

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



**Einfluss einer vorangegangenen Operation einer  
benignen Prostatahyperplasie auf funktionelle Ergebnisse und  
gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler  
Prostatektomie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Franka Figura

aus

Berlin

2022

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

Erster Gutachter: PD Dr. med. Alexander Kretschmer

Zweiter Gutachter: PD Dr. med. Tobias S. Schiergens

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

ggf. weitere Gutachter:

---

---

---

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen  
Prüfung: 01.07.2022

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1</b>	<b>Benignes Prostatasyndrom (BPS) .....</b>	<b>7</b>
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Symptome.....	7
1.1.2	Diagnostik .....	8
1.1.3	Therapie .....	9
1.1.4	Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P).....	10
1.1.5	Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) .....	11
<b>1.2</b>	<b>Das Prostatakarzinom (PCa).....</b>	<b>12</b>
1.2.1	Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	12
1.2.2	Diagnostik .....	13
1.2.3	Kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	13
1.2.4	Radikale Prostatektomie (RP) .....	14
1.2.5	Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie .....	14
1.2.6	Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie .....	15
<b>1.3</b>	<b>Evaluation patientenbezogener Endpunkte bei Tumorpatienten .....</b>	<b>17</b>
1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Tumorpatienten.....	17
1.3.2	EORTC QLQ-C30 Fragebogen .....	19
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign und Patientenkollektiv.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Einschlusskriterien.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>Vergleichsgruppen .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Biochemisches Rezidiv .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b>Fragebögen.....</b>	<b>24</b>
3.5.1	EORTC QLQ-C30 Fragebogen .....	24
3.5.2	ICIQ-SF Fragebogen.....	24
3.5.3	IIEF-5 Fragebogen .....	25
<b>3.6</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>26</b>
3.6.1	Propensity-Score-Methode.....	26
3.6.2	Deskriptive Statistik .....	27
3.6.3	Univariate Überlebenszeitanalyse .....	28
3.6.4	Multivariable Analyse .....	28

3.7	<b>Ethikvotum</b> .....	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs</b> .....	<b>29</b>
4.1.1	Überblick.....	29
4.1.2	Anzahl der Patienten.....	29
4.1.3	Alter der Patienten .....	29
4.1.4	Body-Mass-Index .....	29
4.1.5	Präoperativer PSA-Wert.....	30
4.1.6	Prostatavolumen.....	30
4.1.7	Tumorstadium.....	30
4.1.8	Tumorausbreitung .....	31
4.1.9	Biochemisch rezidivfreies Überleben.....	34
<b>4.2</b>	<b>Funktionelles Outcome</b> .....	<b>35</b>
4.2.1	Erektionsfunktion.....	35
4.2.2	Harnkontinenz .....	38
<b>4.3</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> .....	<b>42</b>
4.3.1	Präoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	42
4.3.1.1	Symptomskalen .....	42
4.3.1.2	Funktionelle Skalen .....	42
4.3.1.3	Finanzielle Schwierigkeiten .....	42
4.3.1.4	Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status (GHS)).....	43
4.3.2	Postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	45
4.3.2.1	Symptomskalen .....	45
4.3.2.2	Funktionelle Skalen .....	45
4.3.2.3	Finanzielle Schwierigkeiten .....	45
4.3.2.4	Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status (GHS)).....	45
4.3.3	Differenzen zwischen prä- und postoperativ erhobener gesundheitsbezogener Lebensqualität .....	47
4.3.3.1	Symptomskalen .....	47
4.3.3.2	Funktionelle Skalen .....	49
4.3.3.3	Finanzielle Schwierigkeiten .....	51
4.3.3.4	Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status).....	52
4.3.4	Prädiktive Faktoren für gute gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	54
<b>4.4</b>	<b>Zeitintervall zwischen BPH-Operation und Radikaler Prostatektomie</b> .....	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>58</b>

5.1.1	Funktionelles Outcome .....	58
5.1.2	Onkologische Ergebnisse .....	63
5.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	64
5.1.4	Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie .....	68
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Methoden, des Patientenkollektivs, des Studiendesigns .....</b>	<b>69</b>
<b>5.3</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>89</b>
11.1	Publikation .....	89
11.2	Eidesstattliche Versicherung .....	90
11.3	Danksagung .....	91

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

## 1.1 Benignes Prostatasyndrom (BPS)

Eine Prostatavergrößerung, die sich klinisch mit Beschwerden des unteren Harntraktes (irritative oder obstruktive Miktionsstörungen) und einer Blasenaustrittsobstruktion äußert, wird unter dem Begriff „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) zusammengefasst [1]. Durch die Hyperplasie der epithelialen und fibromuskulären Anteile der Prostata kann es zu einer relevanten Organvergrößerung im Bereich der periurethralen Transitionalzone kommen. Dies führt zu einer Obstruktion der Harnröhre und den typischen Symptomen eines benignen Prostatasyndroms.

### 1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Symptome

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist der häufigste Auslöser von Miktionsbeschwerden des unteren Harntraktes bei Männern, die älter als 50 Jahre alt sind [2]. Jedoch können auch andere Faktoren, wie z.B. eine Über- oder Unteraktivität des Detrusormuskels, Auslöser der Beschwerden sein, weshalb eine Differenzierung der Pathophysiologie vor Einleitung einer Therapie obligat ist [3].

Die Entwicklung eines benignen Prostatasyndroms ist altersabhängig. Die Prävalenz liegt bei Männern, die älter als 50 Jahre alt sind, bei bis zu 30-40% [4]. Aufgrund der hohen Anzahl Betroffener und der Kosten für Diagnostik und Therapie spricht man beim BPS von einer Volkskrankheit [4]. Hinzu kommt die Tatsache einer immer älter werdenden deutschen Gesellschaft, wodurch die Anzahl der Männer, die an einem BPS leiden, noch steigen und aufgrund der steigenden Prävalenz eine zunehmende Herausforderung des Gesundheitssystems erwartet wird [5,6].

Die genaue Ätiologie der BPH ist bisher nicht eindeutig geklärt. Es wird ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren vermutet. Vor allem scheinen veränderte Androgenspiegel im Alter, mit einer relativen Zunahme von Dihydrotestosteron und Östrogen, zu einem verstärkten Wachstum der Prostata zu führen. Auch lokale Entzündungsreaktionen oder eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren (u.a. keratocyte growth factor (KGF) oder fibroplastic growth factor (FGF)) werden als mögliche Auslöser diskutiert [7–9].

Zu den Risikofaktoren, die das Auftreten einer BPH begünstigen, zählen neben dem Alter eine familiäre Disposition, das metabolische Syndrom und Adipositas (durch erhöhte Östrogenspiegel im Blut) [2,6].

Klinisch äußert sich das BPS in irritativen oder obstruktiven Miktionsbeschwerden. Zu den irritativen Beschwerden zählen: Nykturie, Pollakisurie oder Restharngefühl. Ein abgeschwächter oder unterbrochener Harnstrahl, „Nachträufeln“ oder ein verzögerter Miktionsbeginn stellen die häufigsten obstruktiven Symptome dar. Ziel der Behandlung sollte eine Minimierung der klinischen Symptome sein, da die Beschwerden zu einer immensen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen führen können [10].

### **1.1.2 Diagnostik**

Eine ausführliche Diagnostik ist notwendig, um den Leidensdruck des Patienten sowie das Risiko einer Progression und der damit assoziierten Komplikationen zu eruieren. Zu den relevanten Komplikationen und den damit einhergehenden absoluten Operationsindikationen zählen Harnblasenkonkremente, konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien, Harnwegsinfektionen oder Harnverhalte sowie ein postrenales Nierenversagen [1].

Neben der Basisdiagnostik wie Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urinstatus sollten die Symptome des BPS quantifiziert und der Einfluss dieser auf die Lebensqualität des Patienten bewertet werden. Dazu eignet sich der standardisierte und validierte Fragebogen „Internationaler Prostata-Symptomen-Score (IPSS)“, der auch als Entscheidungshilfe für eine Therapieindikation verwendet werden kann [3]. Um ein malignes Geschehen auszuschließen, sollten eine digital-rektale Untersuchung (DRU) und eine Bestimmung des PSA-Wertes (prostataspezifisches Antigen) durchgeführt werden. Mittels Sonographie werden Prostatagröße, der obere Harntrakt und die Blase mit Restharnmenge beurteilt [4]. Eine obstruktive Blasenentleerungsstörung kann zusätzlich durch die Uroflowmetrie nachgewiesen werden.

### 1.1.3 Therapie

Abhängig vom Leidensdruck des Patienten und dem Progressionsrisiko kann zwischen verschiedenen Therapieoptionen unterschieden werden. Im Zentrum sollte dabei zunächst eine Reduktion der Symptomatik und eine damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität des Patienten stehen. Langfristig richtet sich das Therapieziel darauf, eine Progression des BPS (Zunahme der Symptomatik/Prostatawachstum) und den damit verbundenen Komplikationen zu verhindern. Bei niedrigem Leidensdruck des Patienten und geringem Risiko einer Progression kann risikoadaptiert der Therapieansatz des „kontrollierten Abwartens“ erfolgen. Durch Lebensstiländerungen - oder auch spontan - kann es zu einer Symptomreduktion und bei 20-30% der Patienten sogar zu einer Remission kommen [1]. In regelmäßigen Abständen sollte der aktuelle Status der Erkrankung reevaluiert werden.

Eine medikamentöse Therapie sollte bei ausgeprägten Beschwerden und einem starken Leidensdruck des Patienten eingeleitet werden. Als Standardtherapeutika werden  $\alpha_1$ -Blocker oder 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer verwendet, die durch einen verminderten Wachstumsreiz auf die Prostata zur Symptomreduktion und zusätzlich zu einer Progressionshemmung führen [1,10]. Aktuell wird bei mittlerer bis schwerer Symptomatik eine Kombinationstherapie der beiden Präparate empfohlen [11]. Alternativ können Phytotherapeutika, Muskarinrezeptorantagonisten oder PDE5-Inhibitoren verwendet werden [1].

Kommt es unter der medikamentösen Therapie zu keiner ausreichenden Besserung der Symptomatik, sollte mit dem Patienten ein operatives Verfahren besprochen werden [8].

Bei sehr großen Prostatavolumina können offene Operationen, beispielsweise die Adenomenukleation nach Freyer, verwendet werden [1].

Daneben stehen inzwischen eine Reihe an interventionellen Methoden zur operativen Behandlung einer BPH zur Verfügung. Neben den etablierten Verfahren, wie die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) und offenen Adenomenukleationen, finden immer mehr weitere Laserverfahren eine Anwendung. Im Folgenden wird zum einen auf den Goldstandard in der operativen BPH Therapie, die TUR-P, und zum

anderen auf das derzeit am besten untersuchte Laserverfahren, die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP), eingegangen [1].

#### **1.1.4 Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P)**

Bei einem Prostatavolumen von 30 – 80 ml ist die transurethrale Resektion der Prostata die Methode der Wahl [12,13]. Die TUR-P ist ein endoskopisches Verfahren zur Abtragung des hyperplastischen Prostatagewebes. Die Resektion kann mittels mono- oder bipolaren Stroms erfolgen. Über ein Resektoskop wird eine Elektroschlinge über die Urethra eingeführt. Durch den Stromfluss von der Resektionsschlinge durch das Prostatagewebe wird das Gewebe abgetragen und die Schnittfläche koaguliert [1,14]. Bei der monopolaren TUR-P fließt der Strom über eine Elektrode zur Prostata und dann durch den Körper des Patienten zu einer Neutralelektrode, die sich auf der Haut des Patienten befindet. Dabei wird eine elektrolytfreie Spüllösung verwendet, um diesen Stromfluss aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz dazu fließt bei der bipolaren Methode der Strom nicht durch den Körper des Patienten, sondern von der Elektroschlinge durch die Prostata und zu einer Neutralelektrode am Resektoskop zurück. Ein Vorteil dabei ist, dass auf die Spüllösung verzichtet werden kann, sodass das Auftreten des TUR-Syndroms (hyposmolare Hyperhydratation) verhindert wird. Das TUR-Syndrom kann durch eine hyposmolare Hyperhydratation zu metabolischen Störungen und damit zu einem erhöhten Risiko für mitunter lebensbedrohliche Herz-Kreislaufbeschwerden oder neurologische Probleme führen [1,15]. Heutzutage hat sich die bipolare TUR-P als Standardverfahren durchgesetzt [15]. Allerdings kommt es bei 15-20% der Patienten, die eine TUR-P erhalten, zu relevanten peri- oder postoperativen Komplikationen, wie Blasenstrikturen, Blutungen, dem TUR-Syndrom, Inkontinenz oder retrograder Ejakulation [2].

### **1.1.5 Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP)**

Die HoLEP ist ein minimalinvasives Laserverfahren, das in Studien sehr gute Ergebnisse hinsichtlich einer langanhaltenden Verbesserung der Symptome und Miktionsparameter unabhängig von der Prostatagröße zeigte [1,16]. Es kann auch bei großen Prostatavolumina (> 100ml) eingesetzt werden und stellt somit eine sichere und effiziente Alternative zur TUR-P oder den offenen Verfahren dar [1,2,10,16].

Bei der HoLEP werden die Prostatalappen komplett entfernt und in der Blase mechanisch morcelliert. Ein Vorteil dabei ist, dass durch den transurethralen Zugangsweg nicht die Morbidität einer offenen Operationstechnik einhergeht [1].

TUR-P und HoLEP zeigen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer postoperativen Harninkontinenz oder sexuellen Funktionsstörung [16,17].

## **1.2 Das Prostatakarzinom (PCa)**

Jedes Jahr erkranken in Deutschland ca. 60.000 Männer neu an einem Prostatakarzinom (PCa). Damit ist das PCa die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache von Männern in Deutschland [18].

### **1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren**

Aufgrund der altersabhängigen Inzidenz und der demographischen Entwicklung einer immer älter werdenden Gesellschaft ist mit einer Zunahme der Inzidenz und Prävalenz des PCa zu rechnen [18].

Der Hauptrisikofaktor an einem PCa zu erkranken ist das Alter, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren liegt [19]. Zusätzlich stellt eine positive Familienanamnese einen Risikofaktor dar. Männer, deren Verwandte ersten Grades an einem PCa erkrankt sind, haben ein zweifach erhöhtes Risiko, ebenfalls ein PCa zu entwickeln [20].

Auch die Ethnie und Herkunft sind Faktoren, die bei der Entstehung eines PCa eine Rolle spielen. Des Weiteren werden Umweltfaktoren, Ernährung, fehlende körperliche Aktivität oder chronische Entzündungen als mögliche Einflussfaktoren diskutiert [21].

Klinisch bleibt das PCa lange Zeit inapparent. Grund dafür ist eine lange präklinische Phase, die durch ein langsames Wachstum geprägt ist [22]. Daraus resultierend wird das PCa meist im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. In etwa 8,6 - 15% der TUR-P oder HoLEP Präparate wird als Zufallsbefund ein Prostatakarzinom entdeckt (sog. „inzidentielles Prostatakarzinom“) [18].

Erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung treten unspezifische Symptome wie Harnverhalt, Nykturie oder Inkontinenz auf [23]. Bleibt ein PCa unbehandelt, kann es im weiteren Verlauf insbesondere ossär metastasieren und konsekutiv zu einem muskuloskelettalen Schmerzsyndrom führen [24]. Ein extrakapsuläres Wachstum im Prostatektomiepräparat und ein hoher Entdifferenzierungsgrad (sog. Gleason-Score) zeigten in einem 29 Jahre Follow-Up ein erhöhtes Risiko an einem diagnostizierten PCa zu versterben [25].

### **1.2.2 Diagnostik**

Kommt es im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung zu einem suspekten Befund bei der DRU, zu einem kontrollierten erhöhten PSA-Wert bzw. einem inadäquaten Anstieg des PSA-Wertes wird eine Prostatabiopsie empfohlen [18,26]. Die Stanzbiopsie wird in der Regel transrektal oder transperineal ultraschallgestützt durchgeführt und sollte 10 – 12 Gewebezyylinder enthalten [27]. Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird die TNM- und UICC-Klassifikation genutzt.

Anhand des Gleason-Scores (GS) wird der Tumor in verschiedene Aggressivitätsgrade eingeteilt [21]. Der GS leitet sich von der histologischen Morphologie des Drüsenmusters ab. Zur Differenzierung werden fünf Grade unterschieden. Je höher der Wert ist, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung [21].

Weiterführende Staging-Untersuchungen (Sonographie, Skelettszintigraphie, MRT, PET/CT) werden nur ab einem höheren Risikoprofil empfohlen [18].

### **1.2.3 Kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**

Bei einem organbegrenzenden Tumorstadium stehen verschiedene Möglichkeiten einer kurativen Therapie zur Auswahl. Abhängig vom Tumorstadium und der Lebenserwartung des Patienten können sich Arzt und Patient zwischen verschiedenen Therapieoptionen (aktive Überwachung, radikale Prostatektomie (RP) oder Radiotherapie) entscheiden [21]. Das aktive Überwachen stellt einen kurativen Behandlungsansatz dar, der eine Übertherapie bei Patienten, die an einem niedrig-Risiko PCa erkrankt sind, verhindern soll [21,28]. Zunächst wird dabei bei asymptomatischen Patienten abgewartet und keine aktive Therapie durchgeführt. In regelmäßigen Abständen werden Kontrolluntersuchungen (PSA-Wert, DRU, Re-Biopsie) durchgeführt und - sobald dabei eine Tumorprogression festgestellt wird - eine aktive Therapie eingeleitet [21]. Bei diesem abwartendem Therapieansatz sollen Nebenwirkungen der Therapie oder unerwünschte Operationsfolgen, die die Lebensqualität des Patienten einschränken würden, verhindert werden [21].

#### **1.2.4 Radikale Prostatektomie (RP)**

Das Ziel der RP ist die vollständige Tumorentfernung eines lokal begrenztem PCa [21,29]. Neben dem Ziel des tumorfreien Resektionsrandes steht der Erhalt der Harnkontinenz und der Erektionsfunktion im Fokus der verschiedenen Operationstechniken [18].

Studien haben gezeigt, dass die radikale Prostatektomie, sowohl das Risiko einer Metastasierung und Tumorprogression, als auch die erkrankungsspezifische Mortalität senkt, wenn das Karzinom auf die Prostata begrenzt ist und der Patient unabhängig von der Krebserkrankung noch eine Lebenserwartung von über zehn Jahren hat [30].

Bei der Operation werden neben der Prostata mit Kapsel standardmäßig auch die Samenblasen und Anteile der beiden Samenleiter entfernt [23].

Als Operationstechniken werden die offene retropubische Prostatektomie sowie die Roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie verwendet, die ähnliche funktionelle und onkologische Ergebnisse zeigen [31].

#### **1.2.5 Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie**

Eine erektile Dysfunktion (ED) nach RP tritt auf, wenn es zu einer Verletzung der Nerven kommt, die für die parasymphatische Innervation der Schwellkörper (Corpora Caverosa) zuständig sind [32]. Durch die fehlende Innervation und Erektion kann kein oxygeniertes Blut in die Schwellkörper fließen. Durch die daraus resultierende Hypoxie kommt es zur Apoptose der glatten Muskulatur, einer Akkumulation von Kollagen und im Endstadium zur kavernösen Fibrose. Folge ist eine dauerhafte ED, selbst wenn sich die beschädigten Nerven wieder erholen [32]. Bei bis zu 75% der Patienten, die an einer ED leiden, wurde außerdem eine Verletzung einer akzessorischen Pudendalarterie entdeckt, welche ebenfalls zu einer lokalen Hypoxie führen kann [32]. Neueste Studien untersuchten die Häufigkeit des Vorkommens dieser akzessorischen Arterie und fanden sie bei 28,5% der Patienten [32].

Neben medikamentösen Therapien, beispielsweise PDE-5 Hemmern, und mechanischen Unterstützungssystemen gibt es die operative Möglichkeit einer Penisprothese. Diese stellt mit Erfolgsraten von bis zu 90% und einer hohen

subjektiven Patientenzufriedenheit eine effektive Letztlinien-Option zum Wiedererlangen der erektilen Funktion dar [32].

Zur Identifikation und Quantifizierung einer erektilen Dysfunktion kann der weit verbreitete, validierte „International Index of Erectile Function“ (IIEF) - Fragebogen verwendet werden [33,34].

Der Fragebogen wurde in 32 Sprachen übersetzt und gilt als Goldstandard in der Beurteilung einer erektilen Dysfunktion [34]. Rosen et al. beschrieben 2002 die hohe Sensitivität und Spezifität des Messinstruments [34]. Der aus ursprünglich 15 Items bestehende Fragebogen wurde auf fünf Fragen gekürzt, die sich auf die Erektionsfähigkeit und die Möglichkeit der Aufrechterhaltung der Erektion beziehen [33]. Somit bietet er sich im klinischen Alltag als nützliches Screeninginstrument an. Der IIEF-5 Score unterscheidet nicht nur, ob eine ED besteht oder nicht, sondern teilt diese auch in verschiedene Schweregrade ein [35].

### **1.2.6 Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie**

Neueste Studien gehen von verschiedenen pathophysiologischen Ursachen der Post-Prostatektomie-Inkontinenz (PPI) aus. Auch wenn die Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist, werden in der Literatur eine Unteraktivität des Detrusormuskels oder eine Fehl- und Unterfunktion des Sphinkterapparates als auslösende Faktoren beschrieben [36]. Da bei einer RP die quergestreifte Muskulatur in der Regel nicht beschädigt wird, kann der Mann bei einer PPI willentlich den Harnstrahl beenden. Anders als bei der Belastungsincontinenz der Frau führt eine geringe Belastung, wie Niesen oder Husten, zu keinem Harnverlust [37].

Als Risikofaktoren für eine postoperative Harninkontinenz gelten zum einen patientenabhängige Faktoren wie hohes Alter, ein hoher Body-Mass-Index, der präoperative Kontinenzstatus und die Sphinkterfunktion. Zum anderen zählen patientenunabhängige Faktoren wie die verwendete Operationstechnik oder die Erfahrung des Operateurs zu möglichen Risikofaktoren [36,38]. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass Männer, die jünger als 50 Jahre alt sind, postoperativ seltener an einer Inkontinenz leiden, als Patienten die bei der OP älter als 70 Jahre alt sind [38].

Um die Ausprägung einer Harninkontinenz erfassen zu können, eignet sich der „International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form“ (ICIQ-SF) - Fragebogen und die Erfassung der Anzahl von täglich benötigten Einlagen bei unwillkürlichem Urinverlust [39].

Der ICIQ-SF ist ein aus vier Fragen bestehender Fragebogen, der als diagnostisches Hilfsmittel der Harninkontinenz verwendet wird. Die ersten drei Items beziehen sich auf Frequenz und Menge des ungewollten Harnverlustes und die dadurch resultierende alltägliche Belastung für den Patienten. Des Weiteren wird nach auslösenden Faktoren gefragt, die zum ungewollten Harnverlust führen.

Avery et al. beschreiben die hohe Validität und Reliabilität sowie Sensitivität des Messverfahrens [39]. Seckiner et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen ICIQ-SF Scores und urodynamischen Parametern und stellten eine signifikante Korrelation fest [40]. Somit ist der ICIQ-SF ein effizienter und schnell ausfüllbarer Fragebogen, der gut im klinischen Alltag für die Einschätzung einer Harninkontinenz verwendet werden kann [40]. Auch für wissenschaftliche Zwecke stellt er ein geeignetes Tool zum besseren Vergleich von Studien (insbesondere dem Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden) dar [39].

### **1.3 Evaluation patientenbezogener Endpunkte bei Tumorpatienten**

Seit einigen Jahren werden im klinischen Alltag zunehmend patientenbezogene Endpunkte, sog. „Patient-reported outcome measures (PROMs)“, verwendet. Anhand von PROMs lässt sich der Verlauf einer Erkrankung mit Therapien, Interventionen und den Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten aus Patientensicht bewerten. Bei PROMs wird, ergänzend zu objektiven Daten (wie beispielsweise Laborwerten oder Tumoransprechen), der Fokus auf das Befinden und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten gesetzt. Patienten beantworten dazu Fragen, wie sie ihren eigenen Gesundheitszustand oder den Verlauf des Genesungsprozess einschätzen. Neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht es dabei auch um den funktionellen Status oder krankheitsassoziierte Symptome. Durch PROMs wird ein größeres Bewusstsein für die Auswirkungen der Krankheit, Therapien und deren Folgen für den Patienten geschaffen [41,42].

#### **1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Tumorpatienten**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als ein multidimensionales Konstrukt beschrieben, das sich aus krankheits- und therapieabhängigen Symptomen sowie physischen, psychischen und sozialen Funktionen des Patienten zusammensetzt [43].

Durch eine Krebserkrankung kommt es in vielen verschiedenen Lebensbereichen zu einer Veränderung des alltäglichen Lebens des Patienten und auch wenn die Krebserkrankung erfolgreich behandelt ist, kann der Patient noch langfristig Auswirkungen der Erkrankung spüren und dadurch eine geminderte Lebensqualität empfinden [43]. Dazu gehören nicht nur die physischen Auswirkungen auf den Körper, sondern aufgrund eventueller körperlicher oder psychischer Einschränkungen auch die Auswirkungen auf die Möglichkeit, einer Arbeit nachzugehen oder an sozialen Aktivitäten teilzunehmen [43]. Es kann für Patienten aus psychischen oder somatischen Gründen zu einer großen Herausforderung werden, wieder zu einem normalen Leben zurückzukehren, obwohl aufgrund der großen Fortschritte in Prävention, Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen ein längeres tumorfreies Überleben möglich ist [44].

Um überhaupt die Hilfsbedürftigkeit eines Patienten im klinischen Alltag quantifizieren zu können, hilft ein standardisiertes Messverfahren der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität, in welchem die verschiedenen Aspekte erfasst und quantifiziert werden. Auch kann so eine Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Lebensqualität während der Therapie oder der Rehabilitation beobachtet und bei Bedarf interveniert werden. Die Benutzung eines standardisierten Fragebogens soll hierbei die Kommunikation zwischen Arzt und Patient verbessern, da der behandelnde Arzt im Folgenden besser auf individuelle Bedürfnisse seines Patienten eingehen kann [45]. Durch die Einführung eines standardisierten Fragebogens ist es außerdem möglich, im Rahmen von klinischen Studien die Lebensqualität nach verschiedenen Therapien oder im Verlauf einer Therapie zu erfassen und zu vergleichen. Eines der am häufigsten verwendeten, tumorspezifischen Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) veröffentlichte Fragebogen QLQ-C30 [46].

### **1.3.2 EORTC QLQ-C30 Fragebogen**

Der QLQ-C30 Fragebogen der EORTC ist ein international validierter, weit verbreiteter, multidimensionaler Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebspatienten erfasst [46,47]. Er wurde in über 60 Sprachen übersetzt und ist neben der Verwendung im klinischen Alltag auch Messinstrument zahlreicher klinischer Studien [43]. Der QLQ-C30 Fragebogen gibt dem behandelnden Arzt Auskunft über den funktionellen Status, Symptomausprägungen und das aktuelle Befinden des Patienten ohne großen zusätzlichen Zeitaufwand [45]. Somit unterstützt er Ärzte im klinischen Alltag und kann als Hilfsmittel für medizinische Entscheidungsfindungen, wie beispielsweise weiteres Therapievorgehen, genutzt werden [47]. Die Ergebnisse können in Quer- oder Längsschnittstudien einen Vergleich zwischen verschiedenen Patientengruppen oder im zeitlichen Verlauf ermöglichen.

Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen und unterteilt sich in verschiedene Subskalen, die sich entweder auf tumorspezifische Symptome, Nebenwirkungen der Therapie, Aspekte der Lebensqualität oder finanzielle Schwierigkeiten die im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung oder dessen Therapie stehen, beziehen (Tabelle 1) [48].

Der Global Health Status (GHS) bezieht sich auf die Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 Fragebogens und stellt einen Surrogatparameter für die allgemeine Lebensqualität dar. Ein höherer Wert des Global Health Status entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität [49].

<p style="text-align: center;"><b>Funktionelle Skalen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Symptomskalen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit/Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Sonstige Subskalen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> <li>• Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status)</li> </ul>

*Tabelle 1 Subskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens [48]*

## **2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Es gibt mittlerweile verschiedene Laserverfahren für die operative Behandlung einer obstruktiven Blasenentleerungsstörung, die auf eine benigne Prostatahyperplasie zurückzuführen ist. Bei einem lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie das Mittel der Wahl zur kurativen Behandlung.

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich neben den funktionellen Ergebnissen (Erektionsfunktion und Harnkontinenz) im Besonderen auch mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit und ohne vorangegangener operativer Behandlung einer BPH.

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Studie liegt auf dem Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie. Evaluiert wurde das funktionelle Outcome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei verschiedenen langen Zeitintervallen zwischen beiden Operationen.

Es gibt bisher keine Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieses Patientenkollektivs und das Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie untersuchen.

Diese Arbeit offenbart wichtige Einblicke in die funktionellen und onkologischen Ergebnisse bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. Aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung sowie der zunehmenden Verbreitung der BPH Therapie wird das Thema in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen.

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom leisten.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Zwischen September 2013 und September 2019 wurden 3436 radikale Prostatektomien an der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern der LMU München durchgeführt. Für die vorliegende Studie wurden retrospektiv aus einer bereits bestehenden Datenbank passende Patienten ermittelt und im Anschluss durch die Propensity-Score-Methode zwei homogene Patientensubgruppen gebildet.

### **3.2 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Tumorausbreitung  $\leq$  pT3 (keine Ausbreitung auf benachbarte Strukturen (außer der Samenblase))
- N0 (keine regionalen Lymphknotenmetastasen)
- M0 (in der präoperativen Bildgebung keine Fernmetastasen nachweisbar)
- Radikale Prostatektomie durchgeführt durch einen erfahrenen Operateur (min. 50 Operationen vor Beginn des Studienzeitraums)

### **3.3 Vergleichsgruppen**

Folgende zwei Patientensubgruppen wurden verglichen: Patienten, die vor radikaler Prostatektomie eine BPH-Operation erhielten und Patienten ohne präoperative BPH-Operation.

Eingeschlossen in die Patientensubgruppe mit BPH-Operation wurden 172 Patienten, die präoperativ an einer benignen Prostatahyperplasie mittels TUR-P, HoLEP oder einem anderem Laserverfahren behandelt wurden. In einem weiteren Schritt wurde das Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie bestimmt.

In die zweite Subgruppe wurden 513 Patienten eingeschlossen, die vor der radikalen Prostatektomie keine BPH-Operation erhielten.

### **3.4 Biochemisches Rezidiv**

Ein biochemisches Rezidiv wurde ab einem postoperativen PSA-Wert von  $\geq 0,2$  ng/ml definiert [18].

## 3.5 Fragebögen

### 3.5.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Die in der Einleitung beschriebenen Subskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und die einzelnen Items haben einen Punktwertbereich von 0-100. Anhand des EORTC Scoring Manual erfolgte die strukturierte Auswertung, die Subskalen und Items wurden einzeln betrachtet und ausgewertet [50].

Ein höherer Wert auf der Symptomskala repräsentiert ein höheres Auftreten von Symptomen [50]. Ein höherer Wert auf der funktionellen Skala entspricht einer besseren Funktion und ein höherer Wert des Global Health Status einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der vorliegenden Studie wurde als primärer Endpunkt eine „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“, definiert als Global Health Status  $\geq 70$ , gewählt [49].

### 3.5.2 ICIQ-SF Fragebogen

Für die Auswertung des ICIQ-SF Fragebogens wurde aus Frage 1 (Skala 0 - 5), Frage 2 (Skala 0 - 6) und Frage 3 (Skala 0 - 10) ein Summenscore gebildet, der den Wert 0 - 21 betragen kann. Je höher der Wert ist, desto eher liegt eine schwere Harninkontinenz vor [39]. Der errechnete Summenscore teilt die Harninkontinenz in folgende Schweregrade ein [51]:

- 0 Punkte → keine Harninkontinenz
- 1 - 5 Punkte → leichte Harninkontinenz
- 6 - 12 Punkte → moderate Harninkontinenz
- 13 - 18 Punkte → schwere Harninkontinenz
- 19 - 21 Punkte → sehr schwere Harninkontinenz

Zur weiteren Beurteilung der Ausprägung der Harninkontinenz wurde die Anzahl an benutzten Einlagen pro Tag verwendet. In vorliegender Studie wurde der Endpunkt „Erholung der Inkontinenz“ als der Gebrauch von höchstens einer Einlage innerhalb von 24 Stunden festgelegt.

### 3.5.3 IIEF-5 Fragebogen

Der IIEF-5 Fragebogen besteht aus fünf Fragen, die jeweils eine Fünf-Punkte Ordinalskala zur Beantwortung anbieten. Dabei entsprechen niedrigere Werte einer schlechteren erektilen Funktion.

Zur Bewertung wird ein Summenscore gebildet, aus welchem sich folgende Schweregrade ergeben [33]:

- 5 - 7 Punkte → schwere erektile Dysfunktion
- 8 - 11 Punkte → moderate erektile Dysfunktion
- 12 - 16 Punkte → schwache bis moderate erektile Dysfunktion
- 17 - 21 Punkte → schwache erektile Dysfunktion
- 22 - 25 Punkte → keine erektile Dysfunktion

Durch diese Kategorisierung lässt sich die ED quantitativ und qualitativ klassifizieren [34].

Der Endpunkt IIEF-5 Score  $\geq 18$  wurde definiert als keine oder nur eine schwache erektile Dysfunktion [52].

## **3.6 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS V26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Alle Daten wurden retrospektiv aus einer bestehenden Datenbank erhoben. Die Verarbeitung der Daten erfolgte anonymisiert und mit Einverständnis der Patienten.

### **3.6.1 Propensity-Score-Methode**

Um bei nichtrandomisierten Studien eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden, können verschiedene Matching-Methoden angewendet werden [53]. In vorliegendem Dissertationsprojekt wurde die Propensity-Score-Methode angewandt. Die Grundidee dieser Matching-Methode besteht darin, ähnliche Paare aus den Studienteilnehmern zu bilden, um die kausalen Effekte einer Intervention vergleichen zu können. Hierzu müssen Variablen festgelegt werden, die in den Score einfließen sollen [53].

Anhand eines logistischen Regressionsmodells wird zunächst der Propensity-Score (PS) für jeden Patienten geschätzt. Dabei sind die Patientenmerkmale unabhängige Variablen, die zugeteilte Therapie ist die abhängige Variable. Anschließend kann für jeden einzelnen Patienten der PS berechnet werden. Dies entspricht somit der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die Therapie erhält [54]. Anschließend erfolgt das PS-Matching: Dabei wird einem Patienten in der Interventionsgruppe ein Patient mit einem gleichen oder minimal abweichendem PS in der Kontrollgruppe zugeordnet („1:1-Matching“) oder, wie bei vorliegendem Dissertationsprojekt, mehrere Patienten in der Kontrollgruppe einem in der Interventionsgruppe („1:n-Matching“) [54,55].

Anhand dieser Methode kann ein direkter Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen erfolgen [55].

Bei der vorliegenden Studie wurden folgende Variablen in das PS-Matching eingeschlossen (1:3-Matching):

- Alter (zum Zeitpunkt der RP)
- Präoperatives Prostatavolumen
- pT Stadium

Auf diese Weise wurde eine Kohorte mit 685 Patienten gebildet und analysiert.

### **3.6.2 Deskriptive Statistik**

Anhand von deskriptiver Statistik wurden Merkmalsausprägungen bestimmt. Lag eine Normalverteilung vor, wurden die Daten anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung dargestellt. Hierzu zählen Alter, Prostatavolumen, PSA-Wert, die jeweiligen Fragebogenscores sowie die Anzahl an täglich benutzten Einlagen.

Bei qualitativen Merkmalen, wie dem Gleason-Score oder dem Anteil der Patienten, die einen IIEF-5 Score  $\geq 18$  zeigten, wurde die relative Häufigkeit in Prozent (%) angegeben. Der Exakte-Fisher-Test und der Chi-Quadrat-Test wurden für die Auswertung qualitativer Merkmale verwendet.

Zur Durchführung der statistischen Vergleiche der funktionellen Ergebnisse und der EORTC QLQ-C30 Scores der beiden Patientengruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Diese Variablen zeigten keine Normalverteilung.

Zur Darstellung des Median, Interquartilsabstand und Spannweite der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Global Health Status wurde ein Boxplot verwendet. Dies veranschaulicht den Vergleich der beiden Patientengruppen prä- und postoperativ.

Der lineare Zusammenhang zwischen zwei ordinalskalierten Variablen wurde durch die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet [56]. Korreliert wurden dazu die Variablen „Zeitintervall zwischen beiden Interventionen“ und „ICIQ-SF Scores“ sowie „Zeitintervall zwischen beiden Interventionen“ und „QLQ-C30 Global Health Status Scores“. Das Zeitintervall zwischen beiden Interventionen wurde mittels des Median angegeben.

Ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  wurde als statistisch signifikant bewertet.

### **3.6.3 Univariate Überlebenszeitanalyse**

Die univariate Überlebenszeitanalyse wurde mit einer Kaplan-Meier-Kurve deskriptiv dargestellt. Um die Überlebenszeitanalysen auf ihre Signifikanz zu prüfen, wurde der Log-Rank-Test verwendet.

### **3.6.4 Multivariable Analyse**

Für die Überprüfung des Zusammenhangs unabhängiger Variablen wurden binäre logistische Regressionsanalysen und Cox-Regressionsanalysen verwendet.

In einer multivariablen Analyse, bezogen auf den Endpunkt „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (basierend auf bereits publizierten Cut-Off-Werten [49]) wurden die prädiktiven Eigenschaften einer präoperativen BPH-Operation stratifiziert für das funktionelle Outcome, definiert durch die beiden Variablen „IIEF-5 Score  $\geq 18$ “ und „Wiedererlangen der vollständigen Harnkontinenz“, untersucht.

Durch die Cox-Regressionsanalyse wurden Gleason-Score und positive Schnittränder bezogen auf das biochemisch rezidivfreie Überleben getestet. Durch die Hazard Ratio und das Konfidenzintervall wurden die Ergebnisse interpretiert.

## **3.7 Ethikvotum**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU München (Projektnummer 20-1022) genehmigt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs**

#### **4.1.1 Überblick**

In Tabelle 2 und 3 sind die Charakteristika des Patientenkollektivs dargestellt. Tabelle 2 fasst die Kohorte vor dem PS-Matching, Tabelle 3 die Patientenkohorte nach Durchführung des PS-Matching zusammen.

Eine Folgebefragung („Follow-Up“) wurde nach einem medianen Zeitraum von 18 Monaten durchgeführt.

Die folgende detaillierte deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs bezieht sich auf die PS-Matching-Kohorte, die im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurde (Tabelle 3).

#### **4.1.2 Anzahl der Patienten**

Von initial 3436 Patienten (3259 Patienten ohne BPH-Operation vs. 177 Patienten mit BPH-Operation) verblieben in der PS-Matching Kohorte 685 Patienten: 513 Männer ohne einer präoperativen BPH-Operation und 172 Männer mit einer BPH-Operation. Von diesen sendeten 379 Patienten (73,9%) ohne BPH-Operation und 127 Patienten (73,8%) mit einer BPH-Operation die Follow-Up Fragebögen zur Erhebung der postoperativen funktionellen Funktion und Lebensqualität zurück und konnten somit in der Studie berücksichtigt werden.

#### **4.1.3 Alter der Patienten**

Das durchschnittliche Alter der Männer ohne BPH-Operation lag bei 65,8 Jahren ( $\pm 8$  Jahre). Bei den Patienten mit BPH-Operation lag der Mittelwert bei 66,4 Jahren ( $\pm 8$  Jahre,  $p=0,375$ ).

#### **4.1.4 Body-Mass-Index**

Der Body-Mass-Index lag bei den Patienten, die im Vorhinein keine BPH-Operation erhielten, bei einem Mittelwert von  $26,7 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ ). Bei den Patienten mit BPH-Operation lag der Mittelwert bei  $26,4 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ ). Basierend auf der WHO

Klassifikation, sind beide Mittelwerte der Kategorie „Übergewicht“ zuzuordnen [57]. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,357$ ).

#### **4.1.5 Präoperativer PSA-Wert**

Der Mittelwert der präoperativen PSA-Werte lag signifikant höher bei den Patienten, die keine BPH-Operation erhielten ( $p=0,048$ ): Der präoperative PSA-Wert lag bei den Patienten ohne BPH-Operation bei 15,1 ng/ml. Bei Patienten mit BPH-Operation lag der Wert bei 12,9 ng/ml.

#### **4.1.6 Prostatavolumen**

Das Prostatavolumen war mit 52 ml ( $\pm 21,6$ ml) insignifikant größer bei den Patienten ohne BPH-Operation. Das mittlere Prostatavolumen der Patienten, die eine operative Therapie der BPH erhielten, lag bei 50,2 ml ( $\pm 20,6$  ml,  $p=0,794$ ).

#### **4.1.7 Tumorstadium**

Der histopathologische Befund zeigte in beiden Gruppen in den meisten Fällen ein mäßig differenziertes Karzinom mit einem Gleason-Score 7a (3+4). Bei den Patienten ohne BPH-Operation lag bei 37,2% ein Gleason-Score 7a vor. Bei den Patienten, die eine BPH-Operation erhielten, lag in 26,7% der Fälle ein Gleason-Score 7a vor.

Ein hochgradiges, wenig bis undifferenziertes Karzinom mit einem Gleason-Score von 10 hatten 1,2% der Patienten ohne BPH-Operation und 3,5% der Patienten mit BPH-Operation.

Bei der vorliegenden Kohorte lag der niedrigste Gleason-Score bei 6. Dieser lag bei 13,6% der Patienten ohne BPH-Operation und 17,4% der Patienten mit BPH-Operation vor.

Zusammenfassend zeigte sich bei den entsprechenden Tumorstadien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientensubgruppen ( $p=0,093$ ).

Bei 120 Patienten (69,8%) die eine BPH-Operation erhielten, wurde das Prostatakarzinom durch eine Prostatabiopsie diagnostiziert. Bei den übrigen Patienten (52 Patienten) wurde das Prostatakarzinom als inzidentelles Prostatakarzinom im Rahmen der vorangegangenen BPH-Operation detektiert.

#### **4.1.8 Tumorausbreitung**

In beiden Patientengruppen lag in den meisten Fällen ein lokal begrenztes Prostatakarzinom im pT2 Stadium vor: Bei 54,6% der Patienten ohne BPH-Operation und bei 54,7% der Patienten mit BPH-Operation. In absteigender Häufigkeit lag ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom im Stadium pT3a (24,6% vs. 23,8%) und pT3b (20,9% vs. 21,5%) vor. Bei der Tumorausbreitung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subkohorten ( $p=1,000$ ).

	Kohorte vor dem Propensity-Score-Matching		
	Keine BPH-Operation	BPH-Operation	p-Wert
Anzahl der Patienten	3259	177	
Alter [Jahre; MW $\pm$ SD]*	65,8 $\pm$ 8,1	66,5 $\pm$ 7,9	0,668
BMI [kg/m <sup>2</sup> ; MW $\pm$ SD]	27,0 $\pm$ 6,8	26,7 $\pm$ 3,1	0,715
PSA präop. [ng/ml; MW $\pm$ SD]	17,2 $\pm$ 41,1	15,8 $\pm$ 23,2	0,933
Prostatavolumen [ml; MW $\pm$ SD]*	57,6 $\pm$ 24,2	49,4 $\pm$ 14,2	0,001
Gleason-Score [n (%)]			
6	350 (10,7)	31 (17,5)	0,002
7a	1191 (36,5)	42 (23,7)	
7b	728 (22,3)	40 (22,6)	
8	394 (12,1)	19 (10,7)	
9	520 (16,0)	33 (18,6)	
10	47 (1,4)	6 (3,4)	
pT Stadium [n (%)]*			
pT2	1868 (57,3)	98 (55,4)	0,512
pT3a	710 (21,8)	34 (19,2)	
pT3b	660 (20,3)	44 (24,9)	
pT4	21 (0,6)	1 (0,6)	
Lymphknotenstatus [n (%)]	378 (11,6)	21 (11,8)	0,866

Tabelle 2 Patientenmerkmale vor dem PS-Matching [58]

BMI = Body-Mass-Index; BPH = Benigne Prostatahyperplasie; MW = Mittelwert; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; SD = Standardabweichung

\* Propensity-Score-Matching Variablen

	<b>Kohorte nach dem Propensity-Score-Matching</b>		
	Keine BPH- Operation	BPH-Operation	p-Wert
Anzahl d. Patienten	513	172	
Alter [Jahre; MW ± SD]*	65,8±8,0	66,4±8,0	0,375
BMI [kg/m <sup>2</sup> ; MW ± SD]	26,7±3,3	26,4±3,3	0,357
PSA präop. [ng/ml; MW ± SD]	15,1±40,1	12,9±17,5	0,048
Prostatavolumen [ml; MW±SD]*	52,0±21,6	50,2±20,6	0,794
Gleason-Score [n (%)]			
6	70 (13,6)	30 (17,4)	0,093
7a	191 (37,2)	46 (26,7)	
7b	109 (21,2)	39 (22,7)	
8	65 (12,7)	19 (11,0)	
9	72 (14,0)	32 (18,6)	
10	6 (1,2)	6 (3,5)	
pT Stadium [n (%)]*			
pT2	280 (54,6)	94 (54,7)	1,000
pT3a	126 (24,6)	41 (23,8)	
pT3b	107 (20,9)	37 (21,5)	
pT4	-	-	
Lymphknotenstatus [n (%)]	55 (10,7)	19 (11,0)	0,912

*Tabelle 3 Patientenmerkmale nach dem PS-Matching [58]*

*BMI = Body-Mass-Index; BPH = Benigne Prostatahyperplasie; MW = Mittelwert; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; SD = Standardabweichung*

*\* Propensity-Score-Matching Variablen*

#### 4.1.9 Biochemisch rezidivfreies Überleben

Bezogen auf das biochemisch rezidivfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse, stratifiziert für Gleason-Score und R1-Status (positiver Resektionsrand), beobachtet werden (Hazard Ratio (HR) 0,66; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,40-1,07;  $p=0,093$ ; Abbildung 1).

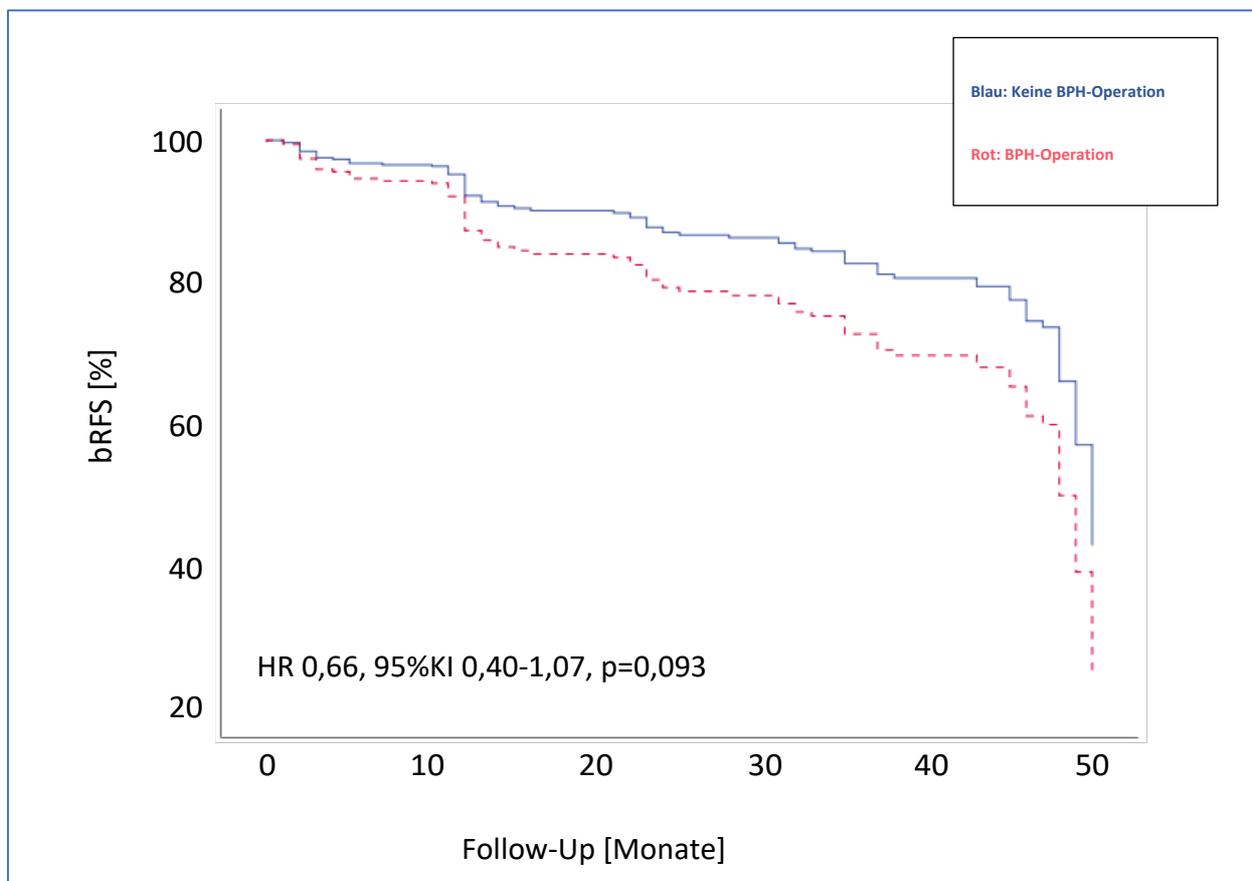


Abbildung 1 Biochemisch rezidivfreies Überleben (bRFS)

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; BPH = Benigne Prostatahyperplasie  
(modifiziert nach Chaloupka et al. [58]; mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

## **4.2 Funktionelles Outcome**

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die funktionellen Ergebnisse (Erektionsfunktion und Harnkontinenz) der beiden Subkollektive prä- und postoperativ nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten.

### **4.2.1 Erektionsfunktion**

Die Erektionsfunktion wurde mittels des IIEF-5 Scores quantifiziert. Umso niedriger der Score, desto ausgeprägter liegt eine Störung der Erektionsfunktion vor.

Präoperativ zeigten sich die Mittelwerte der Erektionsfunktion bei beiden Patientengruppen im Bereich einer moderaten erektilen Dysfunktion (Tabelle 4). Bei Patienten ohne BPH-Operation lag der Mittelwert der Erektionsfunktion präoperativ bei einem IIEF-5 Score von 11,2 ( $\pm$  10,1). In der Gruppe der Patienten mit BPH-Operation lag der Score signifikant niedriger, bei 8,3 ( $\pm$  9,8,  $p < 0,001$ ; Abbildung 2).

In dem postoperativ durchgeführten Follow-Up gab ein Großteil der Männer eine schwere erektile Dysfunktion an (Tabelle 5). In der Gruppe der Patienten mit einer BPH-Operation sank der Mittelwert der IIEF-5 Scores postoperativ auf 3,1 ( $\pm$  5,7) und lag damit signifikant niedriger als bei den Patienten ohne BPH-Operation (5,7  $\pm$  7,7,  $p < 0,001$ ; Abbildung 2).

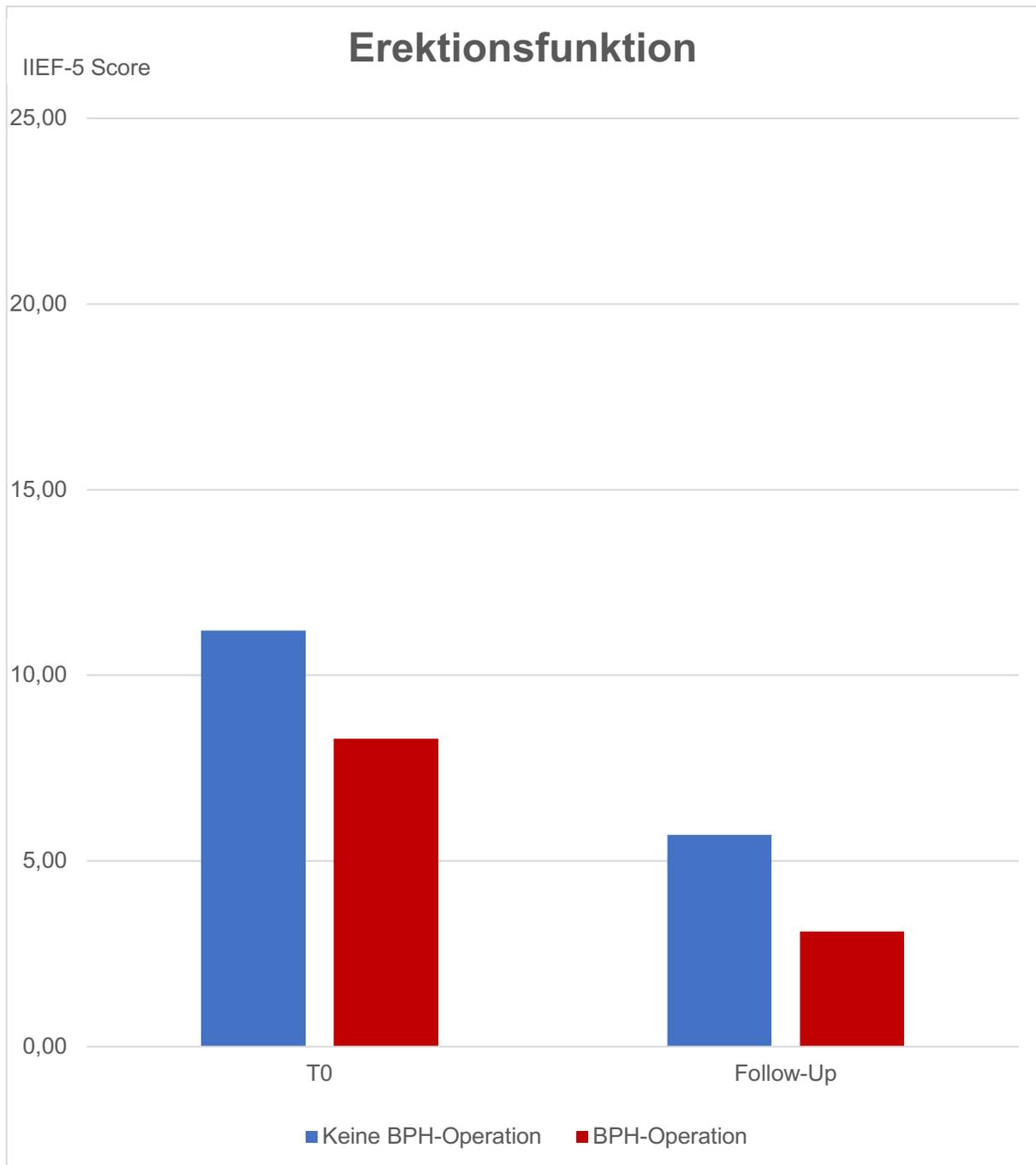


Abbildung 2 Präoperative (T0) und postoperative (Follow-Up) Erektionsfunktion  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; IIEF = International Index of Erectile Function

Es zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl von präoperativen IIEF-5 Scores  $\geq 18$  bei den Patienten ohne BPH-Operation (40,8%) als bei den Patienten mit BPH-Operation (29,1%) ( $p=0,018$ ; Abbildung 3).

Der Anteil an Patienten, die postoperativ keine oder nur eine schwache erektile Funktionsstörung angaben, lag besonders in der Gruppe der Patienten mit vorausgegangener BPH-Operation im niedrigen Bereich (6,3%). In der Gruppe der Patienten ohne BPH-Operation waren es 12,9% ( $p=0,051$ ).

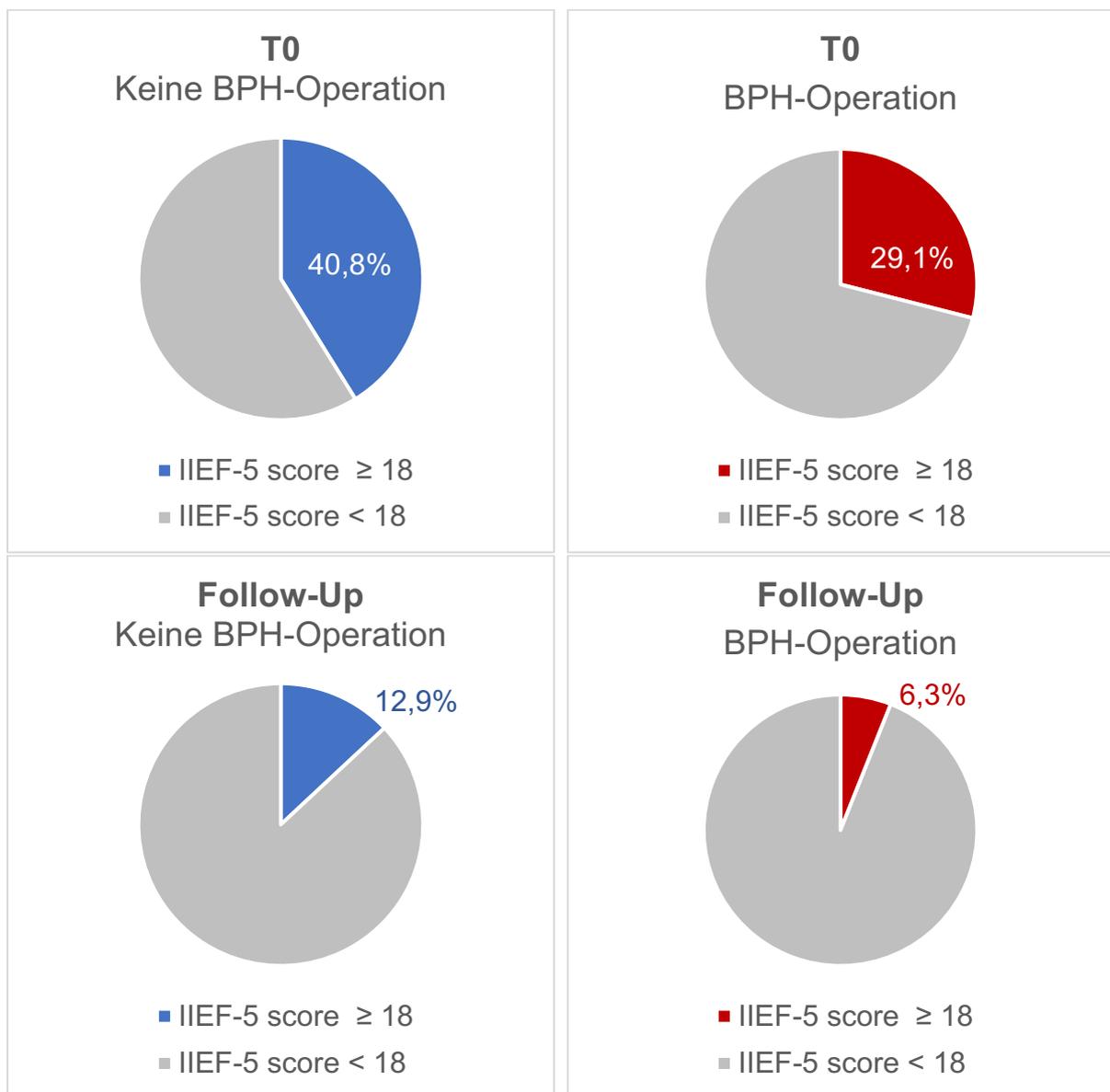


Abbildung 3 Anteil der Patienten ohne erektile Dysfunktion  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; IIEF = International Index of Erectile Function

#### 4.2.2 Harnkontinenz

Die Harnkontinenz wurde mittels des validierten ICIQ-SF Scores quantifiziert. Umso höher der Score und die benötigte Anzahl von Einlagen pro Tag, desto ausgeprägter die Harninkontinenz.

Es zeigten sich signifikant höhere mittlere ICIQ-SF Scores und ein höherer Verbrauch an Einlagen für Patienten mit einer vorangegangenen BPH-Operation ( $p < 0,001$ ; Abbildung 4).

Präoperativ lag der ICIQ-SF Score bei Patienten ohne BPH-Operation bei  $0,9 (\pm 2,5)$  und bei Patienten mit BPH-Operation signifikant höher bei  $2,5 (\pm 4,3, p < 0,001)$ . Postoperativ lag im Durchschnitt in beiden Subgruppen eine höhere Rate an Harninkontinenz vor mit einem ICIQ-SF Score von  $5,7 (\pm 5,2)$  bei Patienten ohne BPH-Operation und einem Score von  $8,2 (\pm 6,3)$  bei Patienten mit BPH-Operation ( $p < 0,001$ ; Abbildung 4).

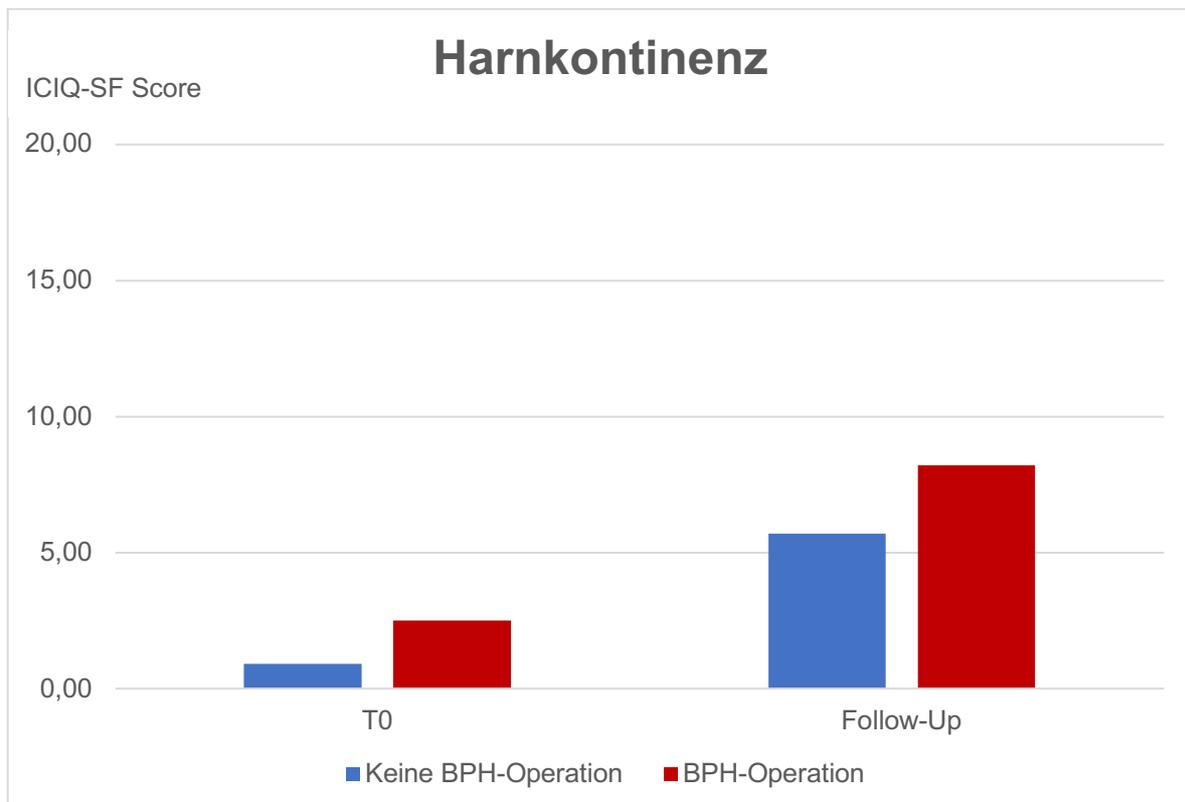


Abbildung 4 Präoperative (T0) und postoperative (Follow-Up) Harnkontinenz  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form

Postoperativ hatten Männer, die im Vorfeld eine BPH-Operation erhielten, im Durchschnitt einen signifikant höheren Verbrauch an Einlagen (2,5 ( $\pm$  3,2) Einlagen pro Tag) als Männer ohne vorausgegangener BPH-Operation (1,3 ( $\pm$  1,9) Einlagen pro Tag) ( $p < 0,001$ ).

Eine Erholung der Harnkontinenz wurde definiert als die Verwendung von keiner oder nur einer Einlage pro 24 Stunden zum Schutz vor unkontrolliertem Urinverlust. Bei den Patienten, die vor der RP keine BPH-Operation erhielten, konnte bei 71,2% eine Erholung der Harnkontinenz beobachtet werden. Dagegen zeigte sich bei nur etwa der Hälfte (52,1%) der Patienten mit BPH-Operation eine Erholung der Harnkontinenz im Verlauf (Abbildung 5). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ist signifikant ( $p = 0,001$ ).

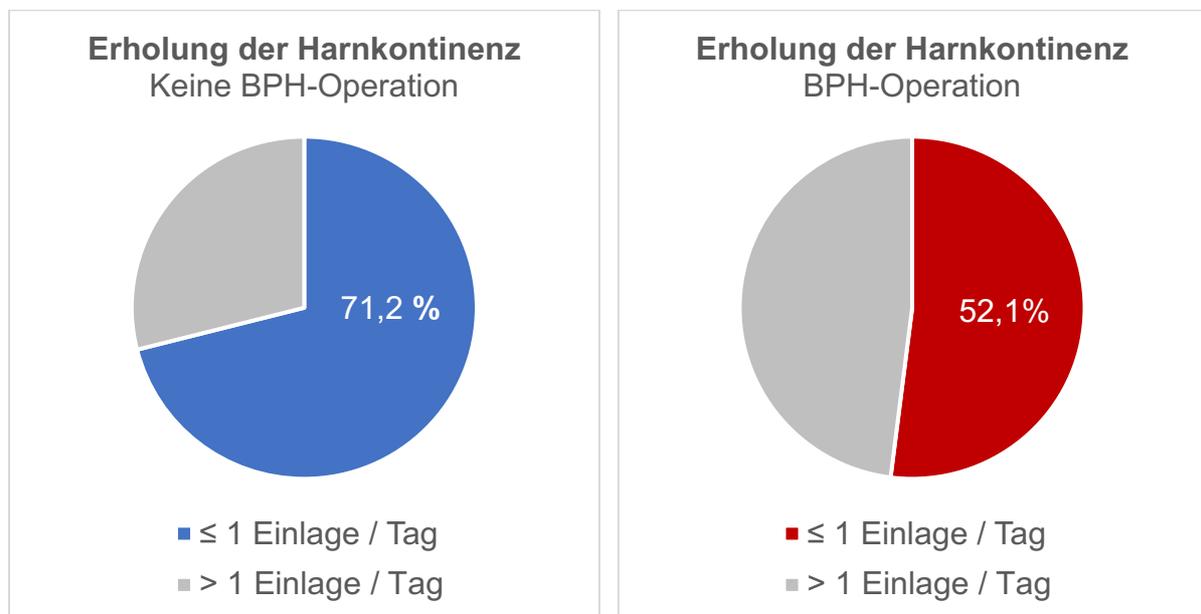


Abbildung 5 Erholung der Harnkontinenz  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie

Eine präoperativ durchgeführte BPH-Operation konnte mittels multivariater Analyse, stratifiziert für „Prostatavolumen“ und „Alter“, als ein unabhängiger Risikofaktor für eine geringere Rate einer Erholung der Harnkontinenz bestimmt werden (Odds Ratio (OR) 0,46, 95% KI 0,30-0,71,  $p < 0,001$ ).

	<b>T0</b>		
	Keine BPH-Operation	BPH-Operation	p-Wert
<b>Erektionsfunktion</b>			
IIEF-5 score [MW ± SD]	11,2±10,1	8,3±9,8	<0,001
IIEF-5 score ≥ 18 [%]	40,8	29,1	0,018
<b>Harnkontinenz</b>			
ICIQ-SF score [MW ± SD]	0,9±2,5	2,5±4,3	<0,001

*Tabelle 4 Funktionelles Outcome präoperativ (T0) [58]*

*BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form; IIEF = International Index of Erectile Function; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung*

	Follow-Up		
	Keine BPH-Operation	BPH-Operation	p-Wert
<b>Erektionsfunktion</b>			
IIEF-5 score [MW ± SD]	5,7±7,7	3,1±5,7	<0,001
IIEF-5 score ≥ 18 [%]	12,9	6,3	0,051
<b>Harnkontinenz</b>			
ICIQ-SF score [MW ± SD]	5,7±5,2	8,2±6,3	<0,001
Einlagen pro Tag [MW ± SD]	1,3±1,9	2,5±3,2	<0,001
Erholung der Harnkontinenz [%]	71,2	52,1	0,001

Tabelle 5 Funktionelles Outcome postoperativ [58]

BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form; IIEF = International Index of Erectile Function; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

### **4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In Tabelle 6 und 7 sind die Mittelwerte (und Standardabweichungen) der EORTC QLQ-C30 Scores abgebildet. Dargestellt sind die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Global Health Status (GHS), die Ergebnisse der funktionellen und symptomatischen Scores sowie des „finanziellen Schwierigkeiten“-Scores, betreffend die finanziellen Herausforderungen, die durch eine Tumorerkrankung entstehen.

#### **4.3.1 Präoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Analyse der präoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der eingeschlossenen Patientenkohorten.

##### **4.3.1.1 Symptomskalen**

Für das Symptom „Obstipation“ zeigte sich ein signifikant höherer Score in der Gruppe der Patienten mit BPH-Operation ( $p < 0,001$ ). Bei den weiteren Symptomskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

##### **4.3.1.2 Funktionelle Skalen**

Bei den funktionellen Skalen entspricht ein höherer Skalenwert einer besseren Funktion. Präoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den funktionellen Skalen der beiden Subgruppen. Der höchste Skalenmittelwert, entsprechend der besten Funktion, zeigte sich bei beiden Patientengruppen bei der physischen Funktion (93,8 vs. 92,6,  $p = 0,274$ ). Bei den funktionellen Skalen „Rollenfunktion“, „soziale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „physische Funktion“ befinden sich die Mittelwerte im oberen Viertel, die „emotionale“ Funktionsskala lag knapp darunter (Tabelle 6).

##### **4.3.1.3 Finanzielle Schwierigkeiten**

Präoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen bezüglich der finanziellen Schwierigkeiten der beiden Subgruppen ( $p = 0,712$ ).

#### 4.3.1.4 Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status (GHS))

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Global Health Status der beiden Subgruppen (71,6 vs. 68,0;  $p=0,100$ ). Die Hälfte (50%) der Patienten mit BPH-Operation und etwas über die Hälfte (56,8%) der Patienten ohne BPH-Operation konnten der Kategorie „guter gesundheitsbezogener Lebensqualität“ zugeordnet werden ( $p=0,197$ ; Abbildung 6).

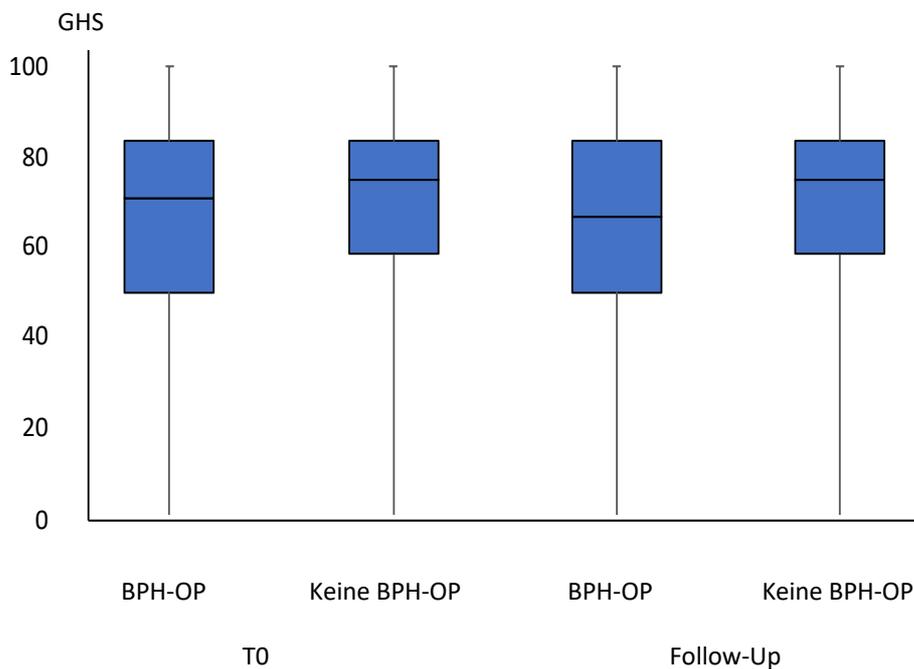


Abbildung 6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität präoperativ (T0) und postoperativ (Follow-Up)  
Messinstrument: Global Health Status (GHS) des EORTC QLQ-C30  
(modifiziert nach Chaloupka et al. [58], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; OP = Operation

	<b>T0</b>		
	<i>Mittelwerte (SD) der EORTC QLQ-C30 Scores.</i>		
	Keine BPH- Operation	BPH-Operation	p-Wert
<b>Symptomskalen</b>			
Dyspnoe	9,3 (20,2)	6,6 (19,2)	0,061
Schmerz	10,5 (21,7)	13,5 (24,5)	0,192
Fatigue	16,8 (24,5)	16,0 (21,0)	0,846
Schlafstörungen	12,5 (23,8)	15,2 (24,0)	0,135
Appetitlosigkeit	4,2 (13,1)	6,3 (18,6)	0,413
Übelkeit/Erbrechen	1,1 (5,5)	1,1 (5,7)	0,803
Obstipation	5,8 (17,8)	11,8 (22,9)	<0,001
Diarrhoe	6,3 (15,8)	6,9 (17,7)	0,969
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	4,5 (15,9)	6,1 (20,2)	0,712
<b>Funktionelle Skalen</b>			
Physische Funktion	93,8 (12,0)	92,6 (13,6)	0,274
Rollenfunktion	89,9 (21,8)	89,5 (20,6)	0,543
kognitive Funktion	88,8 (17,9)	86,8 (20,8)	0,629
Emotionale Funktion	73,8 (23,4)	74,5 (23,9)	0,696
soziale Funktion	84,8 (23,3)	84,5 (21,8)	0,616
<b>Allgemeine Lebensqualität (GHS)</b>	71,6 (20,9)	68,0 (22,6)	0,100

*Tabelle 6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität präoperativ (T0) basierend auf den Scores des EORTC QLQ-C30 [58]  
BPH = Benigne Prostat hyperplasie; GHS = Global Health Status; SD = Standardabweichung*

### **4.3.2 Postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Analyse der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der eingeschlossenen Patientenkohorten.

#### **4.3.2.1 Symptomskalen**

Es zeigten sich signifikant höhere Symptomscores bei „Appetitlosigkeit“ (3,8 vs. 8,4,  $p=0,021$ ) und „Schlafstörungen“ (17,7 vs. 26,1,  $p=0,011$ ) in der Subgruppe der Patienten mit BPH-Operation verglichen mit den Patienten ohne BPH-Operation (Tabelle 7).

#### **4.3.2.2 Funktionelle Skalen**

Bei den funktionellen Skalen zeigte sich der Score der „physischen Funktion“ (89,5 vs. 85,3,  $p=0,024$ ) und der Score der „emotionalen Funktion“ (77,1 vs. 70,5,  $p=0,013$ ) signifikant niedriger bei Patienten mit BPH-Operation als bei den Patienten ohne BPH-Operation (Tabelle 7).

#### **4.3.2.3 Finanzielle Schwierigkeiten**

Bei Patienten ohne BPH-Operation lag der Mittelwert des Scores für finanzielle Schwierigkeiten bei 7,3; bei Patienten mit einer BPH-Operation bei 8,5. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,554$ ).

#### **4.3.2.4 Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status (GHS))**

Der Mittelwert des postoperativen Global Health Status zeigte sich signifikant niedriger bei Patienten mit BPH-Operation als bei den Patienten ohne BPH-Operation (70,6 vs. 63,4,  $p=0,003$ ; Tabelle 7).

Weniger als die Hälfte (40,8%) der Patienten, die eine BPH-Operation erhielten, und etwas mehr als die Hälfte (52%) der Patienten ohne BPH-Operation können zur Kategorie „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,038$ ).

	<b>Follow-Up</b> <i>Mittelwerte (SD) der EORTC QLQ-C30 Scores.</i>		
	Keine BPH- Operation	BPH-Operation	p-Wert
<b>Symptomskalen</b>			
Dyspnoe	14,1 (25,8)	10,5 (21,1)	0,318
Schmerz	14,3 (26,3)	14,4 (25,2)	0,671
Fatigue	24,0 (25,7)	26,0 (23,3)	0,216
Schlafstörungen	17,7 (28,3)	26,1 (31,9)	0,011
Appetitlosigkeit	3,8 (13,0)	8,4 (21,3)	0,021
Übelkeit/Erbrechen	2,3 (8,0)	1,8 (5,7)	0,893
Obstipation	12,0 (23,4)	13,7 (25,5)	0,593
Diarrhoe	10,4 (19,9)	12,8 (22,5)	0,302
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	7,3 (17,7)	8,5 (18,3)	0,554
<b>Funktionelle Skalen</b>			
physische Funktion	89,5 (17,0)	85,3 (19,1)	0,024
Rollenfunktion	80,4 (25,3)	75,0 (28,4)	0,108
kognitive Funktion	82,6 (22,3)	83,9 (20,1)	0,716
emotionale Funktion	77,1 (24,4)	70,5 (25,5)	0,013
soziale Funktion	75,9 (26,7)	69,4 (30,6)	0,075
<b>Allgemeine Lebensqualität (GHS)</b>	70,6 (21,8)	63,4 (24,1)	0,003

*Tabelle 7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität postoperativ basierend auf den Scores des EORTC QLQ-C30 [58]  
BPH = Benigne Prostatatyperplasie; GHS = Global Health Status; SD = Standardabweichung*

### **4.3.3 Differenzen zwischen prä- und postoperativ erhobener gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Tabelle 8 fasst die Differenzen zwischen den prä- und postoperativ erhobenen Scores des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zusammen.

#### **4.3.3.1 Symptomskalen**

Bei den Patienten ohne BPH-Operation zeigte sich bei folgenden Symptomen eine signifikante Zunahme der Symptomscores: Dyspnoe ( $p=0,001$ ), Schmerz ( $p=0,004$ ), Fatigue ( $p<0,001$ ), Schlafstörungen ( $p=0,024$ ), Übelkeit/Erbrechen ( $p=0,028$ ), Obstipation ( $p<0,001$ ) und Diarrhoe ( $p=0,007$ ). Die größte signifikante Zunahme zeigte sich bei dem Symptom „Fatigue“, dessen Mittelwert des Skalenwerts um 7,2 Skalenpunkte ( $p<0,001$ ) anstieg. Eine nicht signifikante Abnahme zeigte sich lediglich für das Symptom „Appetitlosigkeit“ ( $-0,4$ ,  $p=0,502$ ; Abbildung 7).

In der Gruppe der Patienten mit BPH-Operation zeigte sich bei den Symptomen Dyspnoe ( $p=0,008$ ), Fatigue ( $p<0,001$ ), Schlafstörungen ( $p<0,001$ ), Appetitslosigkeit ( $p=0,014$ ) und Diarrhoe ( $p=0,007$ ) eine signifikante Zunahme der Mittelwerte der Symptomscores. Bei den Symptomen Schmerz ( $p=0,970$ ), Übelkeit/Erbrechen ( $p=0,463$ ) und Obstipation ( $p=0,088$ ) zeigte sich eine nicht signifikante Zunahme der Scores (Abbildung 7).

## Differenzen: Symptomskalen

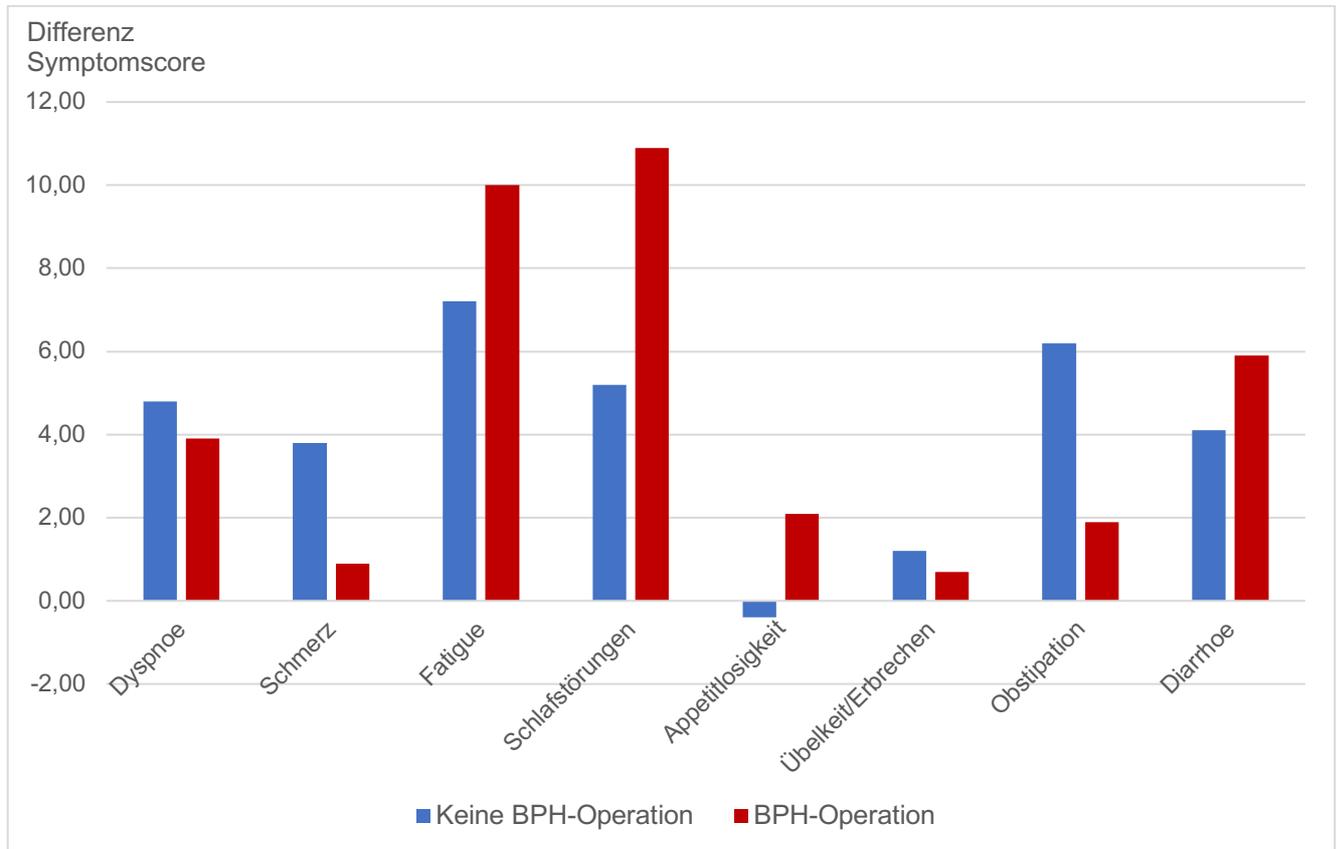


Abbildung 7 Differenzen der Symptomskalen  
BPH = Benigne Prostatohyperplasie

#### **4.3.3.2 Funktionelle Skalen**

Bei den funktionellen Skalen zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne BPH-Operation bei der emotionalen Funktion eine postoperative signifikante Zunahme von 3,3 Skalenpunkten ( $p=0,014$ ). Alle anderen funktionellen Skalenniveaus nahmen postoperativ signifikant ab. Die größte Abnahme von Skalenpunkten zeigte sich bei der sozialen ( $p<0,001$ ) und der Rollenfunktion ( $p<0,001$ ).

In der Gruppe der Patienten mit BPH-Operation fielen alle Mittelwerte der funktionellen Scores postoperativ ab. Bis auf den Mittelwert der kognitiven ( $p=0,221$ ) Funktion stellte sich der Abfall der gesunken Skalenwerte signifikant dar (Abbildung 8, Tabelle 8).

## Differenzen: Funktionelle Skalen

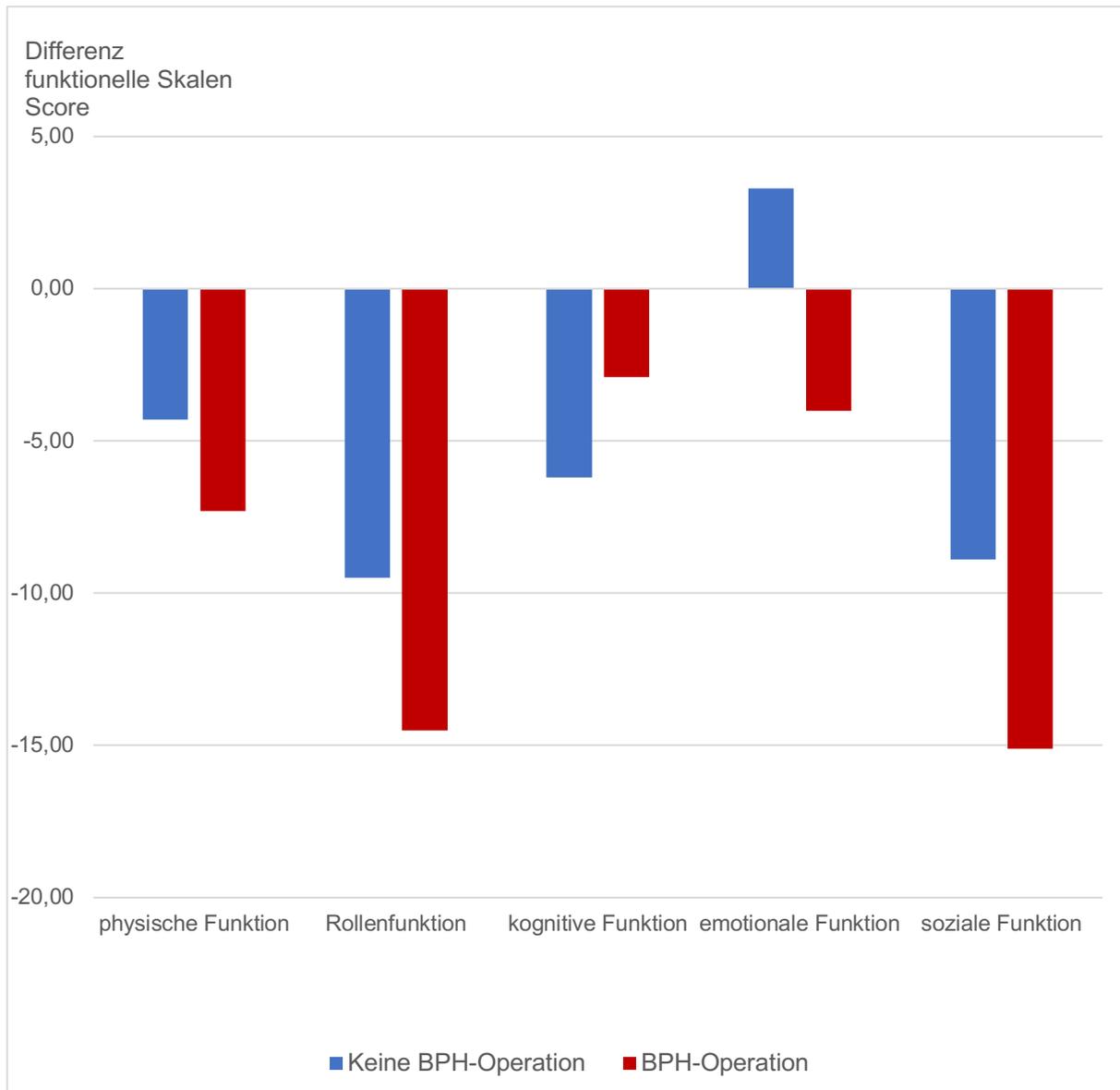


Abbildung 8 Differenzen der funktionellen Skalen  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie

### 4.3.3.3 Finanzielle Schwierigkeiten

Bei den Patienten ohne BPH-Operation zeigte sich eine signifikante Zunahme der Mittelwerte des „Finanzielle Schwierigkeiten“-Scores (+2,8,  $p=0,030$ ). Bei den Patienten mit BPH-Operation war die Zunahme nicht signifikant (+2,4,  $p=0,257$ ; Abbildung 9).

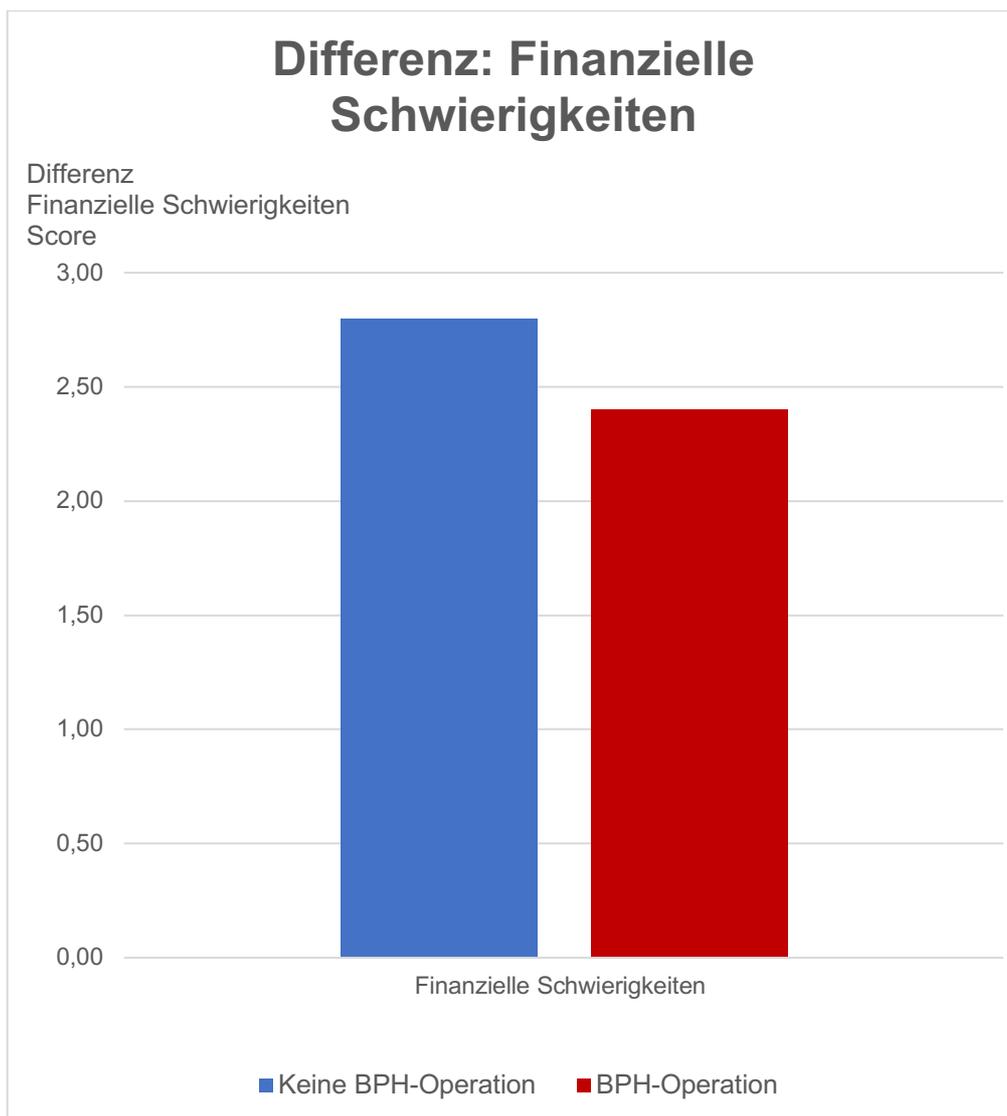


Abbildung 9 Differenz der finanziellen Schwierigkeiten Skala  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie

#### 4.3.3.4 Allgemeine Lebensqualität (Global Health Status)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Global Health Status in der Subgruppe der Patienten ohne BPH-Operation (-1,0,  $p=0,289$ ). Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit BPH-Operation eine signifikante Abnahme des Status (-4,6,  $p=0,004$ ; Abbildung 10).

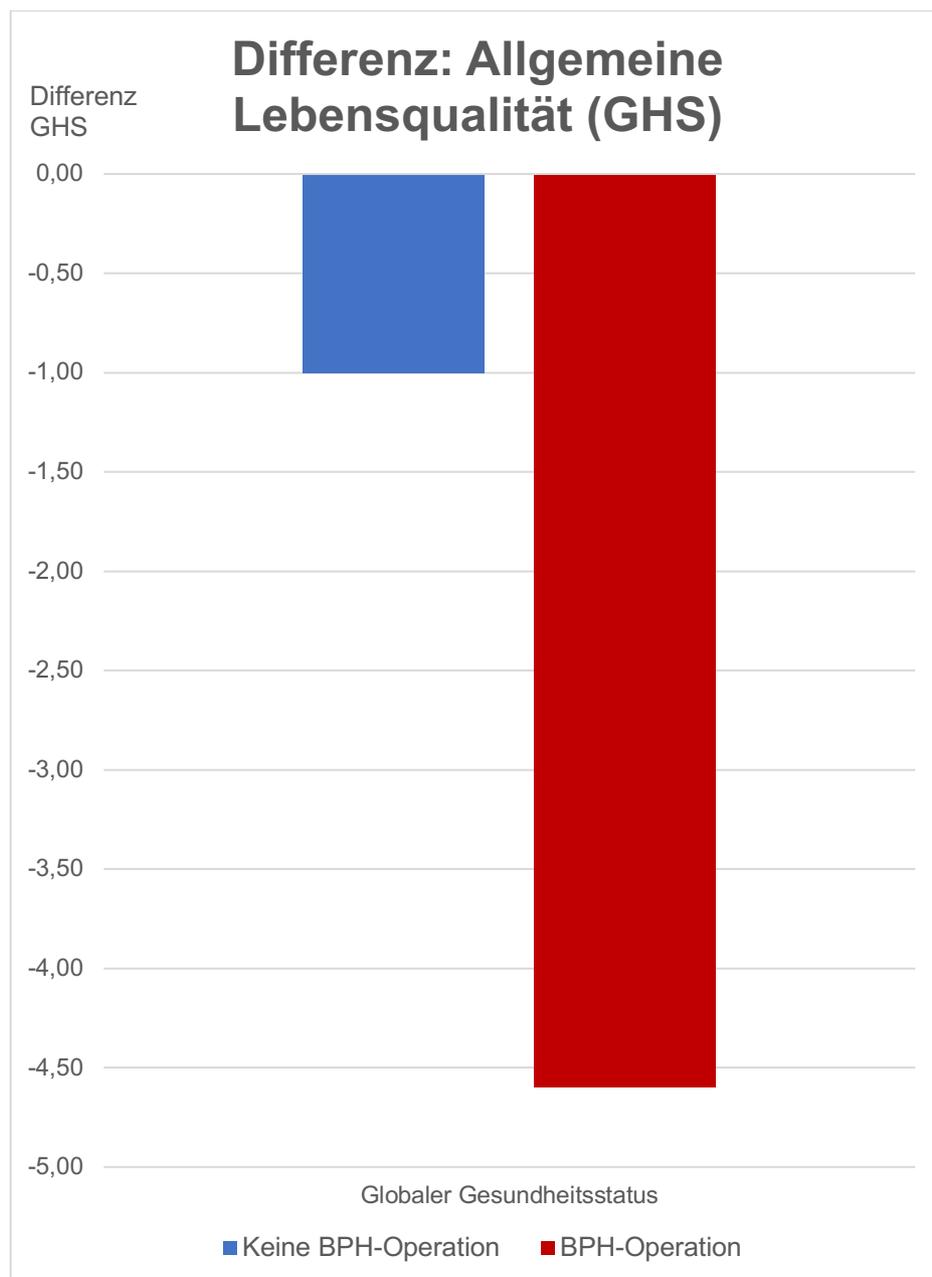


Abbildung 10 Differenz der allgemeinen Lebensqualität  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; GHS = Global Health Status

	Veränderung der Mittelwerte der EORTC QLQ-C30 Scores gegenüber den präoperativen Ausgangswerten			
	Keine BPH-Operation	p-Wert	BPH-Operation	p-Wert
<b>Symptomskalen</b>				
Dyspnoe	4,8	0,001	3,9	0,008
Schmerz	3,8	0,004	0,9	0,970
Fatigue	7,2	<0,001	10,0	<0,001
Schlafstörungen	5,2	0,024	10,9	<0,001
Appetitlosigkeit	- 0,4	0,502	2,1	0,014
Übelkeit/Erbrechen	1,2	0,028	0,7	0,463
Obstipation	6,2	<0,001	1,9	0,088
Diarrhoe	4,1	0,007	5,9	0,007
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	2,8	0,030	2,4	0,257
<b>Funktionelle Skalen</b>				
Physische Funktion	- 4,3	0,001	- 7,3	<0,001
Rollenfunktion	- 9,5	<0,001	- 14,5	<0,001
kognitive Funktion	- 6,2	<0,001	- 2,9	0,221
emotionale Funktion	3,3	0,014	- 4,0	0,019
soziale Funktion	- 8,9	<0,001	- 15,1	<0,001
<b>Allgemeine Lebensqualität (GHS)</b>	- 1,0	0,289	- 4,6	0,004

Tabelle 8 Differenz zwischen den Ergebnissen der prä- und postoperativ bestimmten gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens [58]

BPH = Benigne Prostatahyperplasie; GHS = Global Health Status

#### 4.3.4 Prädiktive Faktoren für gute gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Übereinstimmung mit Snyder et. al wurde eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität definiert ab einem QLQ-C30 Global Health Status von  $\geq 70$  [49].

In einer multivariablen Analyse, bezogen auf den Endpunkt „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“, wurden die prädiktiven Eigenschaften einer präoperativen BPH-Operation stratifiziert für das funktionelle Outcome, definiert durch die beiden Variablen „IIEF-5 Score  $\geq 18$ “ und „Wiedererlangen der vollständigen Harnkontinenz“, untersucht.

Es zeigte sich, dass das Wiedererlangen der Harnkontinenz ein unabhängiger prädiktiver Wert für eine bessere postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt (OR 5,19, 95% KI 3,10-8,68,  $p < 0,001$ ). Eine vorausgegangene BPH-Operation konnte in der multivariablen Analyse nicht als ein unabhängiger Prädiktor bestätigt werden (OR 0,94, 95% KI 0,57-1,54,  $p = 0,806$ ; Tabelle 9).

Prädiktive Eigenschaften für gute gesundheitsbezogene Lebensqualität	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Vorausgegangene BPH-Operation [ja vs. nein]	-0,62	0,94	0,57 – 1,54	0,806
IIEF-5 Score $\geq 18$ [ja vs. nein]	0,65	1,91	0,86 – 4,24	0,110
Wiedererlangen der Kontinenz [ja vs. nein]	1,65	5,19	3,10 – 8,68	<0,001

Tabelle 9 Multivariable Analyse des primären Endpunktes „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“, definiert ab einem QLQ-C30 Global Health Status  $\geq 70$  [58]

BPH = Benigne Prostat hyperplasie; IIEF = International Index of Erectile Function; KI = Konfidenzintervall

#### 4.4 Zeitintervall zwischen BPH-Operation und Radikaler Prostatektomie

Bei 83,7% der Patienten konnte das Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie bestimmt werden. Die mittlere Zeitdauer zwischen den beiden Interventionen lag bei 27 Monaten.

56 Patienten (38,9%) erhielten innerhalb von 12 Monaten nach der BPH-Operation die radikale Prostatektomie. Bei knapp zwei Drittel der Patienten (61,1%) lag das Zeitintervall bei  $\geq 12$  Monaten.

Abbildung 11 zeigt die Korrelation zwischen dem Zeitintervall zwischen BPH-Operation und RP und dem funktionellen Outcome Harnkontinenz. Unter Verwendung des Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall zwischen den Interventionen und der Harnkontinenz, basierend auf den ICIQ-SF Scores (Korrelationskoeffizient  $-0,082$ ,  $p=0,408$ ).

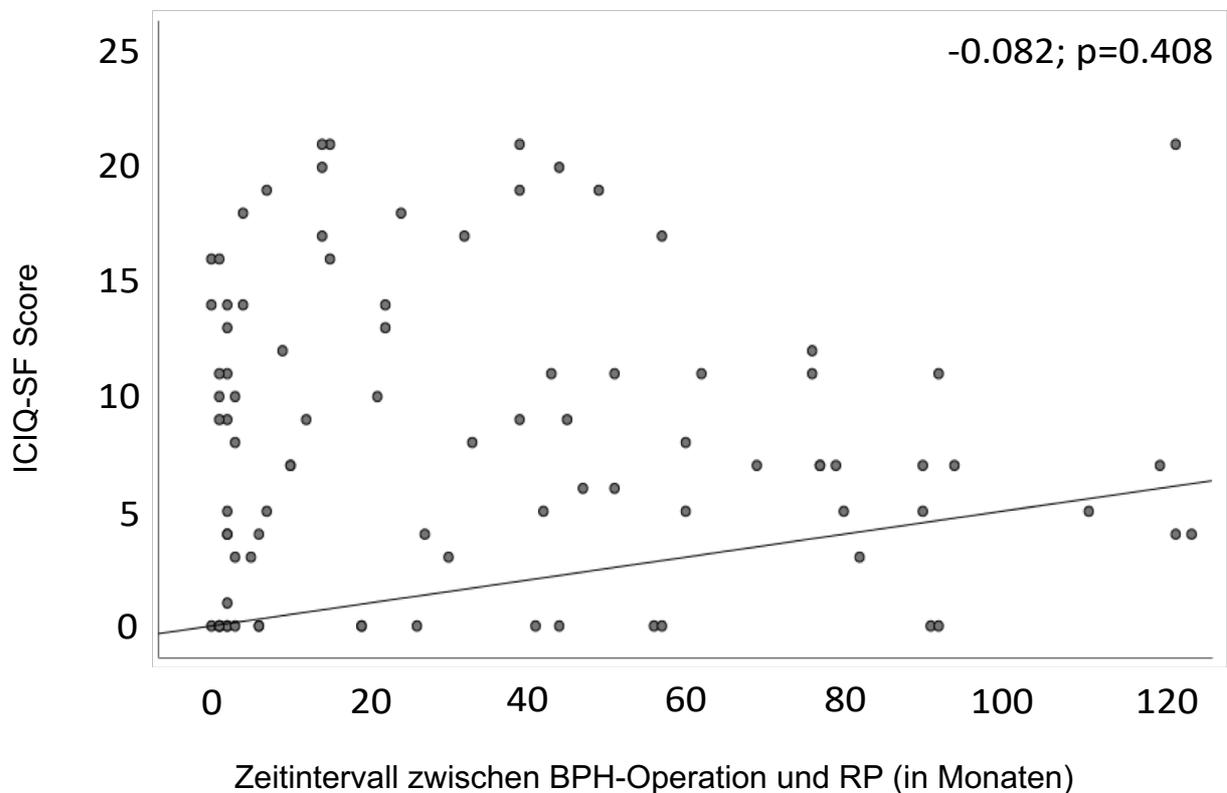


Abbildung 11 Korrelation zwischen dem Zeitintervall und Harnkontinenz (modifiziert nach Chaloupka et al. [58], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)  
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ICIQ-SF = International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form; RP = Radikale Prostatektomie

In Abbildung 12 ist die Korrelation zwischen dem Zeitintervall zwischen BPH-Operation und RP und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Unter Verwendung des Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall zwischen BPH-Operation und RP und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Korrelationskoeffizient  $-0,084$ ,  $p=0,386$ ).

Bezogen auf das Zeitintervall (OP nach  $<12$  Monaten vs.  $\geq 12$  Monaten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Wiedererlangens der Harnkontinenz zwischen den Patientensubgruppen, die nach weniger als 12 Monaten oder erst nach einem Jahr operiert wurden ( $66,7\%$  vs.  $48,4\%$ ,  $p=0,131$ ).

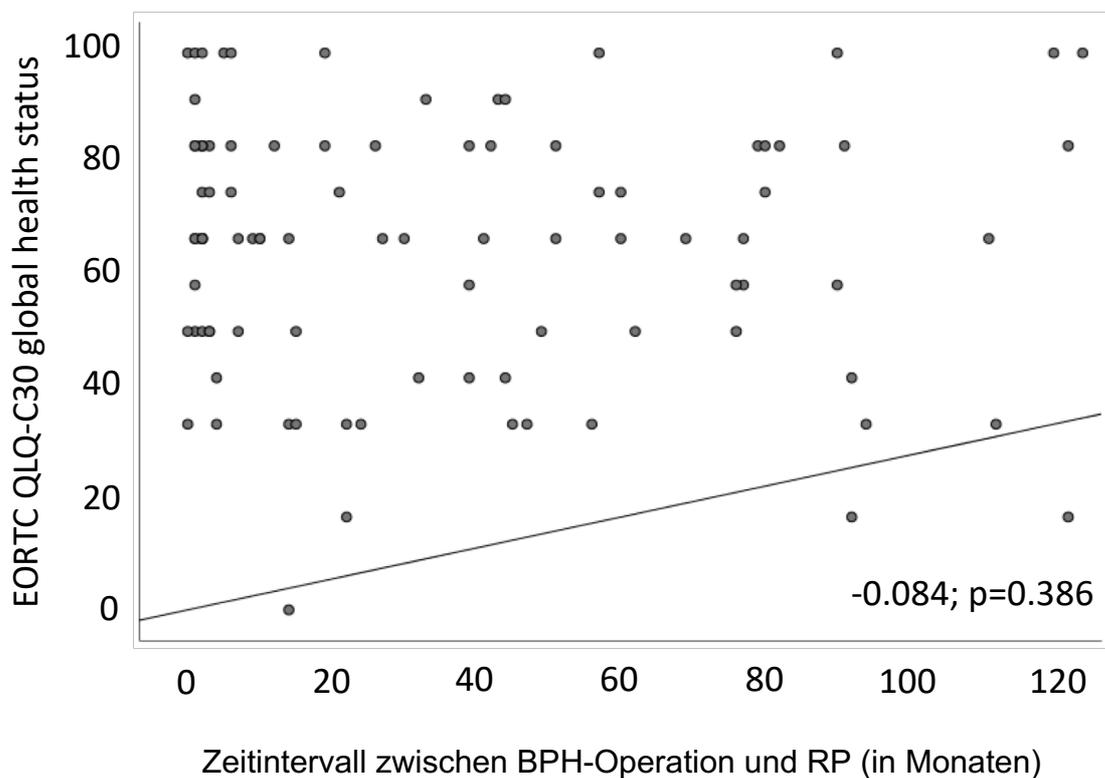


Abbildung 12 Korrelation zwischen dem Zeitintervall und Global Health Status (modifiziert nach Chaloupka et al.[58], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

BPH = Benigne Prostatahyperplasie; RP = Radikale Prostatektomie

## 5 Diskussion

In vorliegender Dissertation wurde der Einfluss einer BPH-Operation auf das funktionelle Outcome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie untersucht. Ein weiterer Fokus wurde dabei auf das Zeitintervall zwischen beiden Interventionen gelegt.

Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten zeigte sich in einer univariaten Analyse für Patienten ohne BPH-Operation eine signifikant höhere postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem zeigten sich signifikant niedrigere Harnkontinenzraten bei Patienten, die vor der radikalen Prostatektomie eine BPH-Operation erhielten.

Zusätzlich wurde die Zeitdauer zwischen BPH-Operation und RP ausgewertet. Hier lässt sich zusammenfassend keine signifikante Korrelation zwischen den verschiedenen Zeitintervallen und dem Auftreten einer Harninkontinenz nachweisen. Auch für das Wiedererlangen der Harnkontinenz spielte die Dauer des zeitlichen Abstands zwischen den beiden Interventionen keine Rolle. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen Länge des Intervalls und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da kein signifikanter Einfluss des Zeitintervalls auf die funktionellen Ergebnisse nachgewiesen werden konnte, kann daraus geschlossen werden, dass eine RP unabhängig vom Zeitintervall zwischen den Operationen sicher durchgeführt werden kann.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie anhand der aktuellen Studienlage kritisch diskutiert.

## **5.1 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.1.1 Funktionelles Outcome**

Es gibt bereits mehrere Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen, die sich mit der Frage beschäftigen, inwieweit eine TUR-P das onkologische und funktionelle Outcome nach radikaler Prostatektomie beeinflusst [59–64]. Limitierende Faktoren bei einigen Studien sind, dass nur ein operatives Verfahren der BPH untersucht wurde oder die Datensätze veraltet sind [59,60,63].

Die vorliegende Studie unterscheidet sich dahingehend von vorausgehenden Studien, dass der Fokus nicht auf ein spezielles operatives Verfahren gelegt wurde, sondern verschiedene Operationsverfahren zusammengefasst wurden. Die TUR-P ist zwar weiterhin der Goldstandard in der Behandlung einer BPH, wird aber zunehmend durch andere Verfahren, bspw. HoLEP, verdrängt [1]. Dies führt zu Veränderungen im klinischen Alltag, zum anderen wird dadurch auch die Notwendigkeit weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen deutlich.

In vorliegender Studie zeigten sich signifikant niedrigere Harnkontinenzraten bei Patienten, die vor der radikalen Prostatektomie eine BPH-Operation erhielten. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben Li et al. in einer 2019 veröffentlichten Studie. Sie werteten 15 retrospektive Studien aus und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten, die präoperativ eine TUR-P erhielten, schlechtere funktionelle Ergebnisse erzielten [65]. Pompe et al. führten eine ähnliche Studie mit einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv von 18.681 Männern durch. Auch bei dieser Studie konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit einer vorausgegangenen TUR-P ein höheres Risiko für die Entwicklung einer dauerhaften Harninkontinenz sowie einer schlechteren Erektionsfunktion besteht [64].

Die erektile Dysfunktion ist definiert durch die Unfähigkeit, eine Erektion zu erreichen und diese während des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten [66]. Dies kann zusammen mit einer auftretenden Harninkontinenz postoperativ zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität des Patienten führen [66].

Vergleicht man vorliegende Ergebnisse der Erektionsfunktion der beiden Patientensubgruppen, so zeigten sich signifikante Unterschiede: Der IIEF-5 Score bei Patienten mit einer vorausgegangenen BPH-Operation zeigte sich signifikant niedriger, entsprechend einer stärkeren Einschränkung der Erektionsfunktion als bei den Patienten ohne eine BPH-Operation (Abbildung 2). Auch Colombo et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine gute Erektionsfunktion in der Gruppe der Patienten mit vorausgegangener BPH-Operation seltener vorkam [60]. Allerdings zeigten sich die Mittelwerte der präoperativen Erektionsfunktion bei beiden Patientengruppen, basierend auf publizierter Subklassifikationen, im Bereich einer moderaten erektilen Dysfunktion [33]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Großteil der Männer bereits präoperativ an einer Erektionsstörung litt, diese jedoch bei Patienten mit einer vorausgegangenen BPH-Operation ausgeprägter und öfter vorkam (Tabelle 4).

Daraus resultierend empfiehlt sich vor der radikalen Prostatektomie, neben einer ausführlichen Anamnese, den aktuellen Status der Erektionsfunktion, beispielsweise durch den IIEF-5 Fragebogen, zu ermitteln. Dadurch lassen sich Einschätzungen über die mögliche postoperative erektile Funktion treffen und man kann dies schon im Vorhinein mit dem Patienten besprechen. Es muss ausführlich diskutiert werden, dass eine erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auftritt, wenn bereits präoperativ Störungen der erektilen Funktion angegeben wurden [66]. Castiglione et al. beschrieben in diesem Zusammenhang, dass sich die erektile Dysfunktion im Verlauf eher zurückbildet, wenn präoperativ eine gute Potenz beschrieben wurde [32].

Bei der vorliegenden Studie verschlechterte sich nach erfolgter radikaler Prostatektomie die Erektionsfunktion in beiden Patientensubgruppen hin zu einer „schweren erektilen Dysfunktion“ [33] (Tabelle 5). Auch hier gaben die Patienten mit einer vorausgegangenen BPH-Operation ein signifikant schlechteres Ergebnis an. 6,3% der Patienten mit BPH-Operation und 12,9% der Patienten ohne BPH-Operation gaben an, keine oder eine schwach ausgeprägte Erektionsstörung zu haben. Hierbei

muss beachtet werden, dass der mittlere Nachbeobachtungszeitraum mit 18 Monaten vergleichsweise kurz ist. In einer Studie mit einem 3-Jahres Follow-Up nach RP konnte eine Erholung der erektilen Funktion von anfangs 45% auf 53% bzw. 65,7% bei präoperativ potenten Patienten und einer bilateralen nervenerhaltenden Operationstechnik beobachtet werden [67]. In dieser Studie von Pompe et. al mit 8573 Patienten, die in einem spezialisierten Zentrum mit einer hohen Anzahl radikaler Prostatektomien pro Jahr operiert wurden, lag die Kontinenzrate konstant über drei Jahre bei ca. 89% [67]. Meuleman et al. beschrieben, dass die Erholung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie bis zu 24 Monate dauern kann [68].

In vorliegender Studie beziehen sich die Ergebnisse auf einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Es kann damit die Möglichkeit bestehen, dass bei einigen Patienten im weiteren Verlauf noch eine Besserung der Erektionsfunktion auftritt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit an weiteren Follow-Up Untersuchungen für eine Evaluation des weiteren Verlaufs.

Zusätzlich zu der radikalen Prostatektomie können auch andere Einflussfaktoren einer Erektionsstörung zu Grunde liegen und sollten in einer ausführlichen Anamnese ausgeschlossen werden. Dazu gehören neben unerwünschten Medikamentenwirkungen, beispielsweise bei einer antihormonellen Therapie [69,70], auch soziale Aspekte, das Vorhandensein und die Qualität einer Partnerschaft oder psychosomatische Störungen.

Die radikale Prostatektomie ist die häufigste Ursache einer Belastungsharninkontinenz bei Männern [36]. Der unwillkürliche Harnverlust kann durch einen starken Einfluss auf das tägliche, soziale Leben zu einer enormen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen führen [36,37,71].

In vorliegender Studie zeigten sich prä- und postoperativ signifikant höhere mittlere ICIQ-SF Scores und ein höherer Verbrauch an Einlagen für Patienten mit einer vorausgegangenen BPH-Operation (Abbildung 4). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Ergebnissen aus früheren Studien: Eine höhere Inkontinenzrate und eine schlechtere Erholung der postoperativen Harnkontinenz bei Patienten mit einer vorausgegangenen TUR-P sind vorbeschrieben [60,64,72].

Auch in vorliegender Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bei der Erholung der Harnkontinenz im Verlauf (Abbildung 5). 71,2% der Patienten ohne BPH-Operation benötigten im Verlauf keine oder nur eine Einlage pro Tag. In der Gruppe der Patienten mit vorausgegangener BPH-Operation erholte sich die Harnkontinenz nur bei etwa der Hälfte (52,1%) der Patienten. Die übrigen Patienten mit BPH-Operation benötigten eine höhere Anzahl an Einlagen gegen unwillkürlichen Urinverlust. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben Pompe et al., deren Ergebnisse ebenfalls eine schlechtere Erholung der Harnkontinenzraten bei Patienten mit einer vorausgegangenen TUR-P zeigten [64].

An dieser Stelle muss betont werden, dass zur Thematik der postoperativen Inkontinenz in der Literatur verschiedene Angaben zu finden sind. Es zeigt sich eine große Spanne der Inzidenzangaben, was dadurch zustande kommen kann, dass erektile Dysfunktion und Harninkontinenz in der Literatur unterschiedlich evaluiert und klassifiziert werden. Auch durch verschiedene Patientenpopulationen oder unterschiedlichen Operationsverfahren bei vergleichbaren Studien kommt es zu einer großen Variabilität der Inzidenzzahlen [32]. Dazu kommen eine fehlende Standardisierung der Definition der Post-Prostatektomie-Inkontinenz, unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume oder Unterschiede im Studiendesign [36]. Aufgrund dieser fehlenden Standardisierung ist ein Vergleich verschiedener postoperativer Inkontinenzstudien erschwert.

So ist zum Beispiel die Definition der Harnkontinenz, bezogen auf den Verbrauch an Einlagen, in der Literatur nicht einheitlich. In vorliegender Studie wurde der Gebrauch von höchstens einer Einlage innerhalb von 24 Stunden als eine Erholung der Inkontinenz festgelegt. In anderen Studien gilt eine Harnkontinenz nur dann, wenn keine Einlage verwendet wird [73]. In wieder anderen Untersuchungen wird eine milde Harninkontinenz ab einem Gebrauch von 1-2 Einlagen pro Tag definiert [74].

Festzuhalten ist, dass eine transiente Belastungsharninkontinenz bei bis zu 24 - 44% der Patienten in den ersten 6 Monaten nach einer BPH-Operation auftritt. Eine längere Operationszeit von über 100 min und ein größerer Blutverlust ( $> 2,5g$ ) gelten als Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Harninkontinenz [17]. Eine nachfolgende radikale Prostatektomie kann das Risiko einer dauerhaften Harninkontinenz erhöhen [60,72].

### **5.1.2 Onkologische Ergebnisse**

Nicht nur das funktionelle Ergebnis nach einer RP wird durch eine TUR-P beeinflusst. Auch konnten eine höhere Anzahl an positiven Schnitträndern, eine längere Operationsdauer und ein erhöhtes Auftreten an Komplikationen beobachtet werden [59,65]. Auf der anderen Seite gibt es auch Studien, die keine Unterschiede im onkologischen Outcome feststellen konnten. Dabei wurden für Patienten, die eine TUR-P erhielten, kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung oder das Auftreten eines biochemischen Rezidivs beschrieben. Auch eine höhere Mortalität bestand nicht [64].

Vergleichbares konnte in vorliegender Studie bestätigt werden. In einer univariaten und multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens (Abbildung 1). Damit bietet die vorliegende Studie einen wichtigen Beitrag zur besseren Aufklärung der Patienten bezüglich der funktionellen und onkologischen Ergebnisse.

### 5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hervorzuheben ist, dass bei vorliegender Studie - anders als bei vorher zitierten Studien - ein besonderer Fokus auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gelegt wurde. In vielen Studien der letzten Jahre zeigte sich immer mehr die Notwendigkeit, einen Therapieerfolg nicht nur an den klassischen biologischen Markern, wie zum Beispiel einer Tumorregression, zu messen, sondern auch die Auswirkungen der Erkrankung auf psychische, physische und soziale Faktoren zu diagnostizieren und zu behandeln [46,75].

Für andere urologische Tumorentitäten konnte bereits gezeigt werden, dass eine präoperative Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein wichtiger Aspekt für die Beratung der Patienten über mögliche Therapieentscheidungen darstellen kann [76]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch bei Patienten mit einem Prostatakarzinom bei der Beratung und Aufklärung vor einer radikalen Prostatektomie unterstützend angewendet werden kann.

In vorliegender Studie zeigte sich bei den Symptomskalen - bis auf das Symptom „Obstipation“, über das signifikant mehr Patienten mit vorausgegangener BPH-Operation berichteten - präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 6). Postoperativ stiegen in beiden Patientengruppen die Skalenwerte der Symptomskalen, abgesehen von „Appetitlosigkeit“, sukzessiv an (Tabelle 7). Dies zeigt, dass es postoperativ zu einer Zunahme der Symptome kam, unabhängig ob zuvor eine BPH-Operation erfolgte oder nicht. Die Symptome mit den höchsten Mittelwerten - und damit dem häufigsten Auftreten in beiden Patientensubgruppen - waren in vorliegender Studie sowohl prä- als auch postoperativ die Symptome „Fatigue“, „Schlafstörungen“ und „Schmerzen“. Torvinen et al. beschrieben, dass die Symptome „Fatigue“ und „Schmerzen“ sowie „finanzielle Schwierigkeiten“ bei Patienten mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität die einflussreichsten Faktoren darstellten [77]. Mit diesem Wissen kann mit einer präventiven Therapie im klinischen Alltag gezielt auf oben genannte Symptome eingegangen werden, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Durch eine adäquate Schmerztherapie lassen sich

tumorbedingte Schmerzen häufig ausreichend behandeln. Auch sollten Patienten zu sportlichen Aktivitäten motiviert werden.

Bei finanziellen Schwierigkeiten können über eine sozialdienstliche Anbindung soziale und wirtschaftliche Unterstützungsmöglichkeiten dargeboten werden. Zudem sollte Kontakt zu einer psychoonkologischen Betreuung hergestellt werden. Durch diese interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Ärzten, Psychologen und Sozialdienstmitarbeitern erhält der Patient wichtige Unterstützung im Alltag [78]. Es sollte weiterhin das Bewusstsein der behandelnden Ärzte gefördert werden, dass bei einer erfolgreichen Tumorbehandlung nicht nur das onkologische Ergebnis zählt.

Shin et al. publizierten 2019 ihre Ergebnisse einer longitudinalen prospektiven Studie. Diese zeigte, dass unmittelbar postoperativ die funktionellen Skalen auf einem niedrigen Niveau waren, sich die Funktionen jedoch im Verlauf erholten und die Skalenwerte wieder anstiegen. Davon ausgeschlossen zeigte sich die soziale Funktion, die auf einem niedrigen Niveau blieb [79]. Ähnliches zeigte sich postoperativ in der vorliegenden Studie. Bis auf die emotionale Funktion sanken die funktionellen Skalen signifikant im Vergleich zu den präoperativen Werten ab (Abbildung 8).

Eine Limitation der vorliegenden Studie könnte darin liegen, dass nur ein Follow-Up-Zeitpunkt analysiert wurde und nicht die funktionellen Ergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen wurden, wodurch ein Verlauf besser zu beurteilen gewesen wäre. Dies ist darin begründet, dass das Ziel der vorliegenden Studie jedoch nicht die funktionellen Ergebnisse und die Lebensqualität im Verlauf, sondern der Vergleich zwischen den Ergebnissen mit und ohne BPH-Operation waren.

Basierend auf bereits publizierten und validierten Cut-Off-Werten konnte in vorliegender Studie präoperativ die Hälfte (50%) der Patienten mit BPH-Operation und etwas über die Hälfte (56,8%) der Patienten ohne BPH-Operation der Kategorie „guter gesundheitsbezogener Lebensqualität“ zugeordnet werden [49]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Scores des Global Health Status der beiden Subgruppen (Tabelle 6). Beide Patientengruppen lagen im oberen Drittel.

In der vorliegenden Studie wurde neben der präoperativen auch die postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst und analysiert (Tabelle 7).

Postoperativ konnten der Kategorie „guter gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nur noch 40% (-10%) der Patienten mit BPH-Operation und 52% (- 4,8%) der Patienten ohne BPH-Operation zugeordnet werden. Im Durchschnitt lag die postoperative allgemeine Lebensqualität (GHS) signifikant niedriger bei Patienten mit einer BPH-Operation als bei den Patienten ohne einer BPH-Operation (Abbildung 6).

2018 veröffentlichten Nolte et al. ihre Ergebnisse einer großen, länderübergreifenden Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normalbevölkerung. Der Global Health Status der männlichen Teilnehmer lag im Durchschnitt bei einem Score von 68 [46]. Damit liegt der Score unter dem Wert der Patienten ohne BPH-Operation vorliegender Studie (T0: 71,6; FU: 70,6).

Präoperativ lag der Global Health Status der Patienten mit BPH-Operation auf dem gleichen Niveau wie der der Männer der Normalbevölkerung (Tabelle 6) [46]. Postoperativ sank er auf einen Mittelwert von 63,4 ab, was sich durch die schlechteren funktionellen Ergebnisse, der Zunahme an Symptomen und der daraus resultierenden beeinträchtigten allgemeinen Lebensqualität erklären lässt. Eine direkte Vergleichbarkeit ist dahingehend nicht eindeutig durchführbar, da auf der einen Seite speziell Tumorkranken einer ähnlichen Altersgruppe und Herkunft, auf der anderen Seite Männer verschiedenster Altersgruppen, mit unterschiedlichen Komorbiditäten und Herkunftsländern stehen. Es ist davon auszugehen, dass Tumorkranken aufgrund der Diagnose einer Krebserkrankung, anderer Lebensumstände und ihrer Erwartungen die Fragen anders beantworten als jüngere, gesunde Patienten. Dennoch zeigt sich, dass die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität sich nicht grundlegend zwischen der Normalbevölkerung und den Studienpatienten unterscheidet und insbesondere in der Gruppe der Tumorkranken nicht deutlich schlechter ausfällt.

Da nach einer radikalen Prostatektomie das funktionelle Ergebnis entscheidend zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beiträgt, muss in diesem Fall das postoperative Gesamtbild betrachtet werden. Erektile Dysfunktion und Harninkontinenz stellen große Belastungen für den Patienten dar und haben dadurch einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten [52]. Ziel im klinischen Alltag sollte somit eine Reduktion der operationsabhängigen Nebenwirkungen sein, um dem Patienten nach abgeschlossener Behandlung ein Leben nach gewohnten Standards zu ermöglichen.

Außerdem sollten die Patienten ausführlich über mögliche Auswirkungen der Interventionen aufgeklärt werden. Eine gute Aufklärung des Patienten ist assoziiert mit einer langfristig höheren Zufriedenheit bezüglich durchgeführter Therapien und ihrer Nebeneffekte [52]. Kretschmer et al. beschrieben, dass Patienten, die sich subjektiv schlechter über ihre Erkrankung informiert fühlten, auch weniger zufrieden mit den subjektiven operativen Ergebnissen waren [52]. Eine ausführliche, strukturierte, präoperative Patientenaufklärung hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse und Risiken, kann demnach die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer radikalen Prostatektomie verbessern [52].

Es zeigte sich, dass eine Erholung der Harnkontinenz einen unabhängigen prädiktiven Wert für eine bessere postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt (Tabelle 9). Andererseits konnte, in einer multivariaten Analyse mit den Variablen „IIEF-5 Score  $\geq 18$ “ und der „Erholung der Harninkontinenz“, eine vorausgegangene BPH-Operation nicht als ein unabhängiger Risikofaktor für eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigt werden. Daraus lässt sich schließen, dass das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht nur auf einzelne Faktoren minimiert werden kann, sondern stets von mehreren Faktoren abhängt, und dass eine vorausgehende BPH-Operation nicht zwangsläufig mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Eine Vergleichbarkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit anderen Studien ist dahingehend erschwert, dass in verschiedenen Studien unterschiedliche Endpunkte definiert werden. Um die Ergebnisse in Zukunft besser vergleichen zu können, wird empfohlen, „gute oder schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität“ klar zu definieren und damit gleiche Endpunkte zu verwenden [80].

#### **5.1.4 Zeitintervall zwischen BPH-Operation und radikaler Prostatektomie**

In vorliegender Studie wurde zudem das Zeitintervall zwischen beiden Operationen (BPH-Operation und RP) ausgewertet.

Dazu wurde der Einfluss des Zeitintervalls auf das funktionelle Outcome analysiert.

Die durchschnittliche Dauer zwischen beiden Interventionen lag bei etwas über zwei Jahren (27 Monate). Eingeteilt wurden die Patienten in zwei Gruppen: Eine Gruppe, die innerhalb eines Jahres nach der operativen Versorgung einer BPH eine radikale Prostatektomie erhielten und in der anderen Subgruppe Patienten, die nach über einem Jahr operiert wurden.

Zusammenfassend konnte keine signifikante Korrelation zwischen den verschiedenen Zeitintervallen und dem Auftreten einer Harninkontinenz festgestellt werden (Abbildung 11). Auch für das Wiedererlangen der Harnkontinenz spielte die Dauer des zeitlichen Abstands zwischen den beiden Interventionen keine Rolle. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Zeitintervall und den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Abbildung 12).

Verschiedene Faktoren könnten dabei eine Rolle spielen: Bei einem kürzeren Zeitintervall besteht das Risiko in eine aktive Entzündungsreaktion zu operieren, was zu erschwerten Operationsbedingungen und zu einem nachteiligen Effekt auf das funktionelle Outcome führen könnte. Im Gegensatz dazu kann bei einem größeren Zeitintervall aufgrund einer vermehrten Gewebsfibrose eine Operation erschwert sein [60].

Anhand der Ergebnisse lässt sich eruieren, dass eine radikale Prostatektomie nach vorausgegangener BPH-Operation stets durchgeführt werden kann - unabhängig vom Zeitintervall zwischen den beiden Operationen. Colombo et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine radikale Prostatektomie sicher nach vorausgegangener BPH-Operation durchgeführt werden kann [60]. Dass in vorliegender Studie nun gezeigt wurde, dass dies unabhängig vom Zeitintervall erfolgen kann, stellt eine wichtige neue Erkenntnis dar.

## **5.2 Diskussion der Methoden, des Patientenkollektivs, des Studiendesigns**

Für die vorliegende Dissertation wurden retrospektiv die Daten einer großen, durch Propensity-Score-Matching gebildeten Patientenkohorte ausgewertet. Hervorzuheben ist die Aktualität des Datensatzes, da die Prostatektomien und das Follow-Up in den letzten Jahren erfolgte.

Insgesamt wurden 506 Männer in die Studie eingeschlossen: 127 Patienten, die aufgrund einer BPH transurethral operiert wurden, und 379 Patienten, die vor der radikalen Prostatektomie keine operative BPH Therapie erhielten. Vorliegende Studie ist eine der ersten Untersuchungen einer Patientenkohorte, die nicht ausschließlich TUR-P zur Behandlung einer BPH erhielten. Jedoch sind die Gruppe der Patienten mit BPH-Operation sowie das gesamte Patientenkollektiv vergleichsweise klein. Die Anzahl der Patienten ohne BPH-Operation ist im Vergleich zu den Patienten mit vorausgegangener BPH-Operation deutlich größer. Dieses Ungleichgewicht könnte zu einer Beeinflussung der Trennschärfe und dadurch zu einem Fehler 2. Art führen. In Zukunft wäre es erstrebenswert eine ähnliche Studie mit einem größeren Patientenkollektiv (beispielsweise in einem multizentrischen Studiendesign) durchzuführen.

Bezogen auf die deskriptiven Merkmale zeigten sich zwischen dem Alter, BMI, Prostatavolumen, Tumorstadium sowie der Tumorausbreitung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei dem präoperativen PSA-Wert, welcher bei den Patienten mit einer operativen BPH Therapie niedriger lag (Tabelle 3). Im Vergleich zu anderen Studien sind die Patienten in vorliegender Studie einige Jahre älter, der präoperative PSA-Wert gering höher sowie höhere Gleason-Scores prozentual mehr vertreten [81–83]. Insgesamt wurde der Großteil der Patienten höheren Grading-Gruppen zugeordnet. Damit stellt die Kohorte eine Hoch-Risiko-Population dar. Ein Grund hierfür liegt darin, dass die Patienten in einem spezialisierten universitären Zentrum behandelt wurden. Ein höheres präoperatives Alter korreliert mit einem schlechteren postoperativem Outcome [60,84]. Dies muss beachtet werden, wenn man die funktionellen Ergebnisse mit anderen Studien vergleicht, in denen beispielsweise ein anderer Altersdurchschnitt oder ein niedrigeres Tumorstadium vorliegt.

Bei vorliegender Kohortenstudie wurden passende Patienten eingeschlossen, die zwischen September 2013 und September 2019 eine radikale Prostatektomie an der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern der LMU München erhielten. Somit sind die Daten sehr aktuell. Anhand der Propensity-Score-Methode wurde eine homogene Patientenkohorte erstellt.

Die Datenerhebung fand aus einer bereits bestehenden, elektronisch gespeicherten Datenbank statt. So erfolgte ein umfassender Zugriff auf alle benötigten anonymisierten Patientendaten. Die Güte dieser retrospektiven Daten kann abhängig sein von der Genauigkeit der Befunderhebung und Dokumentation durch das behandelnde Team. Dies ist in den meisten retrospektiven Studien ein nachteiliger Effekt. Diesem wird dadurch begegnet, dass standardisierte Fragebögen genutzt werden sowie Daten elektronisch erfasst werden, um Übertragungsfehler zu reduzieren.

Der Follow-Up-Zeitpunkt betrug im Median 18 Monate. Um den Einfluss einer vorausgehenden BPH-Operation auf das nach RP erhobene postoperative funktionelle Ergebnis, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das biochemisch rezidivfreie Überleben ausreichend bewerten zu können, wäre ein noch längerer Nachbeobachtungszeitraum wünschenswert und sollte bei der Planung kommender Studien beachtet werden. Ergänzend zu dieser Studie könnte ein weiteres Follow-Up der Patientenkohorte nach 12 Monaten geplant werden.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen, der nicht prostataspezifisch ist, verwendet. Dies könnte einen limitierenden Faktor der Studie darstellen. Andererseits ist er ein gut validierter, weit verbreiteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Tumorpatienten, der sehr häufig in der Literatur verwendet wird; wodurch die Vergleichbarkeit mit bestehender Evidenz erleichtert wird [46,47]. Somit bietet der QLQ-C30 Fragebogen eine gute Vergleichbarkeit auch zwischen verschiedenen Tumorentitäten mit verschiedenen Therapieansätzen. Bisher ist noch nicht abschließend geklärt, inwieweit statistisch signifikante Unterschiede übertragbar auf tatsächliche klinische Unterschiede sind [58]. Ein Vorteil dahingehend ist, dass es bereits klinisch relevante Vergleichswerte, beispielsweise für eine gute

gesundheitsbezogene Lebensqualität, gibt, sodass man diese Ergebnisse sinnvoll in einen klinischen Kontext übernehmen kann [49].

### **5.3 Ausblick**

In zukünftigen Studien könnten, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, weitere Patienten aus anderen Zentren oder in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum eingeschlossen werden, um somit ein größeres Patientenkollektiv zu erreichen und den weiteren klinischen Verlauf bewerten zu können. Dadurch könnten die Ergebnisse bestätigt und sich neue Faktoren ergeben, die bei der Behandlung des Prostatakarzinoms und der benignen Prostatahyperplasie eine entscheidende Rolle spielen könnten. Zeitgleich besteht dadurch die Chance zu überprüfen, ob die bisherigen Therapieerfolge weiterhin gewährleistet und im besten Falle noch gesteigert werden können.

Von Vorteil wäre eine standardisierte, zentren- und länderübergreifende Erfassung des funktionellen Outcomes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur besseren Vergleichbarkeit und Qualität kommender Studien.

Studien zu diesem Thema werden auch in Zukunft von hoher Relevanz sein, da sie Einblicke in ein Patientenkollektiv geben, welches aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung sowie der zunehmenden Verbreitung der operativen BPH-Therapie, in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen wird.

## 6 Zusammenfassung

Die benigne Prostatahyperplasie ist der häufigste Auslöser von Miktionsbeschwerden bei über 50-jährigen Männern. Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache von Männern in Deutschland. Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich neben dem funktionellen Outcome (Erektionsfunktion und Harnkontinenz) insbesondere mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit und ohne einer vorangegangenen operativen Behandlung einer BPH. Ein weiterer Fokus wurde auf das Zeitintervall zwischen beiden Operationen gelegt. Folgende zwei Patientensubgruppen wurden durch die Propensity-Score-Methode gebildet und verglichen: Patienten, die vor radikaler Prostatektomie eine BPH-Operation erhielten, und Patienten ohne präoperative BPH-Operation.

Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten zeigten sich signifikant verminderte Harnkontinenzraten bei Patienten, die vor der radikalen Prostatektomie eine BPH-Operation erhielten. Zudem konnte eine präoperativ durchgeführte BPH-Operation in einer multivariablen Analyse als ein unabhängiger Risikofaktor für eine geringere Rate einer Erholung der Harnkontinenz bestimmt werden. Es zeigte sich für Patienten ohne BPH-Operation in der univariaten Analyse eine signifikant höhere postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Wiedererlangen der Harnkontinenz konnte als ein unabhängiger prädiktiver Wert für eine bessere postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigt werden. Da kein signifikanter Einfluss des Zeitintervalls auf die funktionellen Ergebnisse nachgewiesen werden konnte, kann daraus geschlossen werden, dass eine radikale Prostatektomie unabhängig vom Zeitintervall zwischen den Operationen sicher durchgeführt werden kann.

Studien zu diesem Thema werden auch in Zukunft von hoher Relevanz sein, da sie Einblicke in ein Patientenkollektiv geben, welches aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung sowie der zunehmenden Verbreitung der operativen BPH-Therapie in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen wird.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

[n=x]	Anzahl der Patienten
%	Prozent
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
bRFS	Biochemisch rezidivfreies Überleben
CT	Computertomographie
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
DRU	Digital-rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii
FGF	Fibroplastic Growth Factor
FU	Follow-Up
g	Gramm
GHS	Global Health Status (allgemeine Lebensqualität)
GS	Gleason-Score
HoLEP	Holmium-Laser-Enukleation der Prostata
HR	Hazard Ratio
ICIQ-SF	International Consultation Incontinence Questionnaire – Short form
IIEF-5	International Index of erectile dysfunction – 5 items
IPSS	Internationaler Prostatasyptomenscore
kg	Kilogramm
KGF	Keratocyte Growth Factor
KI	Konfidenzintervall

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	Meter
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
OR	Odds Ratio
OP	Operation
p	Signifikanzwert/p-Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PDE5	Phosphodiesterase-5
PPI	Post-Prostatektomie-Inkontinenz
PROMs	Patient-reported outcome measures
PS	Propensity-Score
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PCa	Prostatakarzinom
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire
R	Resektionsrand
RP	Radikale Prostatektomie
SD	Standardabweichung
sog.	Sogenannt
T0	präoperativer Zeitpunkt
TNM	T: Tumor, N: Nodi, M: Metastasen

TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
u.a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Biochemisch rezidivfreies Überleben	34
Abbildung 2:	Präoperative und postoperative Erektionsfunktion	36
Abbildung 3:	Anteil der Patienten ohne erektile Dysfunktion	37
Abbildung 4:	Präoperative und postoperative Harnkontinenz	38
Abbildung 5:	Erholung der Harnkontinenz	39
Abbildung 6:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität prä- und postoperativ	43
Abbildung 7:	Differenzen der Symptomskalen	48
Abbildung 8:	Differenzen der funktionellen Skalen	50
Abbildung 9:	Differenz der finanziellen Schwierigkeiten Skala	51
Abbildung 10:	Differenz der allgemeinen Lebensqualität	52
Abbildung 11:	Korrelation zwischen dem Zeitintervall und Harnkontinenz	55
Abbildung 12:	Korrelation zwischen dem Zeitintervall und Global Health Status	56

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Subskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens	20
Tabelle 2:	Patientenmerkmale vor dem PS-Matching	32
Tabelle 3:	Patientenmerkmale nach dem PS-Matching	33
Tabelle 4:	Funktionelles Outcome präoperativ	40
Tabelle 5:	Funktionelles Outcome postoperativ	41
Tabelle 6:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität präoperativ	44
Tabelle 7:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität postoperativ	46
Tabelle 8:	Differenz zwischen den Ergebnissen der prä- und postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität	53
Tabelle 9:	Multivariable Analyse des primären Endpunktes „gute gesundheitsbezogene Lebensqualität“	54

## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Höfner et al.: S2e-Leitlinie Benignes Prostatasyndrom (BPS), Therapie. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Stand November 2014. Abgerufen am 19.02.2019 n.d.
- [2] Qian X, Liu H, Xu D, Xu L, Huang F, He W, et al. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male* 2017;20:184–91. <https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1295436>.
- [3] Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 2015;67:1099–109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>.
- [4] DGU: S2e-Leitlinie Benignes Prostatasyndrom (BPS), Diagnostik und Differentialdiagnostik. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Stand Februar 2009. Abgerufen am 18.02.2019 n.d.
- [5] Berges RR, Pientka L, Höfner K, Senge T, Jonas U. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Related Health Care Seeking in Germany. *Eur Urol* 2001;39:682–7. <https://doi.org/10.1159/000052527>.
- [6] Skinder D, Zacharia I, Studin J, Covino J. Benign prostatic hyperplasia: A clinical review. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist* 2016;29:19–23. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000488689.58176.0a>.
- [7] Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Die benigne Prostatahyperplasie: Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie. *Dtsch Ärztebl* 2000. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/23383/Die-benigne-Prostatahyperplasie-Pathogenese-Diagnostik-und-konservative-Therapie> (accessed February 20, 2019).
- [8] Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, Masumori N, Kawauchi A, Yamanishi T, et al. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011;18:741–56. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02860.x>.
- [9] Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia – what do we

know? BJU Int n.d.;n/a. <https://doi.org/10.1111/bju.15229>.

[10] McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185:1793–803. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.074>.

[11] Höfner K, Ulrich S, Berges R. [Combined treatment of BPS with tamsulosin and finasteride : Literature review and prescription data]. *Urol Ausg A* 2017;56:645–53. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0296-x>.

[12] Kumar N, Vasudeva P, Kumar A, Singh H. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. *LUTS Low Urin Tract Symptoms* 2018;10:17–20. <https://doi.org/10.1111/luts.12135>.

[13] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>.

[14] TURP: transurethrale Resektion der Prostata – Urologielehrbuch.de n.d. <https://www.urologielehrbuch.de/turp.html> (accessed January 25, 2020).

[15] Omar MI, Lam TB, Alexander CE, Graham J, Mamoulakis C, Imamura M, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int* 2014;113:24–35. <https://doi.org/10.1111/bju.12281>.

[16] Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21st Century. *Am J Clin Exp Urol* 2015;3:36–42.

[17] Kuebker JM, Miller NL. Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Patient Selection and Outcomes. *Curr Urol Rep* 2017;18:96. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0746-z>.

[18] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm->

onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html n.d.

- [19] Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. n.d.
- [20] RS JL and H. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833> (accessed January 29, 2019).
- [21] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
- [22] Bell KJL, Mar CD, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137:1749–57. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>.
- [23] Thompson Ian, Thrasher James Brantley, Aus Gunnar, Burnett Arthur L., Canby-Hagino Edith D., Cookson Michael S., et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *J Urol* 2007;177:2106–31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.003>.
- [24] Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9575–8. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9575>.
- [25] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.
- [26] Harris R. Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00014>.
- [27] Prostate cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-Recommendations> (accessed January 29, 2019).

- [28] Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:2182–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7759>.
- [29] Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903–7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169475.00949.78>.
- [30] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>.
- [31] Kretschmer A, Bischoff R, Chaloupka M, Jokisch F, Westhofen T, Weinhold P, 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;38:3075–83. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03144-9>.
- [32] Castiglione F, Ralph DJ, Muneer A. Surgical Techniques for Managing Post-prostatectomy Erectile Dysfunction. *Curr Urol Rep* 2017;18:90. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0735-2>.
- [33] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319–26.
- [34] Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226–44. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900857>.
- [35] Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999;54:346–51.
- [36] Kretschmer A, Hübner W, Sandhu JS, Bauer RM. Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review of Current Literature. *Eur Urol Focus* 2016;2:245–59. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.01.002>.

- [37] Bauer RM, Hampel C, Haferkamp A, Höfner K, Hübner W, Für den Arbeitskreis „Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau“ der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. [Diagnosis and surgical treatment of postprostatectomy stress incontinence: recommendation of the working group Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau]. *Urol Ausg A* 2014;53:847–53. <https://doi.org/10.1007/s00120-014-3531-3>.
- [38] Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011;59:985–96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.020>.
- [39] Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004;23:322–30. <https://doi.org/10.1002/nau.20041>.
- [40] Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn* 2007;26:492–4. <https://doi.org/10.1002/nau.20389>.
- [41] Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* 2013;6:HSI.S11093. <https://doi.org/10.4137/HSI.S11093>.
- [42] Hostettler S, Kraft E, Bosshard C. Patient-reported outcome measures: die Patientensicht zählt. *Schweiz Ärzteztg* 2018;99:1348–52. <https://doi.org/10.4414/saez.2018.17187>.
- [43] Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer Suppl* 2012;10:141–9. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(12\)70023-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(12)70023-X).
- [44] Lamprecht J, Thyrolf A, Mau W. Health-related quality of life in rehabilitants with different cancer entities. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26. <https://doi.org/10.1111/ecc.12554>.
- [45] Wintner LM, Sztankay M, Aaronson N, Bottomley A, Giesinger JM, Groenvold M, et

al. The use of EORTC measures in daily clinical practice—A synopsis of a newly developed manual. *Eur J Cancer* 2016;68:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.024>.

[46] Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer* 2019;107:153–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.024>.

[47] Giesinger JM, Kuijpers W, Young T, Tomaszewski KA, Friend E, Zubernigg A, et al. Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:87. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0489-4>.

[48] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, 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;85:365–76.

[49] Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, et al. Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2013;22:2685–91. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0387-8>.

[50] Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual: this manual is intended to assist users with scoring procedures for the QLQ-C30 version 3 and earlier, and the QLQ supplementary modules. Brussels: EORTC; 2001.

[51] Klovning A, Avery K, Sandvik H, Hunskaar S. Comparison of two questionnaires for assessing the severity of urinary incontinence: The ICIQ-UI SF versus the incontinence severity index. *Neurourol Urodyn* 2009;28:411–5. <https://doi.org/10.1002/nau.20674>.

[52] Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Sommer A, Herlemann A, Stief CG, et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol* 2017;35:1205–12. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1998-9>.

- [53] Caliendo M, Kopeinig S. SOME PRACTICAL GUIDANCE FOR THE IMPLEMENTATION OF PROPENSITY SCORE MATCHING. *J Econ Surv* 2008;22:31–72. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6419.2007.00527.x>.
- [54] Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. *Dtsch Ärztebl* 2016. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181706/Propensity-Score-eine-alternative-Methode-zur-Analyse-von-Therapieeffekten> (accessed May 7, 2020).
- [55] Fauser D, Bethge M. Propensity-Score-Methoden zur Schätzung von Behandlungseffekten: Eine Chance für die rehabilitative Versorgungsforschung. *Rehabil* 2019;58:50–8. <https://doi.org/10.1055/a-0781-8967>.
- [56] Rangkorrelation nach Spearman n.d. [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html) (accessed May 13, 2021).
- [57] Nuttall FQ. Body Mass Index. *Nutr Today* 2015;50:117–28. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000092>.
- [58] Chaloupka M, Figura F, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? *World J Urol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03327-4>.
- [59] Jaffe Jamison, Stakhovsky Oleksandr, Cathelineau Xavier, Barret Eric, Vallancien Guy, Rozet François. Surgical Outcomes for Men Undergoing Laparoscopic Radical Prostatectomy After Transurethral Resection of the Prostate. *J Urol* 2007;178:483–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.114>.
- [60] Colombo Renzo, Naspro Richard, Salonia Andrea, Montorsi Francesco, Raber Marco, Suardi Nazareno, et al. Radical Prostatectomy After Previous Prostate Surgery: Clinical and Functional Outcomes. *J Urol* 2006;176:2459–63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.140>.
- [61] Martin AD, Desai PJ, Nunez RN, Martin GL, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Does a history of previous surgery or radiation to the prostate affect outcomes of robot-assisted radical prostatectomy? *BJU Int* 2009;103:1696–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464->

410X.2008.08276.x.

[62] Palisaar JR, Wenske S, Sommerer F, Hinkel A, Noldus J. Open radical retropubic prostatectomy gives favourable surgical and functional outcomes after transurethral resection of the prostate. *BJU Int* 2009;104:611–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08474.x>.

[63] Hung C-F, Yang C-K, Ou Y-C. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy following transurethral resection of the prostate: perioperative, oncologic and functional outcomes. *Prostate Int* 2014;2:82–9. <https://doi.org/10.12954/PI.14046>.

[64] Pompe RS, Leyh-Bannurah S-R, Preisser F, Salomon G, Graefen M, Huland H, et al. Radical prostatectomy after previous TUR-P: Oncological, surgical, and functional outcomes. *UROL ONCOL-SEMIN ORI* 2018;36:527.e21-527.e28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.08.010>.

[65] Li H, Zhao C, Liu P, Hu J, Yi Z, Chen J, et al. Radical prostatectomy after previous transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2019;8:712–27. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.11.13>.

[66] Bratu O, Oprea I, Marcu D, Spinu D, Niculae A, Geavlete B, et al. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life* 2017;10:13–8.

[67] Pompe RS, Tian Z, Preisser F, Tennstedt P, Beyer B, Michl U, et al. Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *Eur Urol Focus* 2017;3:615–20. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.001>.

[68] Meuleman EJH, Mulders PFA. Erectile Function after Radical Prostatectomy: A Review. *Eur Urol* 2003;43:95–102. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00546-8](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00546-8).

[69] Ohlmann CH, Thelen P. [Antihormonal therapy in prostate cancer : Side effects]. *Urol Aug A* 2017;56:465–71. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0340-5>.

[70] Rousseau L, Dupont A, Labrie F, Couture M. Sexuality changes in prostate cancer patients receiving antihormonal therapy combining the antiandrogen flutamide with medical (LHRH agonist) or surgical castration. *Arch Sex Behav* 1988;17:87–98. <https://doi.org/10.1007/BF01542054>.

- [71] Rautenberg O, Zivanovic I, Kociszewski J, Kuszka A, Müntz J, Eisele L, et al. Aktuelle Behandlungskonzepte bei Belastungsinkontinenz. *Praxis* 2017;106:829–36. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002743>.
- [72] Gupta N, Singh P, Nayyar R. Outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in men with previous transurethral resection of prostate. *BJU Int* 2011;108:1501–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10113.x>.
- [73] Cornel EB, de Wit R, Witjes JA. Evaluation of early pelvic floor physiotherapy on the duration and degree of urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy in a non-teaching hospital. *World J Urol* 2005;23:353–5. <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0003-9>.
- [74] Cornu J-N, Sèbe P, Ciofu C, Peyrat L, Beley S, Tligui M, et al. The AdVance transobturator male sling for postprostatectomy incontinence: clinical results of a prospective evaluation after a minimum follow-up of 6 months. *Eur Urol* 2009;56:923–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.015>.
- [75] Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kalaidopoulou O, Smyrniotis V, Vlahos L. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: Validity and reliability in a Hellenic sample. *Int J Cancer* 2001;94:135–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.1439>.
- [76] Singh V, Yadav R, Sinha RJ, Gupta DK. 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;113:726–32. <https://doi.org/10.1111/bju.12440>.
- [77] Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* 2013;52:1094–101. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.760848>.
- [78] *Psychoonkologie bei erwachsenen Krebspatienten* 2014:44.
- [79] Shin DW, Lee SH, Kim T-H, Yun SJ, Nam JK, Jeon SH, et al. Health-Related Quality of Life Changes in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy: A Longitudinal Cohort Study. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2019;51:556–67. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.221>.

- [80] Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, Surcel C, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.01.017>.
- [81] Novara G, Ficarra V, D’Elia C, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Trifecta outcomes after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107:100–4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09505.x>.
- [82] Antebi E, Eldefrawy A, Katkooi D, Soloway CT, Manoharan M, Soloway MS. Oncological and functional outcomes following open radical prostatectomy: how patients may achieve the “trifecta”? *Int Braz J Urol* 2011;37:320–7. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382011000300005>.
- [83] Bouchier-Hayes DM, Clancy KX, Canavan K, O’Malley PJ. Initial consecutive 125 cases of robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy performed in Ireland’s first robotic radical prostatectomy centre. *Ir J Med Sci* 2012;181:21–5. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0769-2>.
- [84] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.046>.

# 11 Anhang

## 11.1 Publikation

*Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter?*

Chaloupka M, **Figura F**, Weinhold P, et al.

[published correction appears in *World J Urol.* 2021 Jul;39(7):2819].

*World J Urol.* 2021;39(5):1431-1438.

doi:10.1007/s00345-020-03327-4 (IF: 4,226)

## 11.2 Eidesstattliche Versicherung

Figura, Franka

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

Einfluss einer vorangegangenen Operation einer  
benignen Prostatahyperplasie auf funktionelle Ergebnisse und gesundheitsbezogene  
Lebensqualität nach 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.

Berlin, 06.07.2022

Franka Figura

### **11.3 Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief, Chefarzt der urologischen Klinik der LMU München, für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung durchführen zu können.

Meinem Doktorvater, PD Dr. med. Alexander Kretschmer, danke ich für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung. Während des Verfassens der Dissertation stand er mir jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen und wertschätzender Beratung zur Verfügung.

Ich danke allen beteiligten Mitarbeiter\*innen der urologischen Klinik der LMU, besonders zu nennen ist dabei Prof. Dr. Buchner, und den Patienten für die Teilnahme an dieser Studie.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Vater, Jan Lindner-Figura, der mir das Studium und somit diese Dissertation ermöglicht hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, Freunden und Pascal für die enorme Unterstützung, Motivation und Rückhalt während der letzten Jahre bedanken.

