

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Antimicrobial lubricant did not reduce infection rate in transrectal biopsy patients in a large randomized trial due to low complication rates

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

vorgelegt von:

Sandra Prues

aus Osnabrück

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 19.05.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. Georg Salomon

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:

PD. Dr. Rainer Nitzschke

Inhaltsverzeichnis

1. Publikation in gedruckter Originalversion.....	1
2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation	7
2.1 Einleitung	7
2.2 Patienten und Methoden	8
2.2.1 Patientenkollektiv.....	8
2.2.2 Studiendesign.....	8
2.2.3 Nachsorgekonzept.....	9
2.2.4 Statistische Analyse	9
2.3 Ergebnisse	10
2.3.1 Komplikationsraten nach transrektaler Prostatastanzbiopsie unter	
Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels	10
2.3.2 Gesamtkomplikationsraten von Patienten nach transrektaler	
Prostatastanzbiopsie	10
2.3.3 Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen nach transrektaler Biopsie..	11
2.4 Diskussion.....	11
2.5 Fazit	13
3. Literaturverzeichnis.....	14
4. Kurzfassung.....	16
5. Abstract	18
6. Erklärung des Eigenanteils	19
7. Danksagung	20
8. Lebenslauf	21
9. Eidesstattliche Erklärung	22

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com/eufocus



Prostate Cancer

Antimicrobial Lubricant Did Not Reduce Infection Rate in Transrectal Biopsy Patients in a Large Randomized Trial Due to Low Complication Rates

Georg Salomon^{a,†}, Sandra Prues^{a,†}, Judith Saul^a, Lars Buddäus^a, Derya Tilki^{a,b},
Meike Schneider^c, Axel Haferkamp^c, Markus Graefen^a, Katharina Boehm^{a,c,*}

^a Martini-Clinic, Prostate Cancer Centre, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^b Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^c Department of Urology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

Article info

Article history:

Accepted June 8, 2018

Associate Editor:

Dr. Richard Lee

Keywords:

Prostate biopsy
Complications
Readmission
Antibiotic lubricant

Abstract

Background: Transrectal prostate biopsy (pbx) is the most frequent outpatient procedure in the urological field. Septic complications are a major health issue.

Objective: To evaluate complication rates with or without an antimicrobial lubricant.
Design, setting, and participants: A total of 1000 patients received pbx between 2013 and 2015. Information about complications was collected by a 3-wk questionnaire. Return rate was 73.2% ($n = 732$).

Intervention: Randomization for pbx with the instillation of an antimicrobial lubricant (intervention group, $n = 385$) or the standard lubricant (control group, $n = 347$) was performed.

Outcome measurements and statistical analysis: Multivariable analyses assessed the association between infectious complications at biopsy and use of an antimicrobial lubricant, International Prostate Symptom Score (IPSS), history of urogenitourinary infections, and several other confounders.

Results and limitations: The use of an antimicrobial lubricant did not reduce infection rate. Overall complication rate was very low. Of all patients, 69.3% described the procedure as pain free. Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ was reported in overall 1.9% of patients. Urinary retention with catheterization occurred in 3.1%. Most common complications were hematospermia (47.4%), macrohematuria (23.8%), and rectal bleeding (7.4%). Readmission rate was 1% ($n = 7$). In multivariable analyses, IPSS and previous infectious complications were associated with a higher risk of infectious complications. Our results stem from a large German single center and therefore are limited to this patient group.
Conclusions: No significant reduction was shown in infectious complications in the intervention group with the antimicrobial agent. Low incidence of those complications may be the underlying cause. Severe morbidity at pbx is uncommon. Specifically, the rate of infection was very low.

Patient summary: Severe complications at prostate biopsy are rare. Among participants, 69.3% had no pain. Fever was rare (1.9% of patients). Voiding issues with catheterization occurred in 3.1%. Most common complications were blood in the semen (47.4%), urine (23.8%), or stool (7.4%). Men with voiding issues or previous infectious complications had a higher risk of infectious complications.

© 2018 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

[†] Both authors contributed equally.

* Corresponding author. Department of Urology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Langenbeckstr. 1, Mainz 55131, Germany. Tel.: +49 (0)6131 17-2415; Fax: +49 (0)6131 17-2040. E-mail address: katharina.boehm@unimedizin-mainz.de (K. Boehm).

1. Introduction

Transrectal prostate biopsy (pbx) is the most frequent out-patient procedure in the urological field. In Europe, the incidence of prostate cancer (PCa) is high, with approximately 400 000 newly diagnosed PCa cases/yr [1]. The incidence of pbx is at least twice as high when considering negative biopsy results and biopsies performed on patients on active surveillance.

Adverse events include bleeding, infection, pain, and urinary retention. In addition, psychological distress and decrease of sexual function are discussed [2,3].

Current guidelines on PCa diagnosis recommend antibiotic prophylaxis [4], to reduce the risk of infectious complications of transrectal pbx [5,6]. Nonetheless, current studies show an increasing rate of complications related to this procedure [7–9]. Infectious complications may highly depend on local microbiological resistance rates, whereas complications such as bleeding, lower urinary tract symptoms, and pain may be unaffected by specific geographical factors [4].

In the current guidelines on PCa diagnosis, no recommendation is stated for supplementary agents such as antimicrobial lubricants [4]. One large randomized trial showed 42% relative risk reduction for infections at biopsy when cleansing the rectal wall manually with povidone iodine, but the association was not statistically significant [10]. This might be related to the small number of infectious complications in this cohort. Despite the lack of evidence in this field, 33% of German urologists use an antimicrobial lubricant [11]. In our study, we used an antimicrobial lubricant containing chlorhexidine 0.05%. This ingredient is able to reduce bacteria by a significant number in in vitro tests [12]. We hypothesized that the use of an antimicrobial lubricant can reduce infection rate in pbx patients.

The aim of our study was to (1) test whether the use of an antimicrobial lubricant, administered 10 min prior to biopsy, affect complications at transrectal biopsy; (2) describe complication rates in a large European cohort of transrectal pbx patients; and (3) identify risk factors for infectious complications after transrectal biopsy. Therefore, we relied on the data of 1000 patients in a prospective randomized design.

2. Patients and methods

2.1. Participants

The study was carried out in a single European institution between March 2013 and June 2015. All patients gave written informed consent. The local ethical board approved the study (PV4330). Overall, 1000 patients were included in this study. All patients were scheduled for pbx because of an elevated prostate-specific antigen (PSA) level of ≥ 4 ng/ml or a suspicious digital rectal examination [13], or if undergoing repeat biopsies according to active surveillance protocols.

2.2. Study design

Prostate biopsy was performed in a standardized fashion. A periprostatic block was used for analgesia. Systematic biopsy consisted of a 10-core biopsy out of the peripheral zone, in concordance with the European Association of Urology guidelines for the detection of PCa [13,14]. In

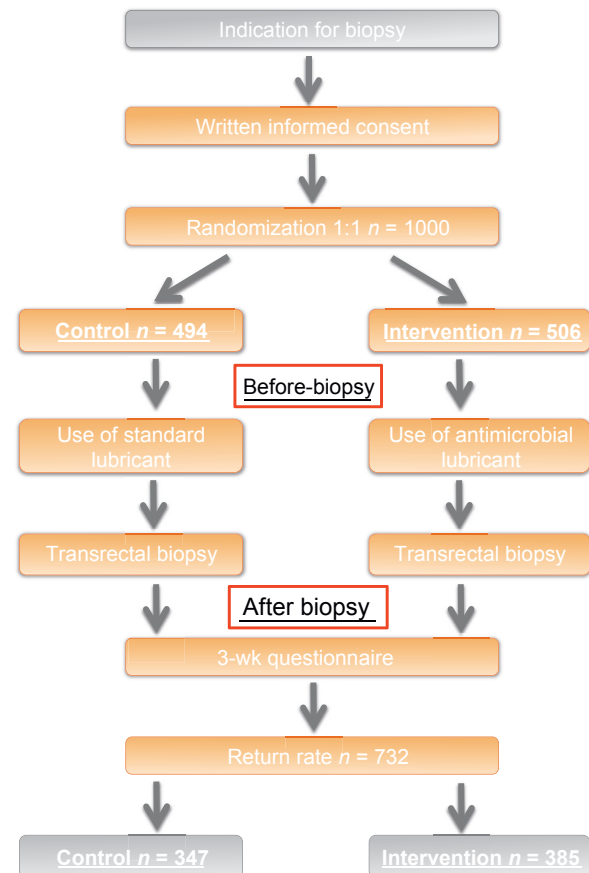


Fig. 1 – Study design. A total of 1000 patients were enrolled. Return rate of questionnaires was 73.2%.

patients with repeat biopsy, up to 22 cores were taken. Fluoroquinolones were used for antibiotic prophylaxis for total 5 d.

A one-to-one randomization was performed electronically using FileMaker pro 10. Patients were randomized for biopsy with preinterventional instillation of an antimicrobial lubricant (intervention group) or with the standard lubricant (control group). The intervention group received transrectal instillation of the antimicrobial lubricant (Farcosedan) with a residence time of at least 5 min. The agent of the antimicrobial lubricant consists of lidocaine 2% and chlorhexidine 0.05%. Lidocaine is responsible for the analgesic effect and chlorhexidine has an antimicrobial effect.

Information about complications was collected by a 3-wk questionnaire. Return rate was 73.2%, resulting in 732 patients for the final analyses (Fig. 1). Data were prospectively collected and stored in an institutional database (FileMaker pro 10; FileMaker, Inc.).

2.3. Follow-up

To assess complications, 3-wk questionnaires were used. Information about hospitalization, presence of fever $>38.5^{\circ}\text{C}$, bleeding, urinary retention, burden of the biopsy procedure, and pain was collected. In addition, pre- and postinterventional International Index of Erectile Function (IIEF) and International Prostate Symptom Score (IPSS) were assessed. Nonresponders received a reminder phone call.

2.4. Statistical analyses

Baseline characteristics between patients of the intervention and control groups were compared by the chi-square likelihood test for categorical

variables and by the Wilcoxon test for continuous variables. Uni- and multivariable logistic regression analyses assessed the association between the use of an antimicrobial lubricant (yes/no) and (1) fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ as well as (2) any infectious complication. Models were adjusted for age at biopsy, prostate volume, comorbidities measured as Charlson comorbidity index (CCI), IPSS prior to biopsy, previous infectious comorbidities (eg, prostatitis, previous urosepsis), and number of previous biopsies.

All tests were two tailed, and p values of <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R 3.1.0 (RStudio v0.98.953; R Project for Statistical Computing; www.R-project.org).

3. Results

Return rate for 3-wk questionnaire was 73.2%, resulting in 732 patients for final analyses. Descriptive characteristics of responders and nonresponders were not statistically significantly different (data not shown). Descriptive characteristics of responders are shown in Table 1, and stratified according to the intervention ($n = 385$) and control ($n = 347$) groups. No statistically significant differences between the intervention and control groups were found for age (median 67 vs 68 yr), PSA level (median 8.0 vs 7.0 ng/ml), prostate volume (median 48 vs 46 ccm), incidence of PCa (57.4% vs 57.9%), number of previous biopsy (first biopsy: 64.7% vs 58.2%; second biopsy: 20.5% vs 25.4%; more than two biopsies: 12.5% vs 10.1%; all $p = 0.4$), and CCI (CCI 0: 93.8% vs 93.7%; CCI 1: 4.2% vs 4.3%; and CCI 2: 2.1% vs 2.0%; all $p = 0.99$).

3.1. Complications at transrectal biopsy with the use of an antimicrobial lubricant

Complication rate for the intervention and control groups did not differ statistically significantly. Only 1.6% versus 1.7%

($p = 0.6$) of the intervention and control groups described the biopsy as very painful. A high level of anxiety (levels 6 and 7) was reported by 2.6% versus 4.0% and 3.4% versus 3.5% of the intervention versus control group ($p = 0.6$). Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ was reported in 2.1% versus 1.7% of patients in the intervention versus control group ($p = 0.9$). In addition, no statistically significant difference was reported for urinary tract infections (2.1% vs 2.3%), prostatitis (3.4% vs 2.3%), urinary retention (3.6% vs 2.6%), macrohematuria, and rectal bleeding.

3.2. Overall complication rates of transrectal pbx patients

Overall complication rate was very low (Table 2). Only 1.6% described the biopsy as very painful, whereas 69.3% had no pain at biopsy. A high level of anxiety (levels 6 and 7) was reported by 6.7%, whereas a low level of anxiety (levels 1 and 2) occurred in 52.8% of all patients. Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ was reported in overall 1.9% of patients. Infectious complications included urinary tract infections in 2.2% and prostatitis in 2.9% of all patients. Urinary retention with catheterization occurred in 3.1%. Most common complications were hematospermia (very bloody and bloody in 20.2% and 27.2% of all patients, respectively), macrohematuria (very bloody and bloody in 3.6% and 20.2% of all patients, respectively), and rectal bleeding (very bloody and bloody in 2.6% and 4.8% of all patients, respectively). Hospital readmission rate was 1% ($n = 7$). Of these patients, five were hospitalized for infectious complications ($n = 4$ for urosepsis, $n = 1$ for epididymitis), one for rectal bleeding, and one for unknown reasons.

The IIEF score was statistically lower after biopsy versus that prior to biopsy (median [interquartile range]: 17 [7–23] vs 18 [6–22]; $p = 0.043$); however, this drop may not be clinically significant.

Table 1 – Descriptive characteristics of the study population ($n = 732$).

Variables	Overall	Intervention	Control	p value
N (%)	732 (100)	385 (100)	347 (100)	
Age at biopsy (yr), mean, median (IQR)	66, 67 (60–72)	66, 67 (61–72)	66, 68 (60–72)	0.5
PSA level (ng/ml), mean, median (IQR)	11.2, 7.5 (5.4–11.0)	10.1, 8.0 (5.7–11.3)	12.4, 7.0 (5.3–11.0)	0.2
Prostate volume (ccm), mean, median (IQR)	53, 47 (35–64)	55, 48 (35–67)	52, 46 (35–62)	0.1
Biopsy result, n (%)				0.7
Positive	422 (57.7)	221 (57.4)	201 (57.9)	
Negative	293 (40)	158 (41)	135 (38.9)	
No. of previous biopsy, n (%)				0.4
0	451 (61.6)	249 (64.7)	202 (58.2)	
1	167 (22.8)	79 (20.5)	88 (25.4)	
2	52 (7.1)	29 (7.5)	23 (6.6)	
3	29 (4)	17 (4.4)	12 (3.5)	
4	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	
5	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	
Charlson comorbidity index, n (%)				0.99
0	686 (93.7)	361 (93.8)	325 (93.7)	
1	31 (4.2)	16 (4.2)	15 (4.3)	
2	15 (2)	8 (2.1)	7 (2)	

IQR = interquartile range; PSA = prostate-specific antigen.

All patients underwent biopsy between March 2013 and June 2015. Patients were randomized into an intervention group with the instillation of an antimicrobial lubricant prior to biopsy and a control group.

Table 2 – Comparison of the intervention group with instillation of an antimicrobial lubricant prior to biopsy and a control group.

Variables	Overall	Intervention	Control	p value
N	732	385	347	
Pain at biopsy, n (%)				0.99
Not painful	507 (69.3)	266 (69.1)	241 (69.5)	
Somewhat painful	151 (20.6)	81 (21.0)	70 (20.2)	
Painful	62 (8.5)	32 (8.3)	30 (8.6)	
Very painful	12 (1.6)	6 (1.6)	6 (1.7)	
Level of anxiety/burden, n (%)				0.6
1	162 (22.1)	89 (23.1)	73 (21.0)	
2	225 (30.7)	113 (29.4)	112 (32.3)	
3	136 (18.6)	70 (18.2)	66 (19.0)	
4	92 (12.6)	50 (13.0)	42 (12.1)	
5	49 (6.7)	31 (8.1)	18 (5.2)	
6	24 (3.3)	10 (2.6)	14 (4.0)	
7	25 (3.4)	13 (3.4)	12 (3.5)	
Fever ≥ 38.5 °C, n (%)				0.9
Yes	14 (1.9)	8 (2.1)	6 (1.7)	
Urinary tract infection, n (%)				0.9
Yes	16 (2.2)	8 (2.1)	8 (2.3)	
Prostatitis, n (%)				0.9
Yes	21 (2.9)	13 (3.4)	8 (2.3)	
Urinary retention, n (%)				0.7
Yes	23 (3.1)	14 (3.6)	9 (2.6)	
Macrohematuria, n (%)				0.8
Not bloody	194 (26.5)	103 (26.8)	91 (26.2)	
Somewhat bloody	347 (47.4)	185 (48.1)	162 (46.7)	
Bloody	148 (20.2)	73 (19.0)	75 (21.6)	
Very bloody	26 (3.6)	13 (3.4)	13 (3.7)	
NA	17 (2.3)	11 (2.9)	6 (1.7)	
Rectal bleeding, n (%)				0.4
Not bloody	449 (61.3)	245 (63.6)	204 (58.8)	
Somewhat bloody	208 (28.4)	98 (25.5)	110 (31.7)	
Bloody	35 (4.8)	21 (5.5)	14 (4.0)	
Very bloody	19 (2.6)	10 (2.6)	9 (2.6)	
NA	21 (2.9)	11 (2.9)	10 (2.9)	
Hematospermia, n (%)				0.042
Not bloody	169 (23.1)	84 (21.8)	85 (24.5)	
Somewhat bloody	155 (21.2)	82 (21.3)	73 (21.0)	
Bloody	199 (27.2)	113 (29.4)	86 (24.8)	
Very bloody	148 (20.2)	66 (17.1)	82 (23.6)	
NA	61 (8.3)	40 (10.4)	21 (6.1)	

NA = not applicable.
Complications and outcome after transrectal biopsy were ascertained by a 3-wk questionnaire.

3.3. Risk factors for infectious complications after transrectal biopsy

To test the association between any infectious complication and the use of an antimicrobial lubricant, uni- and multi-variable logistic regression analyses were performed. The multivariable model was adjusted for age at biopsy, prostate volume, comorbidities measured as CCI, IPSS prior to biopsy, previous infectious comorbidities (eg, prostatitis, previous urosepsis), and number of previous biopsies. The use of the antibacterial lubricant did not significantly reduce the risk of any infectious complication (hazard ratio [HR] 0.64 [0.31–1.34], $p = 0.2$). Independent risk factors for infectious complications were higher IPSS (HR 1.06 [1.01–1.11], $p = 0.021$) and a history of previous infectious complications (HR 7.27 [1.06–50], $p = 0.04$). Prostate volume, age at biopsy, CCI, and the number of previous biopsies failed to show a statistically significant association between these parameters and infectious complications (Table 3).

4. Discussion

Prostate biopsy is associated with a risk of procedure-related complications such as infection, bleeding, and urinary retention. In addition, many patients are psychologically affected due to the potential of an imminent cancer diagnosis. Complication rates for pbx are affected by geographical and patient-related parameters. Several studies report differences in infectious complications depending on the region where the procedure is performed. For example, infection rates of 2.8% (USA) [15], 2.0% (USA) [16], 4.2% (Europe) [9], and 6.6% (Taiwan) [17] were reported. Patient-related risk factors include comorbidities, previous antibiotic therapy, and prostate volume [2].

Our study shows several important findings. First, no statistically different complication rates occurred in the intervention and control groups. Specifically, no reduction in infection rates could be shown with the use of an

Table 3 – Uni- and multivariable logistic regression analyses evaluating the association between use of antimicrobial lubricant (yes/no) and any infectious complication.

Variables	Univariable model		Multivariable model	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Antimicrobial lubricant				
Control group	1.00 (Ref.)	–	1.00 (Ref.)	–
Intervention group	0.74 (0.4–1.35)	0.3	0.64 (0.31–1.34)	0.2
IPSS	1.04 (1.0–1.09)	0.07	1.06 (1.01–1.11)	0.02
Prostate volume (ccm)	0.99 (0.98–1)	0.2	0.99 (0.97–1)	0.1
Age at biopsy	1.01 (0.97–1.05)	0.6	1.02 (0.98–1.07)	0.3
CCI				
0	1.00 (Ref.)	–	1.00 (Ref.)	–
≥ 1	1.02 (0.3–3.41)	0.97	0.88 (0.19–3.98)	0.9
Previous infectious complications				
No	1.00 (Ref.)	–	1.00 (Ref.)	–
Yes	7.87 (2.28–27)	0.001	7.27 (1.06–50)	0.043
Number of previous biopsies	1.08 (0.77–1.51)	0.7	1.2 (0.77–1.89)	0.4

CCI = Charlson comorbidity index; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IPSS = International Prostate Symptom Score.
Multivariable model was adjusted for age at biopsy, prostate volume, comorbidities measured as Charlson comorbidity index, IPSS prior to biopsy, previous infectious comorbidities (eg, prostatitis, previous urosepsis), and number of previous biopsies.

antimicrobial lubricant (2.1% vs 1.7%, $p = 0.9$). One large randomized trial showed 42% relative risk reduction for infections at biopsy when cleansing the rectal wall manually with povidone iodine, but it failed to be statistically significant. The authors included 865 patients and report an infection rate of 3.5%. It can be assumed that a higher event rate would lead to significant differences when using antimicrobial agents [10]. This might be true for our study as well as for the study of Abughosh et al [10].

Second, hospital readmission rate was very low (1%). Most common complications were mild macrohematuria and hematospermia (23.8% and 47.4%). Infectious complication rate defined as fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ was very low (1.9%). These findings are in contrast to previous published data of Loeb et al [9]. They report a fever rate of 4.2% in a large European cohort of patients. Similar to our results, infectious complication is the main reason for hospital readmission. Loeb et al conclude that hospital readmission rate due to infectious complications increases over time. In our more contemporary cohort, we report lower infection rates. Therefore, we cannot confirm that infectious complication rates are rising. It might be possible that fluoroquinolone resistance rates are higher in other European countries and therefore infectious complication rates are higher in these patient cohorts.

Third, the use of an antimicrobial lubricant did not emerge as an independent risk factor for infectious complications. One explanation may be the low rate of post-interventional complications. Our initial hypothesis that the antimicrobial lubricant can reduce infection rate is based on a power analysis considering infection rates of 10% and risk reduction of 30–50%.

Finally, higher IPSS (HR 1.06 [1.01–1.11], $p = 0.021$) and a history of previous infectious complications (HR 7.27 [1.06–50], $p = 0.04$) were independent risk factors for infectious complications. Several authors report on risk factors for infectious complications at pbx. For example, Loeb et al [9] identified prostate enlargement and presence of diabetes mellitus as independent risk factors for occurrence of fever after pbx. Prostate enlargement was defined as $\geq 40\text{ cm}^3$ and was not controlled for IPSS. Conversely, our analyses failed to identify prostate volume (continuous coded) as a risk factor. However, IPSS prior to biopsy emerged as an independent risk factor for infectious complications. In consequence, lower urinary tract symptoms more than prostate volume alone may contribute to post-biopsy infection. This might be associated with benign prostatic hyperplasia-associated symptoms such as residual urine and/or chronic inflammation of the prostate. In our population, comorbidities did not show a statistically significant association with the risk of infectious complications. Loeb et al [9] reported that diabetes is an independent risk factor. In our cohort, 15 patients suffered from diabetes, but no association between this diagnosis and infectious complications was shown (data not shown).

Our results are in line with those of Abughosh et al [10]. They identified previous use of fluoroquinolones as an independent risk factor for infectious complications at biopsy. In our cohort, patients with a history of previous

infectious complications were at a higher risk of postbiopsy infectious complications. Previous infectious complications are very likely associated with antibiotic intake. Direct data about antibiotic use were not collected.

The major strengths of our study are the large patient number and the prospective nature of our trial. Return rate of the questionnaire was high (73.2%). Patient-reported outcomes were measured with validated questionnaires (IPSS and IIEF).

Some limitations have to be addressed. First, we assumed a higher rate of infectious complications (5–10%); therefore, the study was underpowered to find a statistically significant effect of the antibiotic lubricant. Second, our results are limited to a German cohort of patients and may not be applicable to other patient cohorts.

5. Conclusions

Overall complication rate after pbx is low. Patients have to be informed that macrohematuria and hematospermia are common side effects and are usually self-limiting. Infectious complication rate is low and is not statistically significantly affected by an antibiotic lubricant. Patients with lower urinary tract syndrome and a history of urogenital infection are at a higher risk of complications after biopsy.

Author contributions: Katharina Boehm had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Boehm, Salomon, Graefen.

Acquisition of data: Boehm, Prues, Saul, Tilki, Budäus, Salomon.

Analysis and interpretation of data: Boehm, Prues, Salomon, Graefen, Haferkamp.

Drafting of the manuscript: Boehm, Prues, Schneider.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Boehm, Salomon, Prues, Saul, Tilki, Budäus, Schneider, Graefen, Haferkamp.

Statistical analysis: Boehm.

Obtaining funding: None.

Administrative, technical, or material support: Salomon, Graefen, Haferkamp.

Supervision: Boehm, Salomon, Graefen, Haferkamp.

Other: None. **Financial disclosures:** Katharina Boehm certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript (eg, employment/affiliation, grants or funding, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: None.

Funding/Support and role of the sponsor: FarcoPharma provided the lubricant.

References

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- [2] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876–92.

- [3] Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353–65.
- [4] Mottet N, Bellmunt J, Bolla 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.
- [5] Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006576.
- [6] Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552–8.
- [7] Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012;62:453–9.
- [8] Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010;183:963–8.
- [9] Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61:1110–4.
- [10] Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189:1326–31.
- [11] Boehm K, Siegel FP, Schneidewind L, et al. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsies: contemporary practice patterns in Germany. *Front Surg* 2018;5:2.
- [12] Hofstetter A. Antimikrobielle Wirksamkeit von Gleitmitteln. *Urologe B* 1987;27:359–60.
- [13] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–37.
- [14] Epstein JI, Lecksell K, Carter HB. Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology* 1999;54:291–4.
- [15] Summers SJ, Patel DP, Hamilton BD, et al. An antimicrobial prophylaxis protocol using rectal swab cultures for transrectal prostate biopsy. *World J Urol* 2015;33:2001–7.
- [16] Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int* 2014;113:254–9.
- [17] Wei TC, Lin TP, Chang YH, Chen TJ, Lin AT, Chen KK. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in Taiwan: a nationwide database study. *J Chin Med Assoc J CMA* 2015;78:662–5.

2. Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt mit 23 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland dar. Laut Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten im Jahr 2014 hieran etwa 57.400 Männer in Deutschland. Allgemein wird die Erkrankung nur selten vor dem 50. Lebensjahr und bei ca. 3 von 4 Karzinomen im T1- oder T2- Stadium, das heißt in einem frühen Stadium, diagnostiziert. Nicht zuletzt aufgrund dessen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Prostatakarzinompatienten bei 91 %. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter an, wobei eine gesetzliche Früherkennungsuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr angeboten wird (Kaatsch et al., 2017).

Die Früherkennungsdiagnostik beinhaltet, ausschließlich auf Nachfrage des Patienten hin, eine digital-rektale Untersuchung sowie die Bestimmung des PSA-Wertes. Bei einem kontrollierten PSA-Wert von $\geq 4,0$ ng/ml bei der Erstuntersuchung und/oder einem suspekten Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung und/oder eines auffälligen PSA-Anstieges wird die Durchführung einer transrektalen Prostatastanzbiopsie empfohlen (Wirth et al., 2018).

Die transrektale Prostatabiopsie (pbx) ist das häufigste ambulante Verfahren in der Urologie (Loeb et al., 2015). In Europa ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms mit ca. 400.000 neu diagnostizierten Prostatakarzinomfällen pro Jahr hoch (Ferlay et al., 2013). Die Inzidenz einer pbx ist in Anbetracht negativer Biopsieergebnisse und durchgeführter Biopsien im Rahmen einer active surveillance mindestens zweimal so hoch.

Als Nebenwirkungen können Blutungen, Infektionen, Schmerzen und Harnverhalt auftreten. Zusätzlich werden psychischer Stress und Abnahme der erektilen Funktion diskutiert. (Borghesi et al., 2017, Loeb et al., 2013).

In den aktuellen Richtlinien der Diagnostik des Prostatakarzinoms wird eine antibiotische Prophylaxe empfohlen (Mottet et al., 2017), um eine Risikominimierung von infektiösen Komplikation durch transrektale Prostatabiopsie zu erreichen (Zani et al., 2011, Kapoor et al., 1998). Dennoch zeigen aktuelle Studien eine steigende Komplikationsrate in Bezug auf dieses Verfahren (Carignan et al., 2012, Nam et al., 2010, Loeb et al., 2012). Es ist anzunehmen, dass infektiöse Komplikationen sehr von lokalen mikrobiellen Resistenzraten abhängig sind, wohingegen Komplikationen wie Blutungen, Symptome des unteren Harntraktes und Schmerzen eher unabhängig von der geographischen Region zu sein scheinen (Mottet et al., 2017).

In den aktuellen Leitlinien der Prostatakrebs-Diagnostik werden keine Empfehlungen für ergänzende Mittel wie antimikrobielles Gleitgel angegeben (Mottet et al., 2017). Eine große randomisierte Studie zeigte eine relative Risikoreduktion von 42 % für das Entstehen von Infektionen nach einer Biopsie, wenn zuvor die Rektumwand mittels Povidon-Jod gereinigt wurde; dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (Abughosh et al., 2013). Dies könnte folglich auch auf die niedrige Anzahl

von Infekt-Komplikationen in dieser Kohorte zurückzuführen sein. Trotz der mangelnden Beweise in dieser Thematik nutzen 33 % der deutschen Urologen ein antimikrobielles Gleitgel bei Durchführung einer Prostatabiopsie (Boehm et al., 2018). In unserer Studie nutzten wir ein antimikrobielles Gleitgel, welches Chlorhexidin 0,05 % enthielt. Dieser Bestandteil kann Bakterien in einer signifikanten Anzahl in in-vitro-Verfahren reduzieren (Hofstetter, 1987). Wir stellten die Hypothese auf, dass die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels die Infektionsrate unter Prostatastanzbiopsie-Patienten reduzieren kann.

Das Ziel unserer Studie:

1. zu testen, ob der Gebrauch eines antimikrobiellen Gleitgels, 10 Minuten vor der Biopsie verabreicht, die Komplikationen einer transrektalen Prostatabiopsie beeinflussen kann.
2. Komplikationsraten in einer großen europäischen Kohorte von Patienten mit transrektaler Prostatastanzbiopsie zu erfassen.
3. Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen nach transrektaler Prostatabiopsie zu erkennen.

Hierfür beziehen wir uns auf Daten von 1.000 Patienten in einem prospektiv randomisierten Studiendesign.

2.2 Patienten und Methoden

2.2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde in einem einzelnen europäischen Institut zwischen März 2013 und Juni 2015 durchgeführt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die hiesige Ethikkommission genehmigte die Studie (PV4330). Insgesamt wurden 1.000 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes (≥ 4 ng/ml) und/oder einer suspekten digital-rektalen Untersuchung und/oder im Rahmen des Protokolls der aktiven Überwachung für eine Prostatastanzbiopsie vorgesehen.

2.2.2 Studiendesign

Die Prostatabiopsie wurde in einem standardisierten Verfahren durchgeführt. Ein periprostaticher Block wurde zur Analgesie genutzt. Die systematische Biopsie bestand in einer 10-Stanzen-Biopsie aus der peripheren Zone in Konkordanz mit den EAU guidelines für Prostatakrebs (Heidenreich et al., 2014, Epstein et al., 1999). Bei Patienten mit wiederholter Biopsie wurden bis zu 22 Stanzen entnommen. Fluorchinolone wurden zur antibiotischen Prophylaxe für insgesamt fünf Tage genutzt. Eine eins-zu-eins- Randomisierung wurde elektronisch mittels „FileMaker pro 10“

durchgeführt. Die Patienten wurden für die Biopsie mit präinterventioneller Instillation eines antimikrobiellen Gleitgels (Interventionsgruppe) oder mit Standard-Gleitgel (Kontrollgruppe) randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt eine transrektale Instillation mit dem antimikrobiellen Gleitgel (Farcosedan®) mit einer Verweildauer von mindestens fünf Minuten.

Die Information über aufgetretene Komplikationen wurde mittels eines Drei-Wochen-Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote betrug 73,2 %, resultierend in 732 Patienten für die finale Analyse. Die Daten wurden prospektiv gesammelt und in einer institutionellen Datenbank konserviert (FileMaker pro 10; FileMaker, Inc.).

2.2.3 Nachsorgekonzept

Zur Feststellung der Komplikationen wurde ein Drei-Wochen-Fragebogen genutzt. Informationen über Krankenhausaufenthalte, Auftreten von Fieber ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), Blutungen, Harnverhalte, Belastungen durch die Biopsie-Prozedur und Schmerzen wurden erfasst. Zusätzlich wurden der prä- und postinterventionelle International Index of Erectile Function (IIEF) und der International Prostate Symptom Score (IPSS) begutachtet. Nicht antwortende Patienten erhielten Anrufe zur Erinnerung.

2.2.4 Statistische Analyse

Die Basischarakteristika zwischen den Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe wurden mit dem chi-square likelihood Test für kategoriale Variablen und dem Wilcoxon- Test für kontinuierliche Variablen evaluiert. Durch uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von antimikrobiellem Gleitgel (Ja/Nein) und erstens Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) sowie zweitens jeder Form von Infektion als Komplikation bewertet. Die Modelle wurden für die Kategorien Alter bei Biopsie, Prostatavolumen und Komorbiditäten - gemessen als Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)- sowie IPSS-Score vor der Biopsie, frühere infektiöse Komorbiditäten (z.B. Prostatitis, frühere Urosepsis) und Anzahl der bereits erfolgten Biopsien angeglichen.

Alle Tests waren zweiarmig und p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die statistische Analyse wurde mit R 3. 1. 0 (RStudio v0.98.953; R Project for Statistical Computing; www.R-project.org) durchgeführt.

2.3 Ergebnisse

Die Rücklaufquote für den Drei-Wochen-Fragebogen betrug 73,2 %, resultierend in einer Gesamtzahl von 732 Patienten für die finale Analyse. Die beschreibenden Charakteristika der Patienten, die antworteten, und derer, die nicht antworteten, waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Daten nicht aufgeführt). Die deskriptiven Charakteristika der antwortenden Patienten sind in Tabelle 1 abgebildet und stratifiziert in Bezug auf die Interventionsgruppe (n=385) und die Kontrollgruppe (n= 347). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gefunden bezüglich Alter (Median 67 vs. 68 Jahre), PSA-Wert (Median 8,0 vs. 7,0 ng/ml), Prostatavolumen (Median 48 vs. 46 cm³), Inzidenz von Prostatakarzinom (57,4 % vs. 57,9 %), Anzahl vorheriger Biopsien (Erstbiopsie 64,7 % vs. 58,2 %, Zweitbiopsie 20,5 % vs. 25,4 %, > zwei Biopsien 12,5 % vs. 10,1 %; all p= 0,4) und CCI (CCI 0: 93,8 % vs. 93,7 %, CCI 1: 4,2 % vs. 4,3 % und CCI 2: 2,1 % vs. 2,0 %; all p= 0,99).

2.3.1 Komplikationsraten nach transrektaler Prostatastanzbiopsie unter Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels

Die Komplikationsraten der Interventions- und der Kontrollgruppe unterschieden sich statistisch nicht signifikant. Nur 1,6 % versus 1,7 % (p = 0,6) der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe beschrieben die Biopsie als sehr schmerzhaft. Ein hohes Maß an Angst (Level 6 und 7) wurde von 2,6 % versus 4,0 % und 3,4 % versus 3,5 % der Interventions- und Kontrollgruppe angegeben (p = 0,6). Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) wurde von 2,1 % versus 1,7 % der Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe berichtet (p = 0,9). Zudem bestand kein statistisch signifikanter Unterschied für Harnwegsinfektionen (2,1 % vs. 2,3 %), Prostatitis (3,4 % vs. 2,3 %), Harnverhalt (3,6 % vs. 2,6 %), Makrohämaturie und rektale Blutungen.

2.3.2 Gesamtkomplikationsraten von Patienten nach transrektaler Prostatastanzbiopsie

Die Gesamtkomplikationsrate war sehr niedrig. Nur 1,6 % aller Patienten beschrieben die Biopsie als sehr schmerzhaft, wohingegen 69,3 % keine Schmerzen bei der Biopsie empfanden. Ein hohes Maß an Angst (Level 6 und 7) wurde von 6,7 % der Patienten angegeben, ein niedriges Maß an Angst (Level 1 und 2) bestand bei 52,8 % aller Patienten. Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) trat bei insgesamt 1,9 % der Patienten auf. Infektiöse Komplikationen einschließlich Harnwegsinfektionen kamen bei 2,2 % und Prostatitis bei 2,9 % aller Patienten vor. Harnverhaltung mit anschließender Katheterisierung kam in 3,1 % der Fälle vor. Die häufigsten Komplikationen stellten Hämatospermie (sehr blutig und blutig bei 20,2 % bzw. 27,2 % aller Patienten), Makrohämaturie (sehr blutig und blutig bei 3,6 % bzw. 20,2 % aller Patienten) und rektale Blutungen (sehr blutig und blutig bei 2,6 % bzw. 4,8 % aller Patienten) dar. Die stationäre Aufnahmequote im

Krankenhaus lag bei 1 % (n = 7). Von diesen Patienten wurden fünf aufgrund infektiöser Komplikationen (n = 4 für Urosepsis, n = 1 für Epididymitis), ein Patient wegen einer rektalen Blutung und ein weiterer Patient aus ungeklärter Ursache aufgenommen.

Der IIEF-Score war statistisch signifikant niedriger nach der Biopsie im Vergleich zum Zustand vor der Biopsie (Median [IQR]: 17 [7-23] vs. 18 [6-22]; p = 0,043); jedoch stellt sich dieser Abfall möglicherweise als nicht klinisch signifikant dar.

2.3.3 Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen nach transrektaler Biopsie

Um den Zusammenhang zwischen jeglicher Form infektiöser Komplikationen und dem Gebrauch eines antimikrobiellen Gleitgels zu analysieren wurden uni- und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Das multivariate Modell wurde angepasst für die Variablen Alter bei Biopsie, Prostatavolumen, Komorbiditäten (gemessen als Charlston Komorbiditätsindex, CCI), IPSS-Score vor der Biopsie, vorausgegangene infektiöse Komplikationen (z.B. Prostatitis, vorherige Urosepsis) und Anzahl von Biopsien in der Vergangenheit. Die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels erbrachte keine signifikante Reduktion des Risikos für jegliche infektiöse Komplikation (hazard ratio [HR] 0,64 [0,31-1,34] p = 0,2). Unabhängige Risikofaktoren für eine infektiöse Komplikation waren ein höherer IPSS-Score (HR 1,06 [1,01-1,11] p = 0,021) und infektiöse Komplikationen in der Vergangenheit (HR 7,27 [1,06-50] p = 0,04). Prostatavolumen, Alter bei Biopsie, CCI und die Anzahl vorheriger Biopsien zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Parametern und dem Auftreten infektiöser Komplikationen.

2.4 Diskussion

Die Prostatabiopsie geht einher mit einem durch die Verfahrensweise bedingten Risiko für Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und Harnverhalte. Zusätzlich sind viele Patienten psychisch beeinträchtigt aufgrund einer unmittelbar bevorstehenden Krebsdiagnose. Die Komplikationsrate einer Prostatabiopsie wird durch geographische und patientenbezogene Parameter beeinflusst. Beispielsweise zeigen Studien eine Rate für infektiöse Komplikationen von 2,8 % (Summers et al., 2015) bzw., 2,0 % in den USA (Pinsky et al., 2014), 4,2 % in Europa (Loeb et al., 2012) und 6,6 % in Taiwan (Wei et al., 2015). Patientenbezogene Risikofaktoren beinhalten Komorbiditäten, vorherige Antibiotikatherapien und Prostatavolumen (Loeb et al., 2013).

Aus unserer Studie resultieren mehrere wichtige Ergebnisse. Erstens traten keine statistisch unterschiedlichen Komplikationsraten in der Interventions- und Kontrollgruppe auf. Insbesondere konnte keine Reduktion der Infektionsrate durch die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels gezeigt werden (2,1 % vs. 1,7 %, p = 0,9). Eine große randomisierte Studie bot eine relative Risikoreduktion von 42 % für

Infektionen durch eine Biopsie, nachdem zuvor die Rektumwand manuell mit Povidon-Jod gereinigt worden war; hierbei konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die Autoren schlossen 865 Patienten in die Studie ein und gaben eine Infektionsrate von 3,5 % an. Es kann angenommen werden, dass eine höhere Ereignisrate zu signifikanten Unterschieden im Gebrauch antimikrobieller Substanzen führen würde (Abugosh et al., 2013). Dies mag sich sowohl für unsere als auch die Studie von Abugosh et al. bewahrheiten.

Zweitens zeigt unsere Studie, dass die stationäre Wiederaufnahmerate in ein Krankenhaus sehr niedrig war (1 %). Die häufigsten Komplikationen waren eine milde Makrohämaturie und Hämatospermie (23,8 % und 47,4 %). Die Komplikationsrate für Infektionen, definiert als Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), war sehr niedrig (1,9 %). Diese Ergebnisse sind konträr zu zuvor veröffentlichten Daten von Loeb et al. (2012). Diese berichten über eine Fiebertate von 4,2 % in einer großen europäischen Patientenkohorte. Ähnlich zu unseren Ergebnissen sind Komplikationen in Form von Infektionen der häufigste Grund für eine stationäre Wiederaufnahme. Loeb et al. schlussfolgern, dass die stationäre Wiederaufnahmerate von Patienten mit der Zeit aufgrund von Infektionskomplikationen weiter ansteigen wird. In unserer aktuelleren Patientenkohorte beschreiben wir jedoch niedrigere Infektionsraten. Somit können wir nicht bestätigen, dass Komplikationsraten infektiöser Natur ansteigend sind. Es könnte sein, dass die Resistenzrate gegen Fluorchinolone in anderen europäischen Ländern höher ist und daher die Komplikationsrate für Infektionen in diesen Patientenkohorten höher ausfällt.

Drittens konnten wir schlussfolgern, dass sich die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten infektiöser Komplikationen herausstellte. Eine Erklärung dessen könnte die niedrige Rate postinterventioneller Komplikationen sein. Unsere initiale Hypothese, dass die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels die Infektionsraten reduzieren kann, basiert auf einer Leistungsanalyse in Anbetracht von Infektionsraten von 10 % und einer Risikoreduktion von 30 bis 50 %.

Letztendlich zeigten sich ein höherer IPSS-Score (HR 1,06 [1,01-1,11] $p = 0,021$) und infektiöse Komplikationen in der Vorgeschichte (HR 7,27 [1,06-50] $p = 0,04$) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten infektiöser Komplikationen. Einige Autoren berichten von Risikofaktoren für Infektionen als Komplikation durch eine Prostatabiopsie. Beispielsweise identifizierten Loeb et al. (2012) die Prostatavergrößerung und das Vorhandensein von Diabetes mellitus als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Fieber nach einer Prostatabiopsie. Eine Prostatavergrößerung wurde definiert als eine Größe von $\geq 40\text{cm}^3$, wobei der IPSS-Score nicht aufgeführt wurde. Umgekehrt wurde in unserer Studie das Prostatavolumen nicht als Risikofaktor aufgeführt. Dennoch stellte sich der präinterventionelle IPSS-Score als unabhängiger Risikofaktor für Infektionskomplikationen heraus. Infolgedessen mögen Symptome des unteren Harntraktes mehr als das reine Prostatavolumen zu postbiopsischen Infektionen beitragen. Dies könnte durch die BPH-assoziierten Phänomene, wie Restharn

und/oder eine chronische Entzündung der Prostata begründet sein. In unserer Studienpopulation zeigten die Komorbiditäten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko des Auftretens einer infektiösen Komplikation. Loeb et al. berichten über Diabetes als einen unabhängigen Risikofaktor hierfür (Loeb et al., 2012). In unserer Kohorte waren insgesamt fünfzehn Diabetiker, aber es zeigte sich keine Verbindung der Diagnose Diabetes mit dem Auftreten infektiöser Komplikationen (Daten nicht gezeigt).

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Abugosh et al. überein (2013). Diese identifizierten die vorherige Verwendung von Flouorchinolonen als einen unabhängigen Risikofaktor für infektiöse Komplikationen nach einer Biopsie. In unserer Kohorte hatten Patienten mit einer Vorgeschichte von Infektionen ein erhöhtes Risiko für Infektionen als Komplikation nach der Biopsie. Vorherige infektiöse Komplikationen sind sehr wahrscheinlich mit der Einnahme von Antibiotika assoziiert. Spezifische Daten über den Gebrauch von Antibiotika wurden nicht ermittelt.

Die große Stärke unserer Studie war die hohe Anzahl an Patienten und das prospektive Studiendesign. Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit 73,2 % hoch. Die von Patienten angegebenen Daten wurden mittels validierter Fragebögen gemessen (IPSS und IIEF).

Einige Limitationen unserer Studie müssen ebenfalls angegeben werden. Einerseits erwarteten wir eine höhere Rate an Infektions-Komplikationen (5-10 %); in Bezug darauf war die Anzahl der Studienteilnehmer zu gering, um einen statistisch signifikanten Effekt des antimikrobiellen Gleitgels deutlich zu machen. Andererseits waren unsere Ergebnisse auf eine deutsche Kohorte von Patienten begrenzt. Sie sind somit möglicherweise nicht auf andere Patientenkohorten anwendbar.

2.5 Fazit

Insgesamt ist die Komplikationsrate nach einer Prostatabiopsie niedrig. Patienten müssen darüber informiert werden, dass Makrohämaturie und Hämatospermie die häufigsten Nebenwirkungen und für gewöhnlich selbstlimitierend sind. Die Komplikationsrate für Infektionen ist niedrig und ist nicht statistisch signifikant durch die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels zu beeinflussen. Für Patienten mit bereits vorhandenen Symptomen der unteren Harnwege und einer Vorgeschichte von urogenitalen Infektionen besteht ein höheres Risiko für das Auftreten von Infektionen nach der Biopsie.

3. Literaturverzeichnis

ABUGHOSH, Z., MARGOLICK, J., GOLDENBERG, SL., et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013;189(4):1326-1331.

BOEHM, K., SIEGEL, FP., SCHNEIDEWIND, L., et al. Antibiotic Prophylaxis in Prostate Biopsies: Contemporary Practice Patterns in Germany. *Front Surg*. 2018;5:2.

BORGHESI, M., AHMED, H., NAM, R., et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353-365.

CARIGNAN, A., ROUSSY, JF., LAPOINTE, V., VALIQUETTE, L., SABBAGH, R., PEPIN, J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*. 2012;62(3):453-459.

EPSTEIN, JI., LECKSELL, K., CARTER, HB. Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology*. 1999;54(2):291-294.

FERLAY, J., STERLIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.

HEIDENREICH, A., BASTIAN, PJ., BELLMUNT, J., et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-137.

HOFSTETTER, A. Antimikrobielle Wirksamkeit von Gleitmitteln. *Urologe* [B] 1987;27:359-60.

KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., WALDEYER-SAUERLAND, M., WALDMANN, A., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERSNT, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KLEIN, S., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., WEG-REMERS, S., WITTENBERG, K. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin.

[Online im Internet] URL:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf

KAPOOR, DA., KLIMBERG, IW., MALEK, GH., et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 1998;52(4):552-558.

[Stand: 26.05.2018, 12:45]

LOEB, S., VAN DEN HEUVEL, S., ZHU, X., BANGMA, CH., SCHRODER, FH., ROOBOL, MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012;61(6):1110-1114.

LOEB, S., VELLEKOOP, A., AHMED, HU., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-892.

MOTTET N., BELLMUNT, J., BOLLA, M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-629.

NAM, RK., SASKIN, R., LEE, Y., et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2010;183(3):963-968.

PINSKY, PF., PARNES, HL., ANDRIOLE, G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int.* 2014;113(2):254-259.

SUMMERS, SJATEL, DP., HAMILTON, BD., et al. An antimicrobial prophylaxis protocol using rectal swab cultures for transrectal prostate biopsy. *World journal of urology.* 2015;33(12):2001-2007.

WEI, TC., LIN, TP., CHANG, YH., CHEN, TJ., LIN, AT., CHEN, KK. Transrectal ultrasound- guided prostate biopsy in Taiwan: A nationwide database study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA.* 2015;78(11):662-665

WIRTH, M., BERGES, R., FRÖHNER, M., MILLER, K., RÜBBEN, H., STÖCKLE, M., WENZ, F., WIEGEL, T., WÖRMANN, B. HAKENBERG, O. (2018) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer:043/022OL, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

[Online im Internet.] URL:

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

[Stand: 26.05.2018, 12:33]

ZANI, EL, CLARK, OA, RODRIGUES NETTO JR, N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006576.

4. Kurzfassung

Die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland ist das Prostatakarzinom mit einer Inzidenz von 57.400 Männern im Jahre 2014. Im Allgemeinen wird die Erkrankung nur selten vor dem 50. Lebensjahr und in einem frühen Stadium diagnostiziert. Nicht zuletzt aufgrund dessen liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Prostatakarzinompatienten bei 91 %. Eine Früherkennungsuntersuchung wird ab dem 45. Lebensjahr angeboten. Diese beinhaltet eine digital-rektale Untersuchung sowie die Bestimmung des PSA-Wertes. Ist der kontrollierte PSA-Wert ($\geq 4,0$ ng/ml), liegt ein suspekter Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung vor und/oder ist ein auffälliger PSA-Anstieg zu verzeichnen, sollte eine transrektale Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden.

Die transrektale Prostatabiopsie (pbx) ist das am häufigsten ambulant durchgeführte Verfahren im urologischen Fachgebiet. Septische Komplikationen stellen eine große Gesundheitsproblematik dar. Ziel dieser Studie ist es, die Komplikationsraten mit und ohne die Verwendung eines antimikrobiellen Gleitgels zu evaluieren.

Insgesamt erhielten 1.000 Patienten zwischen März 2013 und Juni 2015 eine transrektale Prostatastanzbiopsie. Informationen über die aufgetretenen Komplikationen wurden mithilfe eines Drei-Wochen-Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote lag bei 73,2 % ($n=732$). Die Randomisierung erfolgte für eine pbx mit Instillation eines antimikrobiellen Gleitgels (Interventionsgruppe, $n=385$) oder mit Instillation eines Standardgleitgels (Kontrollgruppe, $n=347$). Mithilfe einer multivariaten Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Infektions-Komplikationen durch eine Biopsie und dem Gebrauch eines antimikrobiellen Gleitgels, dem IPSS-Score, dem Vorhandensein urogenitaler Infektionen in der Vorgeschichte und einigen Störfaktoren bewertet.

Die Gesamtkomplikationsrate erwies sich als sehr niedrig. Eine schmerzvolle pbx wurde von 1,6 % der Patienten angegeben, wohingegen 69,3 % keine Schmerzen während der Biopsie empfanden. Ein hohes Angstniveau wurde von 6,7 % benannt. Fieber von $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ wurde von insgesamt 1,9 % der Patienten angegeben. Das Auftreten eines Harnverhaltes mit notwendiger Kathetereinlage trat in 3,1 % der Fälle auf. Die häufigsten Komplikationen waren Hämatospermie (47,4 %), Makrohämaturie (23,8 %) und rektale Blutungen (7,4 %). Die stationäre Wiederaufnahmerate lag bei 1 % ($n=7$).

In der multivariaten Analyse war der Gebrauch eines antimikrobiellen Gleitgels kein unabhängiger Prädiktor für Infektions-Komplikationen; der IPSS-Score und Infektionen in der Vorgeschichte hingegen waren es.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Morbidität einer Prostatastanzbiopsie gering ist. Besonders die Infektionsrate war sehr niedrig. Wir konnten keine signifikante Risikoreduktion bezüglich Infektionskomplikationen in der Interventionsgruppe zeigen. Dies könnte durch die insgesamt niedrige Inzidenz von Infektionen bedingt sein.

Unsere Ergebnisse stammen aus einem einzigen großen Centrum in Deutschland und sind daher bezüglich dieses lokalen Patientenlientels limitiert.

5. Abstract

The most common cancer among men in Germany is prostate cancer with an incidence of 57.400 men in the year 2014. In general this illness is rarely diagnosed before the 50th year of life and at an early stage. Not least because of that the five year survival rate of prostate cancer patients is at 91 %. An examination for early detection of prostate cancer is being offered at the age of 45 years. It includes a digital rectal examination as well as determination of the PSA value. When a controlled PSA value is $\geq 4,0$ ng/ml, a suspect palpation is found at digital rectal examination and/or a significant rise of PSA value is to be noted, a transrectal prostate biopsy should be performed.

Transrectal prostate biopsy (pbx) is the most frequent outpatient procedure in the urological field. Septic complications are a major health issue. Aim of our study is to evaluate complication rates with or without the use of an antimicrobial lubricant.

Overall, 1.000 patients received pbx between March 2013 and June 2015. Information about complications was collected by a 3-week-questionnaire. The return rate was 73.2 % (n=732). Randomization for pbx with instillation of an antimicrobial lubricant (intervention group, n=385) or with standard lubricant (control group, n=347) was performed. Multivariable analyses assessed the association between infectious complications at pbx and the use of an antimicrobial lubricant, IPPS Score, history of genitourinary infection and several confounders.

Overall complication rate was very low. A painful pbx was reported by 1.6 % of the patients, whereas 69.3 % had no pain at all at pbx. A high level of anxiety was reported by 6.7 %. Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) was reported in overall 1.9 % of patients. Urinary retention with catheterization occurred in 3.1 %. Most common complications were haemospermia (47.4 %), macrohaematuria (23.8 %) and rectal bleeding (7.4 %). The readmission rate was 1 % (n=7).

In multivariable analyses the use of an antimicrobial lubricant was not an independent predictor for infectious complications. IPSS-Score and previous infectious complications were.

Our results show that morbidity of prostate biopsy is low. Specifically the infection rate was very low. We could not show a significant reduction in infectious complications in the intervention group. This may be caused by the low incidence of those. Our results stem from a large German single center and therefore they are limited to this patient group.

6. Erklärung des Eigenanteils

Unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Dr. med. Salomon erfolgte die Planung und Themendefinierung der Studie durch Dr. med. Katharina Böhm, Judith Saul und Sandra Prues.

Der durch mich geleistete Eigenanteil bestand in der Patientenakquise zur Studienteilnahme, der Durchführung von Prostatabiopsien im Rahmen des Studienprotokolls, der Zuteilung der Drei-Wochen-Fragebögen an die teilnehmenden Patienten, der Instruierung aller ärztlicher Kollegen, welche ebenfalls Biopsien durchführten, und des Einscannens aller rückläufigen Fragebögen. Ebenso oblag mir die Durchführung von Erinnerungsanrufen und das erneute Zusenden der Fragebögen an Patienten im Falle eines Nicht-Eingehens der Fragebögen.

Maßgeblich an der Datenerhebung beteiligt waren Katharina Böhm, Sandra Prues, Georg Salomon, Judith Saul und Lars Budäus.

Die Literaturrecherche erfolgte durch Katharina Böhm, Meike Schneider und Sandra Prues.

Die Materialien wurden von der Martini-Klinik unter Leitung von Prof. Dr. med. Graefen und das antimikrobielle Gleitmittel Farcosedan© von der Firma FarcoPharma zur Verfügung gestellt.

Die Datenauswertung erfolgte durch Sandra Prues, Katharina Böhm, Georg Salomon, Meike Schneider und Pierre Tennstedt.

Statistische Analyse: Pierre Tennstedt

Erstellung des Manuskripts: Katharina Böhm, Meike Schneider und Sandra Prues

Kritische Überarbeitung des Manuskriptes: Markus Graefen, Axel Haferkamp, Lars Budäus, Georg Salomon und Derya Tilki

Zusammenfassende Darstellung der Publikation: Sandra Prues

7. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. Georg Salomon und an meine Betreuerin Dr. Katharina Böhm für die konstruktive Zusammenarbeit sowie die großartige Unterstützung während des gesamten Projektes.

Danke, Judith Saul, für eine tolle Zusammenarbeit und eine stets freundliche Arbeitsatmosphäre.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter und Patienten der Martini-Klinik, die an der Studie stets aufgeschlossen und engagiert teilnahmen. An Derya Tilki und Lars Budäus geht an dieser Stelle ein besonderer Dank für das Feedback, die Anregungen sowie die Denkanstöße.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Familie, allen voran meinen Großeltern, Ursula und Alfons Prues, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten, mich jederzeit unterstützten und denen ich diese Arbeit widme.

Abschließend möchte ich mich bei Stefan Burkard bedanken. Danke, für das stets offene Ohr, die unterstützenden Worte, das liebevolle Verständnis und die mehrfache Durchsicht dieses Schriftstücks.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: