellte Untersuchung Daten über die weiteren Unterpunkte des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, beispielsweise soziale und Rollenfunktionen, Symptome wie Schmerzen oder Obstipation und finanzielle Auswirkungen der Erkrankung auf die Patienten. Die hier vorliegende Arbeit ist die erste, die Unterschiede in der allgemeinen HRQOL explizit von Patienten mit günstigen klinischen und onkologischen Eigenschaften nach ORP und RARP untersucht. Auffällig ist, dass diese Unterschiede nicht allein durch unterschiedliche funktionelle Ergebnisse erklärt werden können. Zum einen zeigte die multivariable Analyse auch nach Anpassung für erektile Funktion und Kontinenz Unterschiede in den globalen GHS-Werten 3 Monate postoperativ und zum anderen konnten während der kurzen Nachbeobachtungszeit für ORP-Patienten einerseits eine bessere postoperative Kontinenz, andererseits aber etwas schlechtere Ergebnisse in Bezug auf die sexuelle Funktion beobachtet werden. So kann im Einklang mit früheren Studien keine Aussage über die Überlegenheit der funktionellen Ergebnisse einer der beiden Operationsmethoden gefällt werden. Eine mögliche Hypothese für Unterschiede in der früh-postoperativen HRQOL zwischen ORP- und RARP-Patienten könnte eine intensive Vermarktung der RARP beinhalten, die zu unrealistischen Erwartungen der Patienten führt. Können diese nicht erfüllt werden, ist es verständlich, dass es insbesondere in der frühen postoperativen Phase zu einer gewissen Enttäuschung der Patienten kommt. Kretschmer und Kollegen präsentierten 2017 Daten zur subjektiven Patientenzufriedenheit von 266 Patienten mit

einem „low risk“-Tumor nach d’Amico-Kriterien nach radikaler Prostatektomie und zeigten, dass nicht nur eine gute erektile Funktion, welche analog zu dieser Arbeit mit dem IIEF-5-Fragebogen erhoben wurde, sondern auch die perioperative Patientenberatung zu realistischen postoperativen funktionellen Ergebnissen, signifikant zur postoperativen Patientenzufriedenheit beiträgt. [57] Basierend auf den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeit ist anzunehmen, dass eine realistische und kritische präoperative Beratung von RARP-Patienten ebenso zu einer höheren postoperativen Patientenzufriedenheit führen könnte. Die Einschränkungen der aktuellen Studie ähneln denen früherer Vergleichsstudien zur Bewertung der Ergebnisse nach ORP und RARP. Obwohl in der aktuellen Studie nur ausreichend erfahrene Chirurgen einbezogen wurden, können Lernkurveneffekte nicht ausgeschlossen werden. [17, 78] In unserer Patientenkohorte war die mediane Fallzahl bei ORP-Chirurgen höher als bei RARP-Chirurgen. Allerdings wurde in Lernkurvenanalysen der gleichen Abteilung gezeigt, dass nach etwa 750 Fällen ein Plateau in Bezug auf die funktionellen Ergebnisse erreicht wird. [58] Um die Auswirkung der Chirurgenerfahrung auf die Analyse weiter zu begrenzen, wurde eine Analyse der beiden erfahrensten Chirurgen in unserer Patientenkohorte durchgeführt. Zu den Einschränkungen dieser Untersuchung sind fallende Antwortquoten für die Fragebögen während des postoperativen Follow-up Zeitraums zu nennen, die eine Verallgemeinerung unserer Daten erschweren. Die Antwortraten der hier vorliegenden Untersuchung entsprechen denen anderer aktueller Untersuchungen. Eine Metaanalyse, welche die Antwortraten von 175 Studien untersuchte, fand im Mittel eine Antwortrate von 55,6%. [89] Wie bei jeder mittels eines Propensity-Scores angepassten Analyse, ist auch in dieser Arbeit der Einfluss von nicht gemessenen verzerrenden Variablen möglich. In der aktuellen Studie wurde der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen benutzt, um die HRQOL der Patienten zu erfassen. Obwohl es sich nicht um einen Prostatakrebs-spezifischen Fragebogen handelt, liefert dieser valide Ergebnisse, die mit anderen Tumor-Entitäten sowie chirurgischen Eingriffen verglichen werden können. Zur Erhebung Prostatektomie-spezifischer postoperativer Ergebnisse wurden Urinverlust und sexuelle Funktion durch den Einschluss der validierten IIEF-5- und ICIQ-SF-Fragebögen in die Analyse abgefragt. [1]

In den versendeten Fragebögen wurde ebenso der postoperative PSA-Wert abgefragt, um die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidives nach den jeweiligen operativen Verfahren zu erheben. Auf die Auswertung und auf eine Aussage zum onkologischen Vergleich der beiden Operationstechniken wurde bewusst verzichtet, da die Nachbeobachtungszeit für eine solche Aussage als zu kurz gewertet wurde.

10 Literaturverzeichnis

1. Kretschmer, A., et al., *Health-related quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy in low- and intermediate-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis*. World J Urol, 2020. **38**(12): p. 3075-3083.
2. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up*. N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2319-2329.
3. Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
4. Institut, R.K. *Krebserkrankungen in Deutschland*. 2016; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?blob=publicationFile.
5. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer*. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
6. Bylsma, L.C. and D.D. Alexander, *A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer*. Nutr J, 2015. **14**: p. 125.
7. Lian, W.Q., et al., *Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies*. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 1902-10.
8. Rao, D., et al., *Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis*. Onco Targets Ther, 2015. **8**: p. 2817-26.
9. Schröder, F.H., et al., *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2027-35.
10. Carlsson, S., et al., *Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 46-52.
11. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2019, may; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0220Lk_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf.
12. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
13. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
14. Martin, R.M., et al., *Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. **319**(9): p. 883-895.
15. Ilic, D., et al., *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. Cd004720.
16. Ilic, D., et al., *Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2018. **362**: p. k3519.
17. Coughlin, G.D., et al., *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study*. Lancet Oncol, 2018. **19**(8): p. 1051-1060.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *PSA-Screening: Nutzen wiegt den Schaden nicht auf*. 2020; Available from: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/psa-screening-nutzen-wiegt-den-schaden-nicht-auf.13030.html>.
19. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination*. Urology, 1993. **42**(4): p. 365-74.

20. Sathianathan, N.J., et al., *Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2020.
21. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
22. Kristiansen, G., W. Roth, and B. Helpap, [*Grading of prostate cancer*]. Pathologe, 2016. **37**(4): p. 352-4.
23. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
24. Brierley, J.D., et al. *TNM classification of malignant tumors*. 2017; Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>.
25. Daskivich, T.J., et al., *Prediction of long-term other-cause mortality in men with early-stage prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study*. Urology, 2015. **85**(1): p. 92-100.
26. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.
27. Azzouzi, A.R., et al., *Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(2): p. 181-191.
28. Mortezaei, A., et al., *Extensive Histological Sampling following Focal Therapy of Clinically Significant Prostate Cancer with High Intensity Focused Ultrasound*. J Urol, 2019. **202**(4): p. 717-724.
29. Kupelian, P.A., et al., *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 25-33.
30. Kalbasi, A., et al., *Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer*. JAMA Oncol, 2015. **1**(7): p. 897-906.
31. Kuban, D.A., et al., *Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(5): p. 1310-7.
32. Bolla, M., et al., *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(11): p. 1066-73.
33. Zapatero, A., et al., *High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 320-7.
34. Hamdy, F.C., et al., *Active monitoring, radical prostatectomy and radical radiotherapy in PSA-detected clinically localised prostate cancer: the ProtecT three-arm RCT*. Health Technol Assess, 2020. **24**(37): p. 1-176.
35. European Association of Urology. *Prostate Cancer Guidelines*. 2019; Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_582.
36. Matzinger, O., et al., *Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991*. Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2825-34.
37. Walsh, P.C. and P.J. Donker, *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol, 1982. **128**(3): p. 492-7.
38. Rainwater, L.M. and J.W. Segura, *Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex*. J Urol, 1990. **143**(6): p. 1163-5.
39. Neill, M.G., et al., *Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control?* BJU Int, 2009. **104**(11): p. 1730-3.

40. Steiner, M.S., R.A. Morton, and P.C. Walsh, *Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence*. J Urol, 1991. **145**(3): p. 512-4; discussion 514-5.
41. Fossati, N., et al., *The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol, 2017. **72**(1): p. 84-109.
42. Binder, J., et al., [*Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions*]. Urologe A, 2002. **41**(2): p. 144-9.
43. Woldu, S.L., et al., *Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy*. Can J Urol, 2013. **20**(6): p. 7079-83.
44. Van Velthoven, R.F., et al., *Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis:the single knot method*. Urology, 2003. **61**(4): p. 699-702.
45. Donovan, J.L., et al., *Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1425-1437.
46. Wilt, T.J., et al., *The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer*. Contemp Clin Trials, 2009. **30**(1): p. 81-7.
47. Ilic, D., et al., *Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review*. BJU Int, 2018. **121**(6): p. 845-853.
48. Haese, A., et al., *A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures*. BJU Int, 2019. **123**(6): p. 1031-1040.
49. Dawson, J., et al., *The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings*. Bmj, 2010. **340**: p. c186.
50. Lemieux, J., et al., *Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009)*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(3): p. 178-231.
51. Vodicka, E., et al., *Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013)*. Contemp Clin Trials, 2015. **43**: p. 1-9.
52. Santana, M.J. and D. Feeny, *Framework to assess the effects of using patient-reported outcome measures in chronic care management*. Qual Life Res, 2014. **23**(5): p. 1505-13.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* december 2009; Available from: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
54. Krhut, J., et al., *Effect of severity of urinary incontinence on quality of life in women*. Neurourol Urodyn, 2018. **37**(6): p. 1925-1930.
55. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
56. Snyder, C.F., et al., *Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention*. Qual Life Res, 2013. **22**(10): p. 2685-91.
57. Kretschmer, A., et al., *Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy*. World J Urol, 2017. **35**(8): p. 1205-1212.
58. Kretschmer, A., et al., *Surgical learning curve for open radical prostatectomy: Is there an end to the learning curve?* World J Urol, 2015. **33**(11): p. 1721-7.
59. Rocco, B., et al., *Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy*. Eur Urol, 2007. **51**(4): p. 996-1003.
60. Rocco, F., et al., *Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter*. Eur Urol, 2007. **52**(2): p. 376-83.

61. Avery, K., et al., *ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence*. *Neurourol Urodyn*, 2004. **23**(4): p. 322-30.
62. ROSENBAUM, P.R. and D.B. RUBIN, *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*. *Biometrika*, 1983. **70**(1): p. 41-55.
63. The, L., *Robotic surgery evaluation: 10 years too late*. *Lancet*, 2016. **388**(10049): p. 1026.
64. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. *Eur Urol*, 2017. **71**(4): p. 618-629.
65. Nilsson, A.E., et al., *Karolinska prostatectomy: a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy technique*. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. **40**(6): p. 453-8.
66. Yaxley, J.W., et al., *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study*. *Lancet*, 2016. **388**(10049): p. 1057-1066.
67. Zhang, B., et al., *The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans*. *Anesthesia and analgesia*, 2012. **114**(2): p. 410.
68. Lotan, Y., J.A. Cadeddu, and M.T. Gettman, *The new economics of radical prostatectomy: cost comparison of open, laparoscopic and robot assisted techniques*. *The Journal of urology*, 2004. **172**(4 Part 1): p. 1431-1435.
69. Forsmark, A., et al., *Health Economic Analysis of Open and Robot-assisted Laparoscopic Surgery for Prostate Cancer Within the Prospective Multicentre LAPPRO Trial*. *Eur Urol*, 2018. **74**(6): p. 816-824.
70. Bolenz, C., et al., *Costs of radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review*. *Eur Urol*, 2014. **65**(2): p. 316-24.
71. Basiri, A., et al., *Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner?* *World J Urol*, 2018. **36**(4): p. 609-621.
72. Fossati, N., et al., *Robotic and Open Radical Prostatectomy: The First Prospective Randomised Controlled Trial Fuels Debate Rather than Closing the Question*. *Eur Urol*, 2017. **71**(3): p. 307-308.
73. Martini, A., G. Gandaglia, and A. Briganti, *What is new in robot-assisted radical prostatectomy: a narrative review*. *Curr Opin Urol*, 2019. **29**(1): p. 14-18.
74. Preisser, F., et al., *Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer*. *Prostate*, 2019. **79**(16): p. 1832-1836.
75. Chalfin, H.J., et al., *Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality*. *BJU Int*, 2012. **110**(11): p. 1684-9.
76. Wallerstedt, A., et al., *Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy*. *Eur Urol*, 2015. **67**(4): p. 660-70.
77. Haglind, E., et al., *Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial*. *Eur Urol*, 2015. **68**(2): p. 216-25.
78. Herlemann, A., et al., *Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy*. *Eur Urol*, 2018. **73**(2): p. 215-223.
79. Ficarra, V., et al., *Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy*. *Eur Urol*, 2012. **62**(3): p. 418-30.
80. Briganti, A., et al., *Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification*. *J Sex Med*, 2010. **7**(7): p. 2521-31.
81. Austin, P.C., *An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies*. *Multivariate Behav Res*, 2011. **46**(3): p. 399-424.
82. Heinze, G. and P. Juni, *An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(14): p. 1704-8.

83. Bravi, C.A., et al., *The Impact of Experience on the Risk of Surgical Margins and Biochemical Recurrence after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Learning Curve Study*. J Urol, 2019. **202**(1): p. 108-113.
84. Choi, W.W., et al., *The effect of minimally invasive and open radical prostatectomy surgeon volume*. Urol Oncol, 2012. **30**(5): p. 569-76.
85. Deschamps., A. *EAU 2020: The Real Effect of Prostate Cancer Treatment: EUPROMS First-Ever Prostate Patient-Driven Quality of Life Study*. 2020; Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2020/prostate-cancer/123235-eau-2020-the-real-effect-of-prostate-cancer-treatment-euproms-first-ever-prostate-patient-driven-quality-of-life-study.html>.
86. Baunacke, M., et al., *Long-term functional outcomes after robotic vs. retropubic radical prostatectomy in routine care: a 6-year follow-up of a large German health services research study*. World J Urol, 2019.
87. Downing, A., et al., *Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study*. Lancet Oncol, 2019. **20**(3): p. 436-447.
88. Singh, V., et al., *Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model*. BJU Int, 2014. **113**(5): p. 726-32.
89. Baruch, Y., *Response Rate in Academic Studies-A Comparative Analysis*. Human Relations, 1999. **52**(4): p. 421-438.

11 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Bischoff, Robert

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Vergleich der postoperativen Lebensqualität nach retropubischer und laparoskopisch-roboterassistierter radikaler Prostatektomie

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

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

München 07.10.2021

Ort, Datum

Robert Bischoff

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

