

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE, Hamburg

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Markus Graefen

Klinische Analysen zu den Auswirkungen einer vorherigen Leistenhernien-Operation auf den klinischen Verlauf einer nachfolgenden radikalen Prostatektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin /Zahnmedizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maryam Golmohammadi
Teheran/Iran

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Matthias Reeh

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Hans Heinzer

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

Kapitel	Seitenzahl
1. EINLEITUNG	5
1. 1. Die Prostata	5
1.1.1. Anatomie der Prostata	5
1.1.2. Das Prostatakarzinom	5
1.1.3. Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Prostatakarzinoms	6
1.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.1.5. Früherkennung und Diagnostik	7
1.1.6. Das Prostataspezifische Antigen (PSA)	8
1.1.7. Prostatabiopsie	8
1.1.8. Stadien des Prostatakarzinoms	9
1.1.9. TNM (Tumor-Nodus-Metastasen-) Stadien	9
1.1.10. Gleason Score	9
1.1.11. Risikoklassifizierung nach d'Amico	11
1.1.12. Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom	11
1.1.13. Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom	12
1.2. Die Leistenhernie	13
1.2.1. Definition und Ätiologie	13
1.2.2. Epidemiologie	13
1.2.3. Anatomie der Leistenregion	14
1.2.4. Klinik der Leistenhernie	14
1.2.5. Klassifikation der Leistenhernie	14
1.2.6. Therapie der Leistenhernie	15
1.3. Fragestellung	16
2. PATIENTEN UND METHODEN	18
2.1. Strategie	18
2.2. Auswahl der Patientenkohorten	18

2.3. Statistische Auswertung	18
2.4. Patientenanalyse I	19
2.5. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching)	20
INHALTSVERZEICHNIS	
2.6. Patientenanalyse III (Hernien–OP versus keine Hernien-OP)	21
2.7. Patientenanalyse IV (Hernien –OP versus keine Hernien-OP-Propensity-Score-Matching)	22
2.8. Patientenanalyse V (Überleben)	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. Patientenanalyse I (Präoperative Daten)	23
3.2. Patientenanalyse I (Präoperative Daten zum Tumorstadium)	31
3.3. Patientenanalyse I (Postoperative Daten)	33
3.4. Daten aus dem Jahresbrief	40
3.5. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching) – Prä-OP-Daten	44
3.6. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching) – Post-OP-Daten	46
3.7. Patientenanalyse III (Korrelation zur Leistenhernien-Operation)	50
3.8. Patientenanalyse III (präoperative Daten)	51
3.9. Patientenanalyse III (intra- und post-operative Daten)	53
3.10. Patientenanalyse IV (Propensity-Score-Matching) – Korrelation zur Leistenhernien-Operation	57
3.11. Propensity-Score-Matching - Präoperative Daten	57
3.12. Propensity-Score-Matching - Intra- und postoperative Daten	60
3.13. Patientenanalyse V (Überleben)	63
4. DISKUSSION	67
5. ZUSAMMENFASSUNG	75
6. SUMMARY	77
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	79
7. LITERATURVERZEICHNIS	80
8. DANKSAGUNG	86
9. LEBENSLAUF	87

1. EINLEITUNG

1. 1. Die Prostata

1.1.1. Anatomie der Prostata

Die Prostata, auf Grund ihrer Lokalisation auch Vorsteherdrüse genannt, zählt zu den inneren Geschlechtsorganen des Mannes. In ihrer Form ähnelt sie einer Kastanie, wobei die bindegewebige Kapsel das aus ca. 30-50 Einzeldrüsen und Muskeln bestehende Parenchym umgibt. Die Prostata wiegt ca. 20-25g, wird jedoch während der Jahre größer und schwerer. Sie befindet sich unterhalb der Harnblase und umschließt dort ringförmig die Harnröhre.

Mit der Urethra ist die Prostata dabei durch 15-25 Ductuli prostatici verbunden, die von den tubuloalveolären Einzeldrüsen ausgehen (Lippert, 2012). Rückseitig grenzt die Prostata an das Rektum.

Die primäre Funktion der Prostata liegt in der Produktion eines enzymhaltigen, säuerlichen Sekrets, das unter anderem das prostataspezifische Antigen (PSA) beinhaltet. Das Sekret dient zur Mobilisierung sowie zum Schutz der Spermien bei Ejakulation und macht einen Anteil von ca. 20-30 % des Ejakulats aus.

Histologisch kann die Prostata in 3 Zonen eingeteilt werden, die zentrale Zone (Innendrüse), die fast ein Viertel der Prostata einnimmt, eine kleine Übergangszone, und die periphere Zone (Außendrüse), mit 75% der größte Teil der Prostata. Das Wachstum der zentralen Zone wird durch Östrogen angeregt, das in geringen Mengen auch bei Männern gebildet wird, das Wachstum der peripheren Zone hingegen durch Testosteron bzw. Dihydrotestosteron. Für die Tumorgenese spielt die periphere Zone eine entscheidende Rolle.

1.1.2. Das Prostatakarzinom

Ein Prostatakarzinom entsteht zu 75% in der peripheren Zone, zu 20% in der Übergangszone und in 5% der Fälle in der zentralen Zone. Histologisch handelt es sich in 95% um ein Adenokarzinom (vom Drüsengewebe ausgehend), das in irregulärer Form und multifokal wächst. Es kann in weitere Subformen wie azinäres-, duktales- und muzinöses Adenokarzinom unterschieden werden. Zu den übrigen 5% zählen seltene Tumorformen wie beispielsweise Sarkome u.a. aus Muskel- oder Bindegewebe sowie aus einem Primärtumor einer anderen Entität gebildeten Metastase.

Auch das Prostatakarzinom vermag sich unkontrolliert zu vermehren und umliegende Gewebe zu infiltrieren oder über Blut- und Lymphgefäße in andere Organe des Körpers abzusiedeln. Die ossäre Metastasierung erfolgt üblicherweise in die Knochen des Beckens, der Oberschenkel, der Wirbelsäule und in die Rippen.

1.1.3. Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Prostatakarzinoms

In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit einem Anteil von ca. 23 % die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Gemäß des Robert-Koch-Instituts lag die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahre 2014 bei 57.370 Fällen (Robert Koch Institut, 2017). 13.704 Patienten verstarben in diesem Jahr. Dieser Zahl zufolge ist das Prostatakarzinom nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung, die bei Männern in Deutschland, zum Tode führt.

Für die nachfolgenden Jahre wird mit einer steigenden Anzahl an Neuerkrankungen gerechnet, was einerseits auf eine hohe Lebenserwartung und andererseits auf eine verbesserte Frühdiagnostik (Krebsvorsorge, PSA-Screening) zurückzuführen ist. Für das Jahr 2020 werden diesbezüglich 61.200 Neuerkrankungen und 14.318 Sterbefälle prognostiziert (Robert Koch Institut, 2015/2016).

Im Jahre 2014 lag das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 72 Jahren, wobei eine enge Assoziation zwischen Erkrankungsrate und Alter gegeben ist. Das Risiko für einen 35jährigen Mann, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, liegt unter 0,1 Prozent, das eines 75-jährigen Mannes hingegen bei 5,2 Prozent (Robert Koch Institut, 2015/2016). Die Erkrankungsrate für Männer unter 50 Jahren liegt bei weniger als 50 je 100.000 Einwohner, erhöht sich jedoch drastisch auf über 600/100.000 ab einem Alter von 70 Jahren (Robert Koch Institut, 2015/2016).

1.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bislang nicht genau bekannt. Es werden jedoch bestimmte Faktoren beobachtet, die das Risiko eines Prostatakarzinoms erhöhen. Hinreichend belegt ist das Lebensalter des Mannes als Risikofaktor. Die familiäre Disposition gilt ebenfalls als begünstigender Faktor der Tumorentstehung (Zeegers et al.,

2003). Umweltbedingungen (Lichtenstein et al., 2000) und die Ernährung werden ebenfalls mit dem Auftreten des Prostatakarzinoms assoziiert (Hebert et al., 1998).

Möglicherweise können auch sexuell übertragbare Erkrankungen, die eine Entzündung der Prostata hervorrufen, in einer malignen Zellentartung resultieren (Taylor et al., 2005). Nach den inzwischen bekannten Daten ist das Auftreten des Prostatakarzinoms geographisch sehr unterschiedlich. Während in den asiatischen Ländern das Prostatakarzinom zu den niedrigsten Krebsarten gehört, steigt deren Anzahl von Südeuropa nach Norden stetig an.

In der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren liegen die Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer). Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt für Schweden 175,2 Erkrankte/100.000 Männer, für Deutschland 107,1 Erkrankte/100.000 Männer und für Griechenland 34,2 Erkrankte/100.000 Männer. Höchste Werte beziehen sich auf die USA (124,8/100.000), und hier insbesondere auf afroamerikanische Männer (185,4/100.000) (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, 2019).

In den Vereinigten Staaten werden für das Jahr 2019 ungefähr 175.000 Neuerkrankungen und ca. 32.000 Todesfälle prognostiziert (National Cancer Institute, 2019). Das NordSüdGefälle könnte den Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Faktoren geschuldet sein, die eine Tumorentstehung in unterschiedlichem Maße begünstigen.

1.1.5. Früherkennung und Diagnostik

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms wird in Deutschland in der Regel ab dem 45. Lebensjahr angeboten. Bei Männern mit familiärer Disposition wird eine Früherkennung ab dem 45. Lebensalter empfohlen (Schröder et al., 2012). Zu

Krebsvorsorgeuntersuchung gehören die digital rektale Untersuchung (DRU) und Abtastung der regionalen Lymphknoten (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, 2019). Durch die DRU können Indurationen, knotige Veränderungen oder Verhärtungen an der Prostata abgetastet werden. Die Aussagekraft ist bei dieser Methode allerdings sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Ob die DRU zur Früherkennung geeignet ist, ist insgesamt umstritten, da nur oberflächliche Tumore oder schon weit fortgeschrittene Tumoren ertastet werden können. Ergänzt wird die DRU durch die Bestimmung des PSAwertes (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, 2019).

1.1.6. Das Prostataspezifische Antigen (PSA)

Die Normalwerte von im Blut zirkulierendem PSA werden (je nach Alter) zwischen 0 ng/ml bis höchstens 4 ng/ml angegeben. Im Rahmen der Tumorentstehung und – Progression kann der PSA-Wert signifikant ansteigen. Der Nutzen eines PSA-Screenings ist jedoch umstritten. Mehrere Studien konnten keinen Vorteil in Bezug auf die Mortalitätsrate bei den älteren Patienten belegen (Lippert, 2012). Zudem ist zu bedenken, dass eine PSA-Erhöhung auch durch Entzündungen der Blase, Harnwegsinfekte oder Infektionen der Prostata ausgelöst werden kann, so dass die Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie gegeben ist.

Die S3-Leitlinien empfehlen daher im Rahmen der Früherkennung über die Vor- und Nachteile des PSA-Tests aufzuklären. Eine zusätzliche Biopsie zur weiteren Abklärung ist bei einem PSA-Wert über 4 ng/ml oder auffälligem PSA-Anstieg notwendig (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, 2019). Die Kosten der PSA-Bestimmung zur Frühdiagnostik eines Prostatakarzinoms werden in Deutschland, USA und einigen anderen Ländern von den Krankenkassen nicht übernommen. In der klinischen Praxis findet der PSA-Wert dennoch alltägliche Anwendung in der Tumordiagnostik. Der PSA-Wert an sich, oder der PSA-Verlauf, kann auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms hinweisen und so als Entscheidungshilfe zu weiterer Diagnostik dienen. Bei bereits bekanntem Prostatakarzinom wird der PSA-Wert zur Verlaufskontrolle auf Tumorpersistenz, oder biochemisches Rezidiv im Rahmen der Tumornachsorge herangezogen.

1.1.7. Prostatabiopsie

Das Leitlinienprogramm „Onkologie“ empfiehlt bei Vorliegen tastbarer Läsionen und bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung gemessenen PSA-Wert von \geq 4 ng/ml eine systematische Prostatabiopsie unter transrektaler Ultraschallkontrolle. Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigen PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden (Siewert & Stein, 2012). Bei einem negativen Biopsie-Befund, aber erhöhtem PSA-Wert, sollte nach einiger Zeit die Biopsie wiederholt werden (Manski, 2017). Die Einteilung des Tumors in Risikoklassen bzw. Scores erfolgt in Abhängigkeit der ermittelten Daten.

1.1.8. Stadien des Prostatakarzinoms

Um den aktuellen Befund eines Prostatakarzinoms besser erfassen zu können, wird eine Stadieneinteilung (Staging) nach TNM-Klassifikation sowie eine histologische Einstufung (Grading) nach Gleason vorgenommen. Hierzu werden PSA-Werte, Tastbefund, stanzbioptische Ergebnisse, sowie Daten aus anderen bildgebenden Verfahren herangezogen und häufig einem Risikoprofil nach D'Amico zugeordnet (D'Amico, 2011).

1.1.9. TNM (Tumor-Nodus-Metastasen-) Stadien

Die TNM-Zuordnung ermöglicht eine Risikoabschätzung und Entscheidungshilfe bezüglich des weiteren Therapieverfahrens (siehe Tabelle 1).

1.1.10. Gleason-Score

Der „Gleason-Score“ teilt das Wachstumsmuster der Prostata Drüsen in einen Score von 15 ein. Je höher der Score, desto höher die Aggressivität des Tumors (Shah & Zhou, 2016). Die Gradeinteilung erfolgt anhand der Drüsenarchitektur, der Abgrenzung der Tumorzellen zum umliegenden Gewebe und anhand der Zellkernmorphologie. Festgelegt wird der „Gleason-Score“ anhand zweier Zahlenwerte. Wert 1 bezieht sich auf den Differenzierungsgrad des am meisten vorhandenen Tumorgewebes (primäres Muster), Wert 2 auf den Differenzierungsgrad des weniger vorkommenden Tumorgewebes (sekundäres Muster). Beide Zahlen werden addiert. Dominieren beispielsweise nach Stanzbiopsie-Befund Tumorzellen mit einem Differenzierungsgrad 3 bei gleichzeitigem Nachweis weniger Tumorzellen mit einem Differenzierungsgrad 4, so ergibt sich daraus ein „Gleason-Score“ von $3+4=7$.

Basierend auf den „Gleason-Score“ wurden folgende Graduierungsgruppen festgelegt: Prognosegruppe (WHO/ISUP) 1 („Gleason-Score“ ≤ 6) – Drüsen gleichförmig, dicht gepackt, Tumor abgegrenzt.

Prognosegruppe (WHO/ISUP) 2 („Gleason-Score“ $3+4=7$) – Drüsen lockerer gepackt, ungleichmäßiger; geringer Anteil schlecht gebildeter / fusionierter / kribriiformer Drüsen. Keine Stromainvasion.

Prognosegruppe (WHO/ISUP) 3 („Gleason-Score“ $4+3=7$) – Drüsen klein, ungleichmäßig; überwiegend schlecht gebildete / fusionierte / kribriiforme Drüsen.

Tumorzellinfiltrate in das Stroma.

EINLEITUNG

Prognosegruppe (WHO/ISUP) 4 („Gleason-Score“ 8) – Unscharfer Tumorbereich, verschmolzene Drüsen, wenig differenziert, oft große kribriiforme Drüsen.

Prognosegruppe (WHO/ISUP) 5 („Gleason-Score“ 9-10) – Unscharfer Tumorbereich, unklare Drüsenformation, papilläre, kribriiforme oder solide Tumormassen (Epstein et al., 2016).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (S3 Leitlinie, UICC 8. Edition 2017)

T	<p>T1: Karzinom nicht tastbar oder bildgebend darstellbar</p> <p>T1a: inzidentell nachgewiesenes Prostatakarzinom (<5% des Gewebes)</p> <p>T1b: inzidentell nachgewiesenes Prostatakarzinom (>5% des Gewebes)</p> <p>T1c: Prostatakarzinom stanziobiologisch nachgewiesen und erhöhter PSA</p> <p>T2: organbegrenzttes Prostatakarzinom</p> <p>T2a: <50% eines Seitenlappens betroffen</p> <p>T2b: >50% eines Seitenlappens betroffen</p> <p>T2c: beide Seitenlappen von Tumor betroffen</p> <p>T3: organüberschreitendes Prostatakarzinom</p> <p>T3a: ein- oder beidseitige Kapselüberschreitend wachsend T3b: Infiltration der Samenblasen</p> <p>T4: Infiltration angrenzender Strukturen</p>
N	<p>N0: kein Anhalt auf regionäre Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1: regionärer Lymphknotenbefall</p> <p>NX: Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden</p>
M	<p>M0: kein Anhalt auf Fernmetastasen</p> <p>M1: Vorliegen von Fernmetastasen</p> <p>M1a: extraregionäre Lymphknoten</p> <p>M1b: Knochenmetastasen</p> <p>M1c: andere Fernmetastasen</p>

1.1.11. Risikoklassifizierung nach d'Amico

EINLEITUNG

Die Klassifizierung nach d'Amico dient der Einschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms und des Risikos einer frühzeitigen Metastasierung (D'Amico, 2011). In die Bewertung fließt das klinische Stadium, der PSA-Wert und der „Gleason-Score“ mit ein (Tabelle 2). Liegt ein Konflikt zwischen den einzelnen Parametern vor, dominiert der ungünstigste Faktor und bestimmt die Zuordnung zu einer der drei Risikogruppen „niedrig“, „mittel“ oder „hoch“.

Tabelle 2: Risikoklassifizierung nach D'Amico

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Klinisches Stadium	cT1c-cT2a	cT2b	≥ cT2c
PSA-Wert	≤ 10 ng/ml	>10 bis 20 ng/ml	> 20 ng/ml
Gleason-Score	≤ 6	7	8-10

1.1.12. Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom

Die Therapiemöglichkeiten richten sich nach Tumorstadium und Ausbreitung.

Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom mit niedriger Risikorate:

In den Leitlinien wird bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom ohne Metastasierung empfohlen, die Patienten nicht nur über die definitiven Therapieformen wie radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie aufzuklären, sondern auch über die Form der aktiven Überwachung (active surveillance). Bei der aktiven Überwachung handelt es sich um einen zurückhaltenden Therapieansatz, basierend auf der Überlegung, dass bei fortgeschrittenem Alter oder weiteren Begleiterkrankungen die Wahrscheinlichkeit an einer anderen Erkrankung zu versterben höher ist, als am Prostatakarzinom zu versterben. Daher wird mit einer Therapie vorerst zugewartet und der Befund in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Im Falle eines Fortschreitens des Karzinoms wird eine kurative Therapie eingeleitet.

Die psychische Stabilität des Patienten stellt hier den entscheidenden Faktor. Mit dem Wissen ein Tumorgeschehen im eigenen Körper zu haben, brechen manche Patienten die Beobachtung ab und entscheiden sich für die aktive Tumorthherapie. Kazer et al. schlagen daher bei Patienten mit aktiver Überwachung eine ergänzende psychische Unterstützung vor (Kazer et al., 2013).

Die radikale Prostatektomie gilt derzeit als Referenzstandard für lokal begrenzte, aber auch für lokal fortgeschrittene Tumorstadien. Ziel dieses Ansatzes ist die kurative Therapie. Neben dem offenchirurgischen wird zunehmend das laparoskopische Verfahren eingesetzt.

Der Vorteil liegt je nach Studie in dem minimal invasiven Eingriff, der geringen Morbidität und dem kurzen Krankenhausaufenthalt. Vermehrt in den Fokus rücken dabei Operationen mit dem robotergeführten Da-Vinci-System (Schlomm & Guido, 2016). Allerdings ist der Benefit der laparoskopischen versus offenen Technik noch nicht hinreichend belegt (Muaddi et al., 2020).

Alternativ kann eine kurative perkutane Radio-Therapie (74-80 Gy in 30-40 Einzelsitzungen) angesetzt werden. Studien zufolge ist dieses Verfahren bezüglich des Heilungserfolges den chirurgischen Behandlungsoptionen gleichzusetzen. Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, aber hohem Risikofaktor sollten jedoch eine 2- bis 3-jährige Hormonenzugstherapie begleitend zur perkutanen Bestrahlungstherapie erhalten, um die Überlebensrate zu steigern. Bei der Brachytherapie werden kleine Strahlungsquellen (Seeds) lokal in den Tumor eingebracht. Bei der Low-Dose-Therapie (Patienten mit niedrigem Risiko) verbleiben die Seeds nach der Therapie im Körper (dauerhafte Implantate) (Maki et al., 2017). Als Strahlungsquelle wird meist Jod-125 oder Palladium-103 verwendet, beides Elemente mit geringer radioaktiver Lebensdauer und Reichweite. Bei der HDR-Brachytherapie mit Afterloadingverfahren werden durch kleine Hohlnadeln Iridium-192 (radioaktives Material) in die Prostata eingeführt. Iridium-192 gibt zwar eine hohe Dosis an radioaktivem Material ab, aber aufgrund der geringen Reichweite kann es gezielt und gewebeschonend eingesetzt werden. Die HDR-Brachytherapie wird mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert.

1.1.13. Therapie beim fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinom

Lassen sich im frühen, organbegrenzten Stadium exzellente onkologische Ergebnisse erzielen, so kann der Tumor im metastasierten Stadium nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ behandelt werden.

Die Hormonenzugstherapie mit Blockade der Testosteronproduktion und des Testosteronrezeptors repräsentiert die Erstlinienbehandlung, die mit einem temporären Ansprechen verbunden ist. Im Mittel nach 2-3 Jahren entwickelt sich jedoch unausweichlich die sogenannte Kastrationsresistenz, die in einer Reaktivierung des Tumors resultiert. Neue Daten zeigen eine Verbesserung des Therapieansprechens durch die zusätzliche Gabe von Docetaxel oder Abirateron (Barata & Sartor, 2019).

Aktuell wird aus der Gruppe der Taxane Docetaxel für die Erst- und Cabazitaxel für die Zweitlinientherapie des metastasierten kastrationsrefraktären

EINLEITUNG

Prostatakarzinoms empfohlen. Das Therapiespektrum wird durch Abirateron erweitert, das insbesondere mit Prednison oder Prednisolon und einer Androgendeprivationstherapie kombiniert eingesetzt wird. Neben Abirateron repräsentiert Enzalutamid ein weiteres Medikament aus der Reihe der Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, welches beim metastasierten Prostatakrebs zum Einsatz kommt. Bei Enzalutamid handelt es sich um einen selektiven, hochpotenten Inhibitor des Androgenrezeptors, der zusätzlich noch seine nukleäre Translokation und Bindung an die DNA blockiert. Für bestimmte Patienten steht auch eine Radium-223 Therapie zur Verfügung. Weitere Medikamente sind in der klinischen Erprobung und kurz vor der Zulassung. Die Berücksichtigung eines multimodalen Therapiekonzeptes hat zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens und Verbesserung der Lebensqualität geführt (Rice et al., 2019).

1.2. Die Leistenhernie

1.2.1. Definition und Ätiologie

Die Leistenhernie definiert sich als eine Ausstülpung von parietalem Bauchfell (Bruchsack) durch eine Lücke in der Bauchwand (Bruchlücke) im Bereich der Leiste. Der Prozess kann vom Austreten intraabdomineller Organe oder Organteile (Bruchinhalt) in den Bruchsack begleitet sein.

1.2.2. Epidemiologie

Mit 75% ist die Leistenhernie einer der häufigsten Bruchformen in der Allgemeinchirurgie. Davon sind mit ca. 90% das männliche und ca. 10% das weibliche Geschlecht betroffen (Lorenz et al., 2016). Weltweit wird die Inzidenz eines Leistenbruchs auf ca. 20 Millionen pro Jahr geschätzt (Sanders et al., 2016). Das Risiko, im Laufe des Lebens einen Leistenbruch zu erleiden, liegt bei 27% (Männer) bzw. bei 3% (Frauen) (Berger, 2016). Zu den Risikofaktoren zählen die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Nikotinabusus, Adipositas und/oder Störungen im Kollagenstoffwechsel (Berger, 2016). Aber auch Erkrankungen wie die Prostatahyperplasie, Aszites oder eine chronische Obstipation, die mit einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes verbunden sind, können mit einer Hernie verbunden sein (Schumpelick et al., 1997).

1.2.3. Anatomie der Leistenregion

Die Leistenregion befindet sich im unteren und seitlichen Bereich der Bauchwand. Sie besteht aus drei muskelaponeuritischen Ebenen, der Externusebene, der Internusebene und der Transversusebene. Der M. rectus abdominis ergänzt dies mit seiner aponeuritischen Hülle. Medial wird die Leistengegend durch den lateralen Rand des M. rectus abdominis begrenzt“. Nach kranial bildet die Verbindungslinie zwischen den Spinae iliacae anteriores superiores die Begrenzung der Leistengegend, nach kaudal ist dies das Lig. Inguinale.

In der Leistenregion liegt der Leistenkanal, der beim Mann den Samenstrang (Funiculus spermaticus), bei der Frau das Mutterband (Ligamentum teres uteri) beinhaltet. Der Leistenkanal ist etwa 4 cm lang und verläuft anatomisch oberhalb des Leistenbandes schräg von dorsal-kranial-lateral nach ventro-kaudal-medial durch die Bauchwand. Er beginnt am inneren Leistenring (Anulus inguinalis profundus) und endet im äußeren Leistenring (Anulus inguinalis superficialis) (Manski, 2017).

1.2.4. Klinik der Leistenhernie

Klinisch äußert sich die Leistenhernie meistens in einem unspezifischen Druckgefühl mit gelegentlichen Schmerzen v.a. bei körperlicher Belastung, die jedoch in Ruhe oder Liegen verschwinden. Verschiedentlich wird auch über eine Vorwölbung in der Leiste berichtet (Ansari, 2017). Ursache der Leistenhernie ist eine Zunahme des mechanischen Druckes, insbesondere an Schwachstellen. Eine solche Schwachstelle findet sich im Bereich der muskuloaponeurotischen Lücke der Bauchwand, durch die beim Mann die Samenstranggebilde und bei der Frau das Lig. rotundum uteri ziehen. Eine weitere Schwachstelle, das muskelfreie Hesselbachsche-Dreieck, liegt zwischen dem lateralen Rand des M. rectus abdominis, den epigastrischen Gefäßen und dem Leistenband (Schumpelick, 1997).

1.2.5. Klassifikation der Leistenhernie

Die Einteilung der Hernie basiert auf der Lage des Bruches zu den epigastrischen Gefäßen. Dabei werden zwei verschiedene Formen voneinander unterschieden: Die mediale Leistenhernie (direkte Leistenhernie, die medial der epigastrischen Gefäße verläuft und auf dem geraden Weg durch den äußeren Leistenring die Bauchwand penetriert) und die laterale Leistenhernie (indirekte Leistenhernie, die lateral der epigastrischen Gefäße dem Leistenkanal folgend schräg durch die Bauchwand zieht) (Lorenz et al., 2016). Neben der

EINLEITUNG

Klassifikation von Gilbert und einer erweiterten Version von Rutkow und Robbins ist die von Nyhus erstellte Klassifikation am gebräuchlichsten (Grozdanovic, 2006) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Hernienklassifikation nach Nyhus

Typ I: Indirekte Leistenhernie, innerer Leistenring normal

Typ II: indirekte Leistenhernie, innerer Leistenring erweitert, Hinterwand intakt.

Typ III A: Direkte Leistenhernie mit Hinterwanddefekt

B: Indirekte Leistenhernie mit erweitertem inneren Leistenring und Hinterwanddefekt

C: Femoralhernie

Typ IV: Rezidiv Hernien der inguinalen Region

a: direkt

b: indirekt

c: Femoral

d: Kombinierte Hernien

1.2.6. Therapie der Leistenhernie

Die Diagnose Leistenhernie stellt eine Indikation zu einer Operation dar. Es gibt grundsätzlich zwei Operationsarten, die konventionelle und die laparoskopische Operationsart.

Die konventionelle Leistenhernie wird nach Bassini-, Shouldice- und Lichtenstein-Operationsverfahren eingeteilt, die sich durch verschiedenen Spannungsstärken der Nähte und daraus entstehende postoperative Schmerzen, unterscheiden (Berger, 2016). Die Methode nach Bassini galt lange Zeit als therapeutischer Goldstandard und beruhte auf der gemeinsamen Fixierung der Fascia transversalis, dem M. transversus und dem M. obliquus internus an das Leistenband. Verwendet wurden nicht resorbierbare Seiden- Einzelknopfnähte. Unter Shouldice wurde die Technik weiter verfeinert, indem die Fascia transversalis gespalten, durch zwei fortlaufende Nahtreihen gedoppelt und der M. transversus und M. obliquus internus zusätzlich am Leistenband fixiert wurde.

Lichtenstein wird die Entwicklung der spannungsfreien Technik zugeschrieben, bei der an der Bruchstelle subfaszial ein Netz implantiert wird, das die Bruchlücke verschließt und stabilisiert.

Bei der laparoskopischen Leistenhernien-Versorgung stehen zwei Verfahren zur Verfügung, die laparoskopische total extraperitoneale Peritonealplastik (TEP) und die transabdominelle präperitoneale Hernioplastik (TAPP). Sie unterscheiden sich im Zugang zur Leistenkanalhinterwand (Köckerling & Simons, 2018).

Beim TEP wird der Optiktrokar über einen kleinen Schnitt in der unteren Nabelgrube unmittelbar in die Bauchhöhle eingebracht, so dass im Gegensatz zur TAPP die Möglichkeit einer diagnostischen Laparoskopie bei unklarem präoperativem Befunden besteht und damit auch differenzialdiagnostische Aussagen möglich sind. Bei der TEP wird der präperitoneale Raum über eine ca. 1,5 cm große Inzision am Nabel erreicht. Das Auslösen des Bruchsackes, die Darstellung der inguinalen Bruchpforten sowie die Netzeinlage sind prinzipiell ähnlich.

Die moderne chirurgische Verfahrenswahl in der Therapie des Patienten mit Leistenhernie orientiert sich an der speziellen Hernienform (primär, Rezidiv, einseitig, beidseitig) und den Besonderheiten des einzelnen Patienten (Krishna et al., 2012).

Verschiedene Studien zeigen keine Unterschiede zwischen TAPP und TEP bezüglich Rezidive, Schmerzintensität und Nebenwirkungen (Bansal et al., 2013). Anderen Daten zufolge war unter TEP die Schmerzdauer gegenüber TAPP verringert und entsprechend die Patientenzufriedenheit größer. Zudem waren bei TAPP eine längere Operationszeit und vermehrt postoperative Ödeme zu beobachten. Die Kosten beider Verfahren hingegen waren gleichwertig (Krishna et al., 2012; Bansal et al., 2013).

1.3. Fragestellung

Die vorliegende Promotionsarbeit befasste sich mit der Frage, ob eine vorherige Leistenhernien-Operation Auswirkungen auf den Verlauf und die Ergebnisse einer nachfolgenden radikalen Prostatektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom hat. Wegen der anatomischen Nähe des operativen Zugangs bei der radikalen Prostatektomie und der Bruchpforte der Leistenhernie ist eine eventuelle gegenseitige Wechselwirkung nicht auszuschließen. Dies könnte prinzipiell den intraoperativen Verlauf erschweren und durch schwierigere Operationsverhältnisse z.B. zu längeren Op-Zeiten oder erhöhtem Blutverlust

EINLEITUNG

führen. Schwierige operative Verhältnisse können auch Einfluss auf die postoperativen funktionellen Ergebnisse wie Kontinenz und erektile Funktion haben.

Eine hypothetische, höhere Rate an positiven Schnittränder hätte auch einen möglichen Einfluss auf die Tumorprognose der Patienten. Klinische Studien haben demonstriert, dass insbesondere „High-Risk“ Patienten mit einem Prostatakarzinom ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Leistenhernie zeigen (Aus: Ärzte Zeitung, 08.01.2016.

Prostatektomie - Leistenhernien als Zufallsbefund). Inwieweit im umgekehrten Sinne eine Leistenoperation den Erfolg einer Prostatektomie zu beeinflussen vermag, ist bislang wenig untersucht.

Für die Analyse prostatektomierter Patienten wurden nach der „Propensity Score

Matching“ Methode 3 Studiengruppen gebildet,

Gruppe 1: Keine vorherige Leistenoperation,

Gruppe 2: Vorherige offene Leistenhernien-Operation

Gruppe 3: Vorherige laparoskopische Leistenhernien-Operation.

Prä-, intra- und postoperative Daten wurden anschließend zum Vergleich herangezogen.

Dazu zählten Daten zu intraoperativen Komplikationen wie Blutverlust, PSA-Wert, Gleason-Score, Resektionsrand, nervenerhaltende Operation, klinisches Stadium, Rezidivrate, erektile Dysfunktion, postoperative Inkontinenz sowie Lebensqualität der Patienten.

Zuletzt wurde nach dem „Cox Proportional Hazard“ Model die voraussichtliche biochemische rezidivfreie Überlebenszeit berechnet.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Strategie

Für diese retrospektive Arbeit wurde aus der Datenbank der Martini-Klinik Hamburg die Daten von Patienten ausgewählt und evaluiert, die sich zwischen den Jahren 1998 bis 2011 einer radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom unterzogen hatten. Daten von 2000 Patienten wurden in dieser ersten Phase analysiert und bewertet. Der Krankheitsverlauf der Patienten war über Jahre hinweg anhand von Verlaufskontrollen und wöchentlichen bzw. jährlichen Fragebögen gut dokumentiert worden.

2.2. Auswahl der Patientenkohorten

Den Schwerpunkt der Arbeit bildete die vergleichende Analyse zwischen offener versus laparoskopischer Leistenhernien-Operation und ihre jeweilige Auswirkung auf die später durchgeführte Prostatektomie und die onkologischen und funktionellen postoperativen Ergebnisse. Diesbezüglich wurden von den 2000 Datensätzen diejenigen herausgefiltert, die sich auf prostatektomierte Patienten mit zuvor durchgeführter Leistenhernienoperationen bezogen. Im nachfolgenden Schritt wurden die Leistenhernien-Operationen je nach Operationstechnik in die Gruppe „offene Operation“ bzw. „laparoskopische Operation“ eingeteilt und diese miteinander verglichen. Prä-, intra- und postoperative Daten wurden hier gegenübergestellt und ausgewertet. Beim Herausfiltern der Datensätze waren keine weiteren Ein- bzw. Ausschlusskriterien vorgegeben.

Von den zunächst gelisteten 2000 Patienten hatten sich 581 Patienten einer vorherigen Leistenhernien-Operation unterzogen, davon 150 Patienten im offenen Verfahren, 431 Patienten im laparoskopischen Verfahren. Die Gruppen wurden separiert und die Datensätze vergleichend evaluiert.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die vorliegenden Daten wurden zunächst deskriptiv aufgearbeitet und beschrieben.

METHODEN

Errechnet wurden der Median mit Interquartilsabstand sowie Mittelwert mit

19

Standardabweichung, Standardfehler sowie Minimum und Maximum. Unterschiede in den Medianen wurden je nach Stichprobenzahl mit dem Mann-Whitney-U-Test, bzw.

Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz geprüft. Für die Mittelwerte wurden hierzu der tTest bzw. die einfaktorielle Varianzanalyse genutzt.

Relative Häufigkeiten wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) in Kreuztabellen bivariat auf Signifikanz verglichen. Zur Bias- und Outcome-Kontrolle erfolgen binäre logistische Regressionsanalysen. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) festgesetzt.

Zudem wurden mit Hilfe eines 1:1-Propensity Score-Matchings nach Adjustierung der Confounder der Einfluss einer Leistenhernien-Operation auf den klinischen Verlauf nach radikaler Prostatektomie evaluiert. Bei einem 1:1-Matching werden Paare aus der Versuchs- und kontrollgruppe gebildet, die sich in der Ausprägung der definierten Variablen ähneln. Für die Schätzung der Propensity Scores wurde die logistische Regression genutzt. Als Abgleichtoleranz wurde 0,01 definiert.

2.4. Patientenanalyse I

Folgende Faktoren sind bei der Auswertung berücksichtigt worden (jeweils für die offene versus die laparoskopische Gruppe): Alter, BMI, prä-OP-PSA-Wert, Prostatavolumen, pT-Stadium (pT2, pT3a, pT3b), pN-Stadium (pNx, pN0, pN1), klinisches Stadium (T1c, T2a, T2b, T2c), Gleason-Score, Biopsie-Gleason.

Zudem wurden folgende intra- und postoperativen Komplikationen miteinander verglichen und ausgewertet (jeweils offen versus laparoskopisch): Intraoperativer Blutverlust, positiver/negativer Resektionsrand, Nerverhaltende Operation: unilateral / bilateral, keine.

Vor der radikalen Prostatektomie wurden die Patienten zudem gebeten, den „Quality of Life“ (QoL) Fragebogen auszufüllen. Der QoL ist krebspezifisch ausgerichtet und

METHODEN

multidimensional konstruiert. Neben dem allgemeinen Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurden Informationen zum Gebrauch von Vorlagen eingeholt. Die Lebensqualität und Gesundheitszustand konnten auf einer Skala den Werten 1 (schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) zugeordnet werden. Bezüglich des Verbrauchs von Vorlagen pro 24 Stunden konnte unterschieden werden zwischen 0, 1 (zur Sicherheit), 1-2, 3-5 und > 5.

Aus dem Wochenbrief (Abfrage ca. 7 Tage postoperativ) wurden folgende Daten entnommen:

Zeit bis zur Katheter Entfernung,

Gesundheitszustand, skaliert von Werten 1 (schlecht) bis 7 (ausgezeichnet), Verbrauch von Vorlagen pro 24 Stunden.

Die im Jahresbrief gelisteten Angaben wurden ebenfalls ausgewertet. Analog zu den präoperativen Parametern wurden über den QoL-Fragebogen Informationen zum Gebrauch von Vorlagen eingeholt. Die Lebensqualität und Gesundheitszustand konnte auf einer Skala den Werten 1 (schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) zugeordnet werden. Bezüglich des Verbrauchs von Vorlagen pro 24 Stunden konnte unterschieden werden zwischen 0, 1 (zur Sicherheit), 1-2, 3-5 und > 5. Zur Anwendung kam ferner der IIEFScore (International Index of Erectile-Function). Der IIEF ist eine 5-Item multidimensionale

Skala, die das Sexualleben des Mannes abfragt. Maximal können bei dem Test 25 ScorePunkte erreicht werden. Weniger als 21 Punkte weisen auf klinische Symptome einer milden (17-21 Punkte), moderaten (8-16 Punkte) oder schweren (< 8 Punkte) erektilen Dysfunktion hin. Die Daten aus dem Jahresbrief wurden mit Daten vor der Prostatektomie verglichen.

2.5. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching)

Zur Kontrolle eines potentiellen Selektionsbias wurden die Daten von Patienten, die sich im Zeitraum 2005-2010 an der Martini-Klinik einer Operation unterzogen hatten, nach der Propensity-Score-Matching-Methode (PSM) herausgesucht. (welt-der-bwl.de ›

Statistik › Induktive Statistik). Mit dieser Methode wurden 150 prostatektomierte Patienten identifiziert, davon 75 Patienten mit vorheriger offener und 75 Patienten mit vorheriger laparoskopischer Leistenhernien-OP. Analog zu oben wurden zwischen den beiden Gruppen folgende Parameter erfasst und miteinander verglichen:

METHODEN

Alter,

BMI,

Prostatavolumen prä-OP,

Operation: Nerverhaltende Operation (unilateral/ bilateral, keine),

Zuordnung zum Zeitpunkt der OP (2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010).

Wiederum wurden auch hier die Daten des Jahresbriefs in die Auswertung mit einbezogen:

Gesundheitszustand (Skala 1-7),

Lebensqualität (Skala 1-7),

Verbrauch von Vorlagen pro 24 Stunden (0, 1 (zur Sicherheit), 1-2, 3-5 und > 5).

2.6. Patientenanalyse III (Hernien-OP versus keine Hernien-OP)

Um die prinzipielle Bedeutung einer Hernien-OP für das Outcome der Patienten nach Prostatektomie beurteilen zu können, wurde in diesem Teil der Studie die Daten von insgesamt 8593 Patienten mit Prostata-Karzinom, die von 2004 bis 2010 in der MartiniKlinik-Hamburg behandelt wurden, herausgefiltert. Aus dieser Gruppe wurden 682 Patienten herausselektioniert, 341 Patienten bei Z.n. Hernien-Operation und 341 Patienten ohne Hernien-Operation. Beide Kohorten wurden unter Berücksichtigung der nachfolgenden Parameter miteinander verglichen:

Alter,

BMI,

Prostatavolumen (prä-OP),

Operation: Nerverhaltend (unilateral/ bilateral, keine),

Zuordnung zum Zeitpunkt der OP (2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010).

Anhand der Jahresbögen wurden folgende Informationen eingeholt:

Gesundheitszustand (Skala 1-7),

Lebensqualität (Skala 1-7),

Verbrauch von Vorlagen pro 24 Stunden (0, 1 (zur Sicherheit), 1-2, 3-5 und > 5).

2.7. Patientenanalyse IV (Hernien –OP versus keine Hernien-OP - Propensity-Score-Matching)

Analog zu Studienprotokoll III wurden die Daten von Prostatatumorpatienten, die im Zeitraum 2004-2010 in der Martini-Klinik-Hamburg operativ behandelt wurden, herausgesucht. Im Unterschied zu Protokoll II wurde nun jedoch die

METHODEN

PropensityScoreMatching-Methode angewandt. Unter diesem Aspekt wurden zunächst 2603 Patienten herausgefiltert und danach zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1, bestehend aus 78 Patienten mit Z.n. Leistenhernien-Operation und Gruppe 2, bestehend aus 78 Patienten ohne Leistenhernien-Operation (insgesamt 156 Patienten). Folgende Werte wurden miteinander verglichen:

Alter,

BMI,

Prostatavolumen (prä-OP),

Operation: Nerverhaltend (unilateral/ bilateral, keine),

Zeitpunkt der OP (2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010).

2.8. Patientenanalyse V (Biochemisch-rezidivfreies Überleben)

In dem letzten Teil der Studie wurde mit dem Cox-proportionalen Hazard Modell (Cox proportional hazard model) das biochemisch-rezidiv freie Überleben (biochemical recurrence (BCR) free survival) der Prostatatumorpatienten berechnet. Aus einem Set von über 18000 Patientendaten wurden 3917 Patienten herausgefiltert, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten (mit vorheriger Leistenhernien-Operation versus ohne Leistenhernien-Operation). Dabei wurden Alter, BMI, Prostatavolumen, Gleason-Score, pT-Stadium und pN-Stadium als Messparameter berücksichtigt. Ferner die Parameter Operation: Nerverhaltend (unilateral/ bilateral, keine), Auswertung des IIEFFragebogens. Auch wurde das jeweilige OP-Jahr berücksichtigt (2004-2010).

Als deskriptives Maß für Unterschiede zwischen den Gruppen diente die Hazard Ratio.

Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenanalyse I (Präoperative Daten)

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 581 Prostatakarzinom-Patienten, wobei 431 Patienten mit einer vorherigen laparoskopischen Operation 150 Patienten mit einer vorherigen offenen Leistenhernien-Operation gegenübergestellt wurden.

Der Medianwert des Alters der Patienten betrug 66 Jahre, mit einem Interquartilsabstandswert (IQR) von 62-69 Jahren. Zwischen den Patientengruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (**Abbildung 1**)

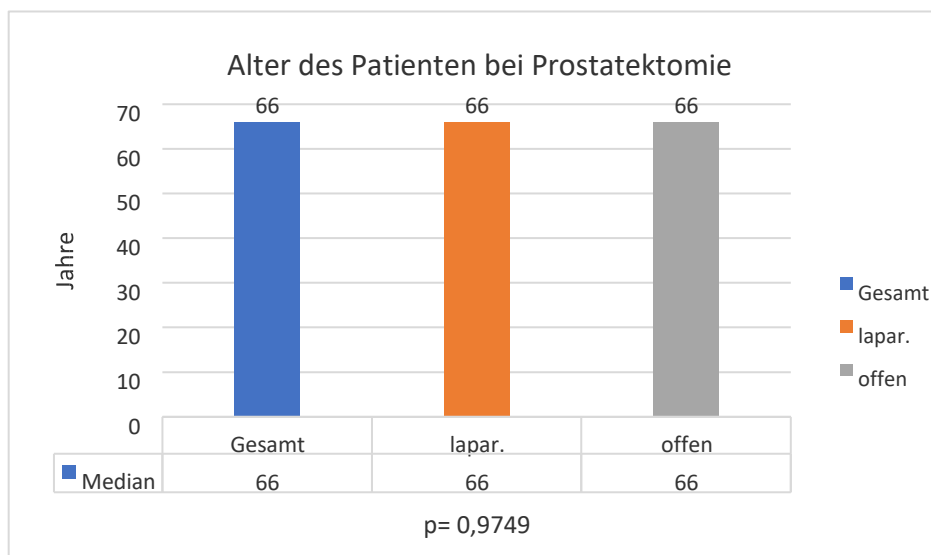


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Der Median-Wert des Body-Maß-Index (BMI) der Patienten betrug in der Gesamtgruppe (n=581) sowie in der separaten Patientengruppe mit erfolgter laparoskopischer Operation (n=431) 25,5 (IQR gesamt: 23,9-27,8; IQR Laparoskopie: 23,9-27,4), der Medianwert der Patienten nach erfolgter offener Leistenhernien-Operation 25,7 (IQR: 24,1-27,8)

(**Abbildung 2**). Der p-Wert errechnete sich zu 0,4511. Somit bestanden keine signifikanten Differenzen im BMI-Wert zwischen den Gruppen (laparoskopische versus offene Leistenhernien-Operation).

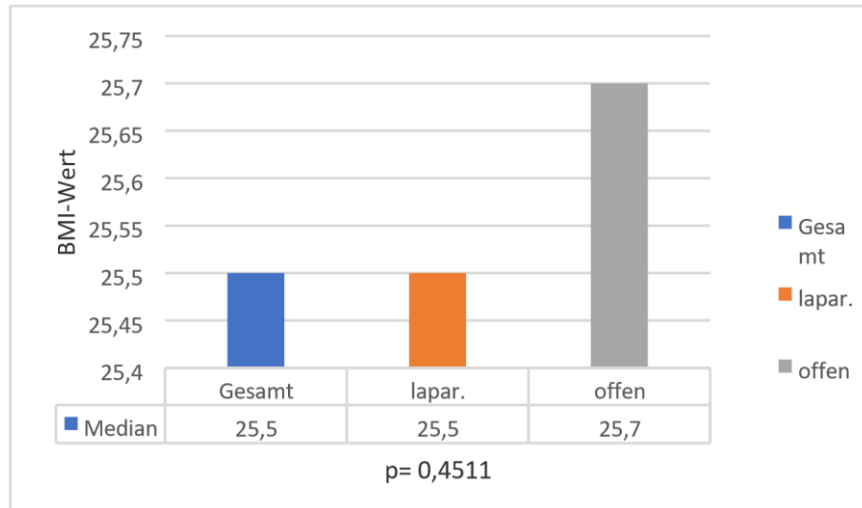


Abbildung 2: BMI-Werte der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Das Prostatavolumen der Gesamtgruppe betrug im Median 43 cm³, der gleiche Wert lag in der Gruppe der offenen Leistenhernien-Operationen vor. In der Gruppe der laparoskopischen Operation waren es 42,5 cm³ (**Abbildung 3**). Die Werte zwischen den Gruppen unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander (p-Wert: 0,6579).

ERGEBNISSE

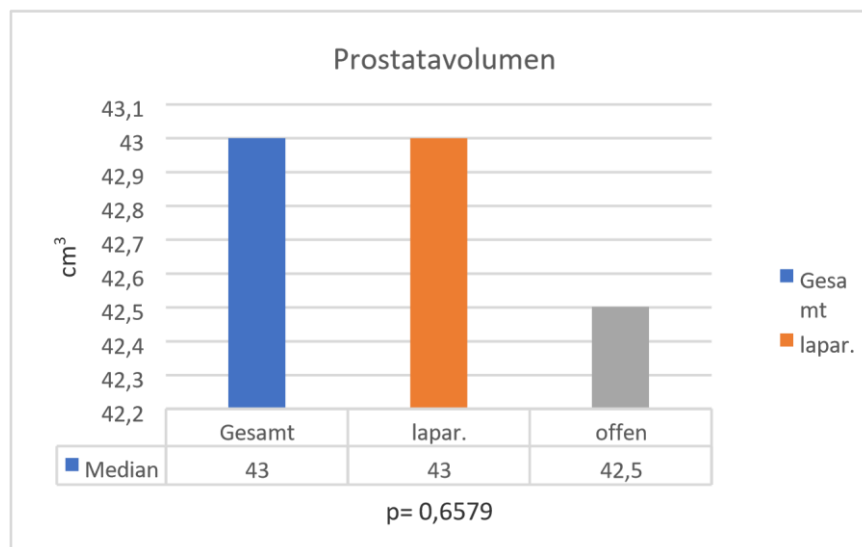


Abbildung 3: Prostataavolumen in cm³ (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Abbildung 4 demonstriert den jeweiligen Medianwert des präoperativen Prostata-Spezifischen -Antigens (PSA). Dieser lag in der Gesamtkohorte bei 6,6 ng/ml, bei den laparoskopischen Leistenhernien-Operationen bei 6,5 ng/ml und bei den offenen Leistenhernien-Operationen bei 7,1 ng/ml. Der IQR-Wert lag bei allen Patienten bei 4,69,0, bei laparoskopischen Leistenhernien Operationen bei 4,5-8,9, bei den offenen Leistenhernien-Operationen bei 4,9-9,5 ng/ml. Mit einem p-Wert von 0,1416 waren die Unterschiede zwischen laparoskopischer und offener Leistenhernien-Operation nicht signifikant.

ERGEBNISSE

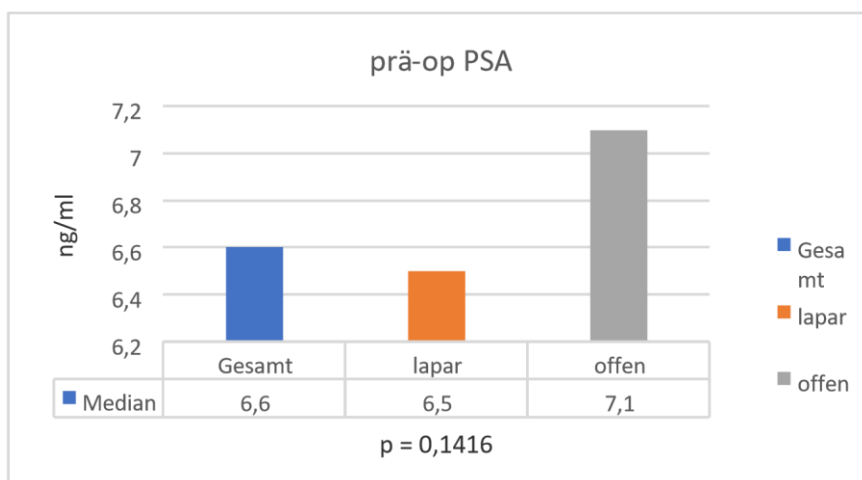


Abbildung 4: Präoperativer PSA-Wert in ng/ml (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Der Medianwert des Blutverlustes bei allen Patienten betrug 700 ml (IQR: 500-1075 ml), bei Patienten, die sich vorher einer laparoskopischen Leistenhernien-Operation unterzogen hatten, waren es 750 ml (IQR: 500-1075 ml), nach einer offenen Leistenhernie Operation 700 ml (IQR: 500-900 ml). Bei einem p-Wert von 0,1984 lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor (**Abbildung 5**).

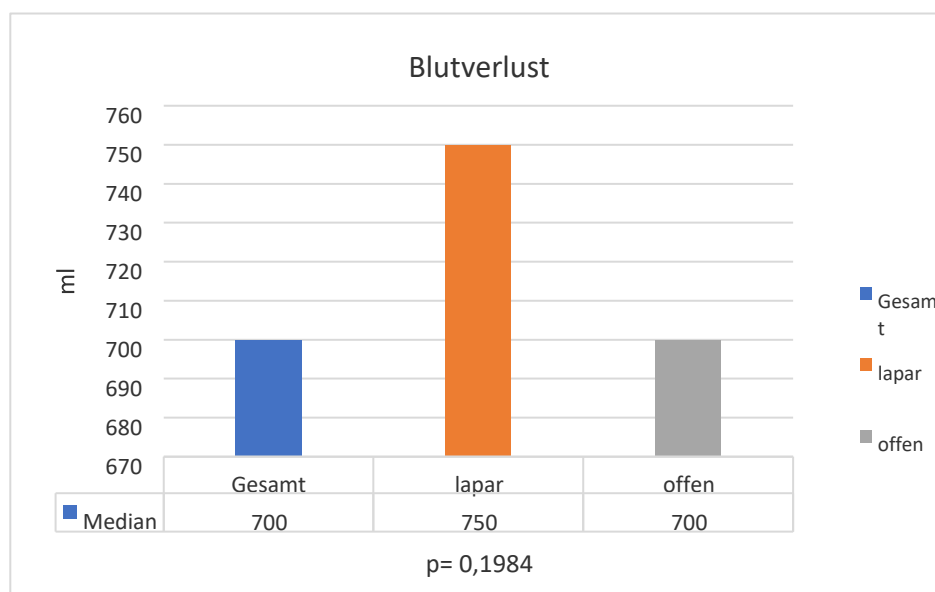


Abbildung 5: Blutverlust in ml (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte,

ERGEBNISSE

„lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Vor der radikalen Prostatektomie wurde anhand eines Fragebogens (Quality of Life) Informationen zu Lebensqualität, Gesundheitszustand und zum Gebrauch von Vorlagen erhoben.

Die Lebensqualität vor der radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom wurde mit der Bewertung „1“ als „schlecht“ bis „7“ als „ausgezeichnet“ dokumentiert. Es wurde in der Patienteneinschätzung kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,4337$). Die geringeren Zahlenangaben in der offenen Gruppe gegenüber der Laparoskopiegruppe ergeben sich aus der geringeren Anzahl an offenen Operationen. In beiden Gruppen wurde das Wohlbefinden am häufigsten mit „6“ bewertet, dies entspricht einem Anteil von 31% (Laparoskopie) bzw. 28% (offene Operation) der Patienten. Am zweithäufigsten wurde der Wert „5“ angegeben, entsprechend jeweils 16% pro Gruppe (**Abbildung 6**).

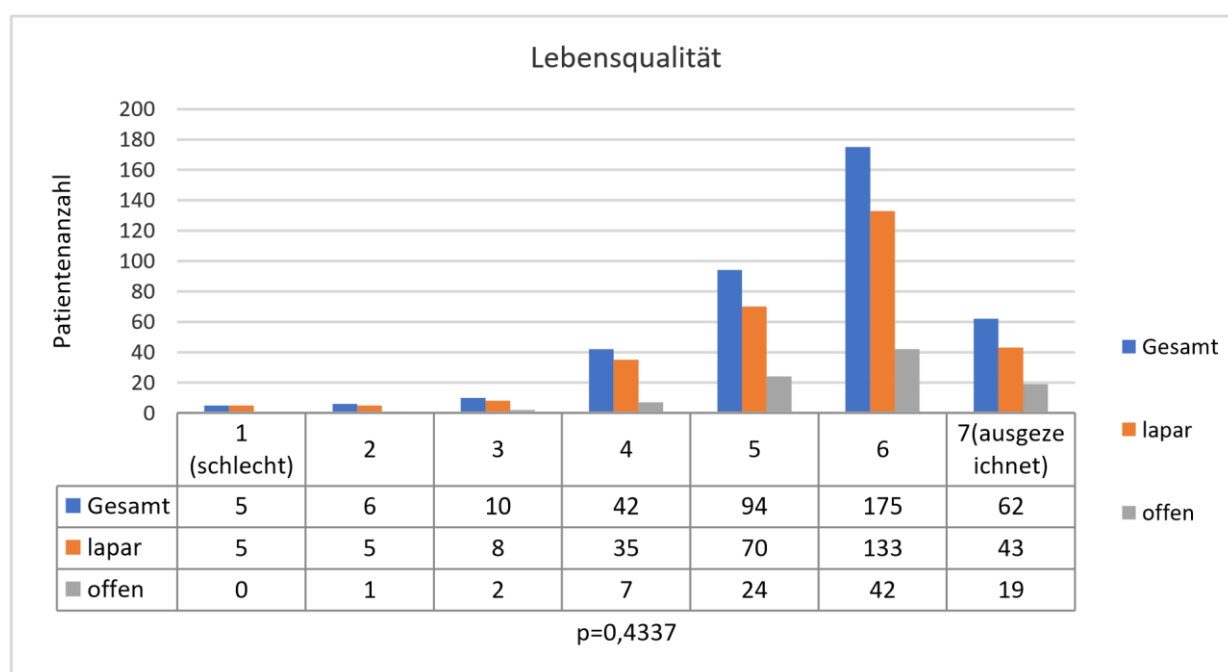


Abbildung 6: Angaben zur Lebensqualität der Karzinom-Patienten prä-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „laparoskopisch“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde ebenfalls abgefragt (Quality of Life), wobei auf einer Skala von 1 bis 7, die Zahl „1“ den schlechtesten, die Zahl „7“ den

ERGEBNISSE

bestmöglichen Zustand bedeutete. Insgesamt ergab sich zwischen der Bewertung der einzelnen Gruppen keine signifikante Differenz (p-Wert: 0,285). Am häufigsten wurde in beiden Gruppen der Wert „6“ angegeben (25% der laparoskopisch operierten Patienten, 28% der offen operierten Patienten), gefolgt vom Wert „5“ (14% der laparoskopisch operierten Patienten, 15% der offen operierten Patienten) (**Abbildung 7**).

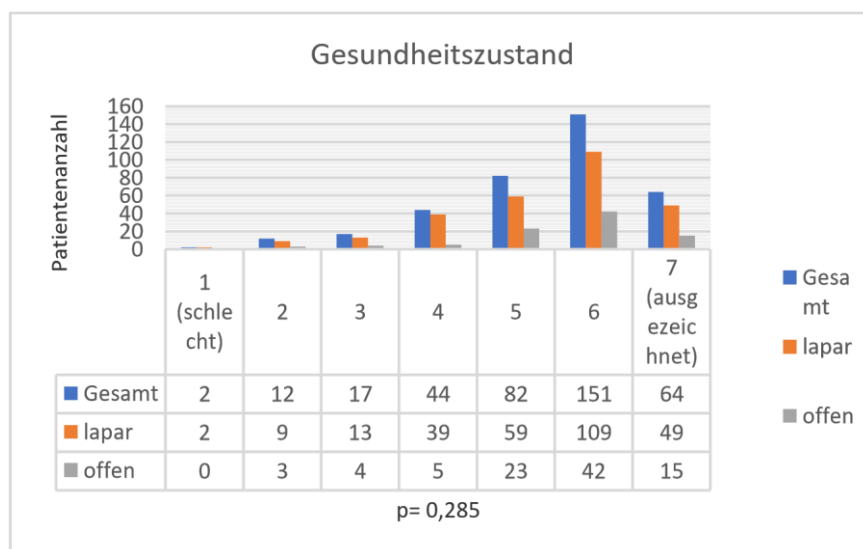


Abbildung 7: Angaben zum Gesundheitszustand der Karzinom-Patienten prä-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Die Vorlagen, die die Patienten in 24 h vor der radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom (Fragen aus QoL Fragebogen) benutzt hatten, wurden anhand des QoL Fragebogens erfasst und ausgewertet. Die Antwortmöglichkeiten umfassten den Wert 0 Vorlagen/24h bis zum Wert >5 Vorlagen/24h. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischer und offener Leistenhernien-Operation (p-Wert: 0,3785). Ein geringer Anteil der Patienten hatte bereits eine präoperative Inkontinenz. Am häufigsten gaben diese Patienten an, 1-2 Vorlagen zu benutzen, dies entspricht 7,7% (Laparoskopie) bzw. 6,7% (offen) aller Patienten (**Abbildung 8**).

ERGEBNISSE

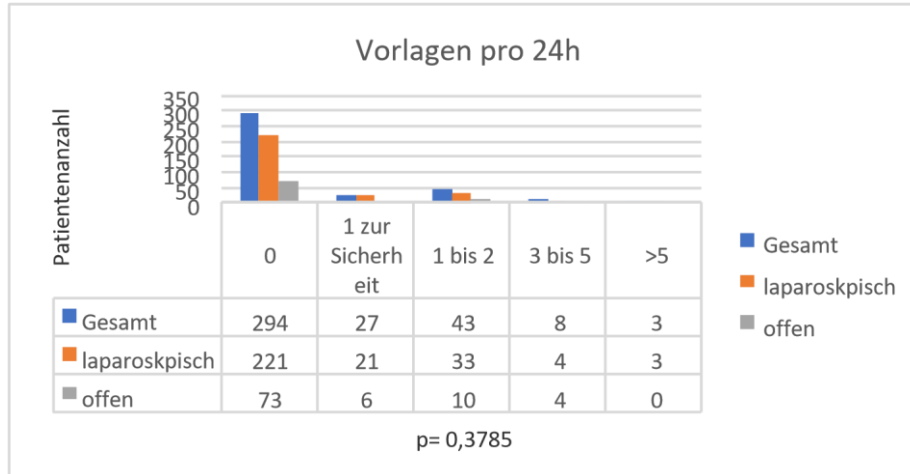


Abbildung 8: Angaben zum Gebrauch von Vorlagen der Karzinom-Patienten prä-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „laparoskopisch“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Tabelle 4 fasst die Daten aus Kapitel 3.1. zusammen.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Daten aus 3.1.

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		581 (100%)	431 (74%)	150 (26%)	
Alter (Jahre)	Median	66	66	66	0,97
BMI (kg/m ³)	Median	25,5	25,5	25,7	0,45
Prostata-Volumen (cm ³)	Median	43,0	43,0	42,5	0,66
PSA Prä-OP (ng/ml)	Median	6,6	6,5	7,1	0,14
Blutverlust (ml)	Median	700	750	700	0,20
Lebens-Qualität 1	Median	5	5	0	0,43
Lebens-Qualität 4	Median	42	35	7	0,43
Lebens-Qualität 7	Median	62	43	19	0,43
Gesundheits-Zustand 1	Median	2	2	0	0,23
Gesundheits-Zustand 4	Median	44	39	5	0,23
Gesundheits-Zustand 7	Median	64	49	15	0,23
Vorlagen 24h Keine	Median	294	221	73	0,34
Vorlagen 24h 1-2	Median	43	33	10	0,34
Vorlagen 24h > 5	Median	3	3	0	0,34

*Gesamt = Gesamtkohorte, Lapar. = laparoskopische, Offen = offene Leistenhernien-Operation. Lebensqualität und Gesundheitszustand repräsentativ für Bewertung 1, 4 und 7. Vorlagen repräsentativ für „Keine“, 1-2 und > 5.

3.2. Patientenanalyse I (Präoperative Daten zum Tumorstadium)

Zunächst wurden die klinischen Tumor-Stadien der Patienten mit Prostatakarzinom bei Z.n. Leistenhernien-Operation vom Stadium T1c (Diagnose per Nadelbiopsie aufgrund

ERGEBNISSE

erhöhter PSA-Werte) bis zur Infiltration des Tumors in beiden Lappen T2c eingeteilt und miteinander verglichen. Anhand der ermittelten Werte konnte bei einem p-Wert von 0,3371 kein signifikanter Gruppen-Unterschied festgestellt werden (**Abbildung 9**). Am häufigsten ergab sich die Diagnose T1c (75% der Laparoskopie-Patienten, 72% der offen operierten Patienten).

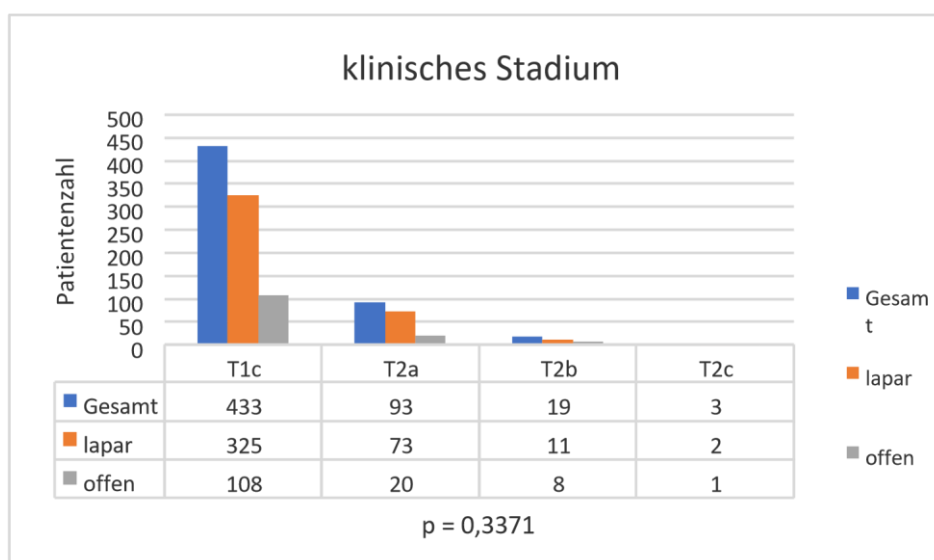


Abbildung 9: Angaben zum klinischen Stadium der Karzinom-Patienten post-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Gleichermaßen wurden die Stanz-Biopsien des Prostatakarzinoms den verschiedenen Differenzierungsgraden nach Gleason zugeordnet (Gesamtgruppe versus offene Operation versus Laparoskopie). Der p-Wert betrug 0,662. Demnach ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischer und offener Leistenhernien-Operation (**Abbildung 10**).

ERGEBNISSE

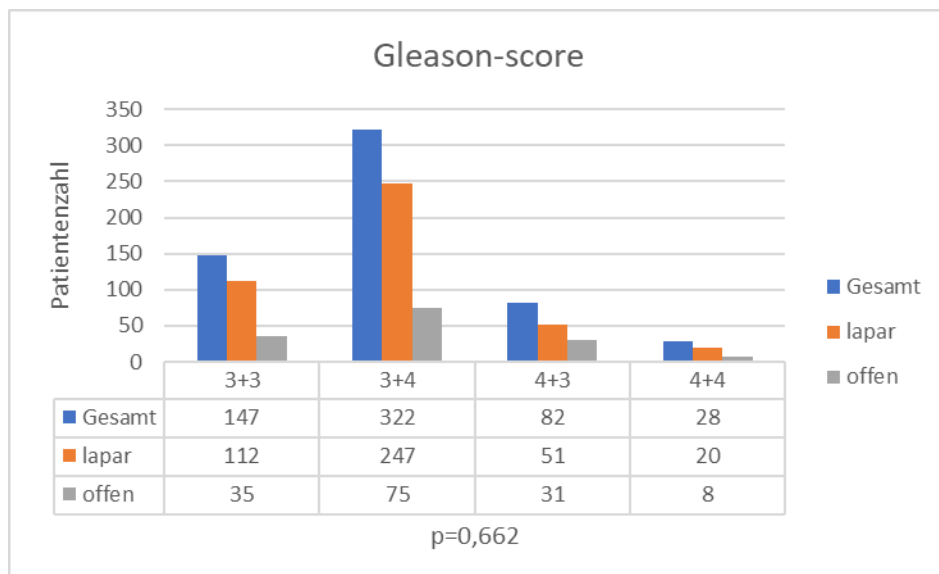


Abbildung 10: Angaben zum Gleason Score der Karzinom-Patienten prä-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Tabelle 5 fasst die Daten aus Kapitel 3.2. zusammen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Daten aus 3.2.

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		581 (100%)	431 (74%)	150 (26%)	
Stadium T1c	Median	433	325	108	0,34
Stadium T2a	Median	93	73	2	0,34
Stadium T2b	Median	19	11	8	0,34
Stadium T2c	Median	3	2	1	0,34
Gleason-Score 3+3	Median	147	112	35	0,66
Gleason-Score 3+4	Median	322	247	75	0,66
Gleason-Score 4+3	Median	82	51	31	0,66
Gleason-Score 4+4	Median	28	20	8	0,66

*Gesamt = Gesamtkohorte, Lapar. = laparoskopische, Offen = offene Leistenhernien-Operation.

3.3. Patientenanalyse I (Postoperative Daten)

Je nach Stadium des Prostatakarzinoms wurde entschieden, ob eine bilaterale, unilaterale oder keine nerverhaltende Operation durchgeführt werden sollte. Die Datenlage verwies auf keine signifikanten Differenzen zwischen den Patienten mit erfolgter laparoskopischer versus offener Leistenhernien-Operation ($p=0,4036$) (**Abbildung 11**).

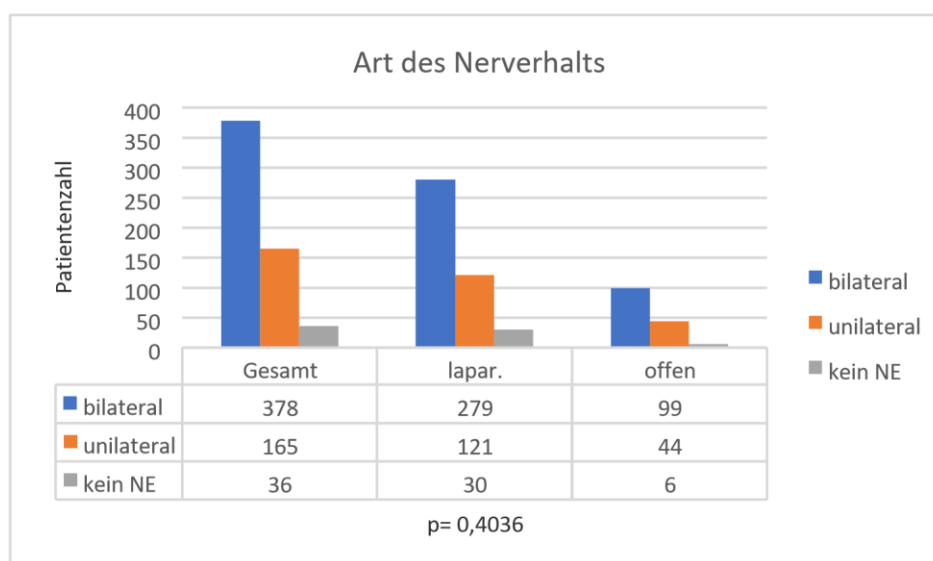


Abbildung 11: Angaben zur Art des Nerverhalts (bilateral versus unilateral). Kein NE = kein Nerverhalt. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Als Vergleichskriterien wurde die pathologische Klassifikation der Stadien pT2, pT3a und pT3b des Prostatakarzinoms der Patienten mit vorheriger laparoskopischen Leistenhernien-Operationen und offenen Leistenhernien-Operationen miteinander verglichen. Der p-Wert betrug 0,6505, somit lag kein signifikanter Unterschied zwischen dem Tumorstadium nach laparoskopischer versus offener Leistenhernien-Operation vor (**Abbildung 12**).

ERGEBNISSE

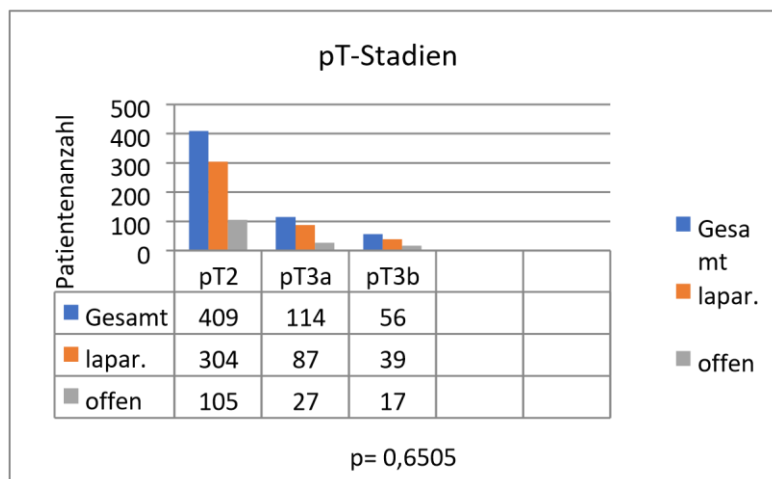


Abbildung 12: Angaben zum Tumorstadium der Karzinom-Patienten post-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Die regionären Lymphknoten von allen Prostatakarzinompatienten bei Z.n. Leistenhernien-Operation wurden nach pNx (keine regionären Lymphknoten) bis pN1 (Befall regionäre Lymphknoten) bei histologischer Untersuchung als ein weiteres Vergleichskriterium herangezogen. Der p-Wert betrug 0,9568. Damit konnte wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischer und offener Leistenhernien-Operation festgestellt werden (**Abbildung 13**).

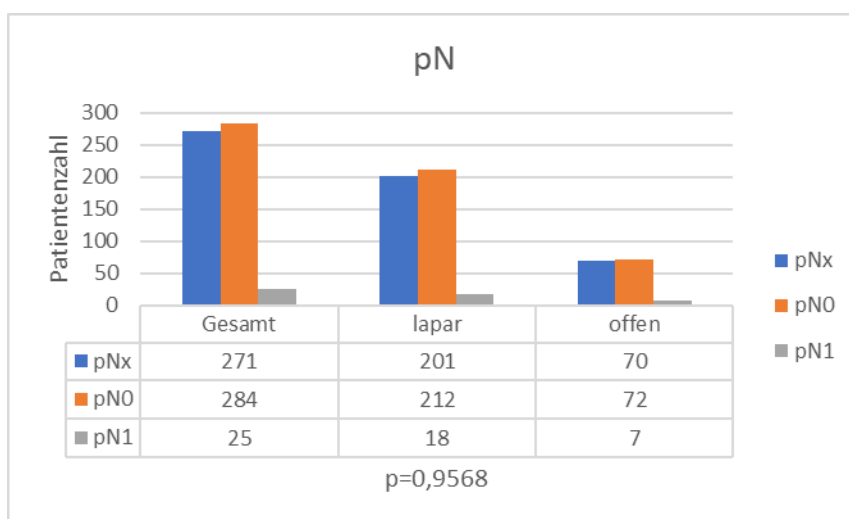


Abbildung 13: Angaben zum Lymphknotenbefall der Karzinom-Patienten prä-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

ERGEBNISSE

Das Fehlen oder Vorhandensein von Tumorgewebe nach erfolgter Therapie wird im Rahmen der Residualtumor(R-)Klassifikation beschrieben. Der Residualtumor ist entscheidend für die Prognose und für bestimmte Patienten auch für das weitere therapeutische Vorgehen. Die Klassifizierung R0 bedeutet, dass der Tumor nach pathologischen Kriterien komplett entfernt worden ist, während sich bei R1 noch ein positiver Schnitttrand mikroskopisch nachweisen lässt (Histologie). Die Auswertung beider Patientengruppen ergab diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,998). R0 betraf sowohl in der laparoskopischen als auch offen operierten Studienkohorte 83% der Patienten, entsprechend bezog sich die R1-Klassifikation auf je 17% der Patienten (**Abbildung 14**).

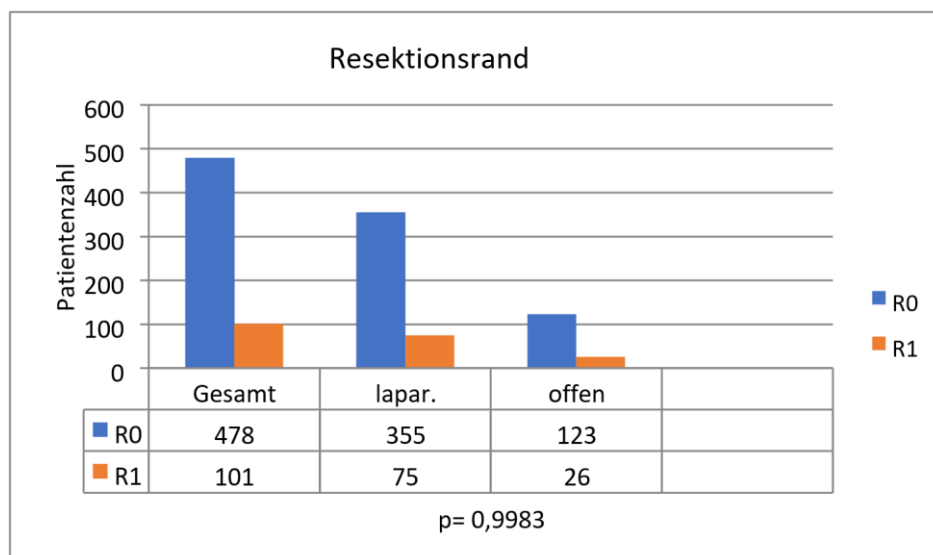


Abbildung 14: Angaben zum R-Klassifikation der Karzinom-Patienten post-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Nach erfolgter Prostatektomie wurden Daten über die Zeit bis zur Entfernung der Blasenkatheter, zum Gesundheitszustand sowie zum Verbrauch von Vorlagen pro 24 h anhand der Wochenbriefe ausgewertet. Der Wochenbrief wurde von Patienten durch einen Fragebogen ausgefüllt und bewertet

Die Zeit der Entkatheterisierung differierte zwischen den Patientengruppen nicht und betrug im Median jeweils 13 Tage (p=0,4213) (**Abbildung 15**).

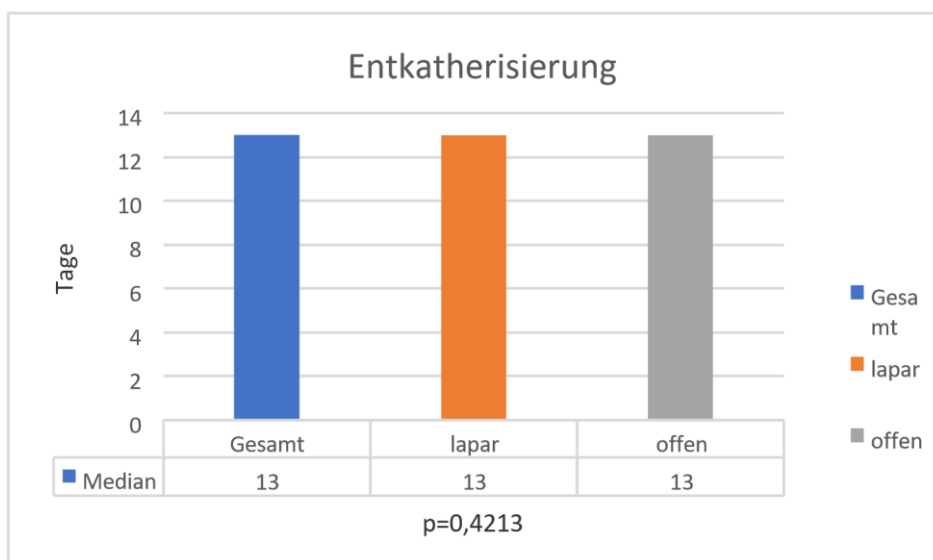


Abbildung 15: Katheterisierung in Tagen. Dargestellt sind Medianwerte. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Der Gesundheitszustand der Patienten nach der Prostataktomie wurde anhand des Wochenbriefes auf einer Skala von „1“ (schlecht) bis „7“ (ausgezeichnet) bewertet. Mit einem p-Wert von 0,3817 konnte kein signifikanter Unterschied in den Studienkohorten festgestellt werden (**Abbildung 16**). Am meisten wurde der Zustand mit dem Wert „2“ beschrieben (17% Laparoskopiegruppe, 16% Gruppe der offenen Operation).

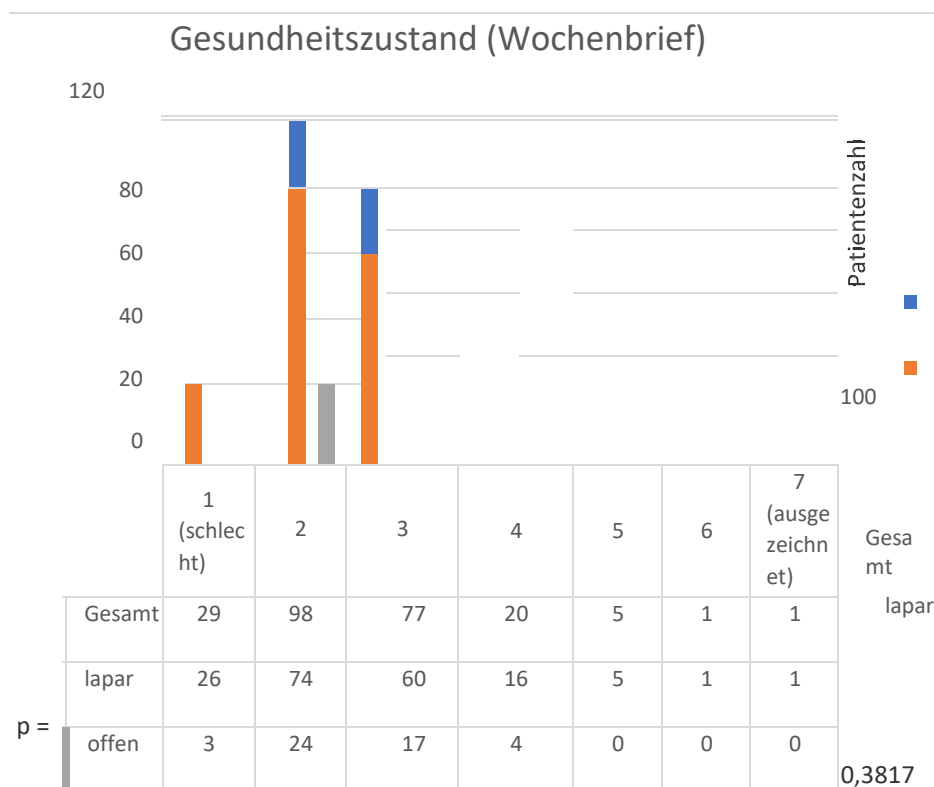


Abbildung 16: Angaben zum Gesundheitszustand der Karzinom-Patienten nach Prostatektomie (Analyse des Wochenbriefes). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Bezüglich des Gebrauchs von Vorlagen pro 24h, bewertet anhand des Wochenbriefes, ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,3935) (**Abbildung 17**).

Die Lebensqualität nach Prostatektomie wurde anhand des Jahresbriefes erfasst. Sie konnte ebenfalls auf einer Skala von „1“ (schlecht) bis „7“ (ausgezeichnet) bewertet werden. Am häufigsten wurde der Wert „6“ genannt. Dies waren 32% in der Laparoskopiegruppe, in der Gruppe der offen operierten Patienten 33%. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,8027) (**Abbildung 18**).

Tabelle 6 fasst die Daten aus Kapitel 3.3. zusammen.

ERGEBNISSE

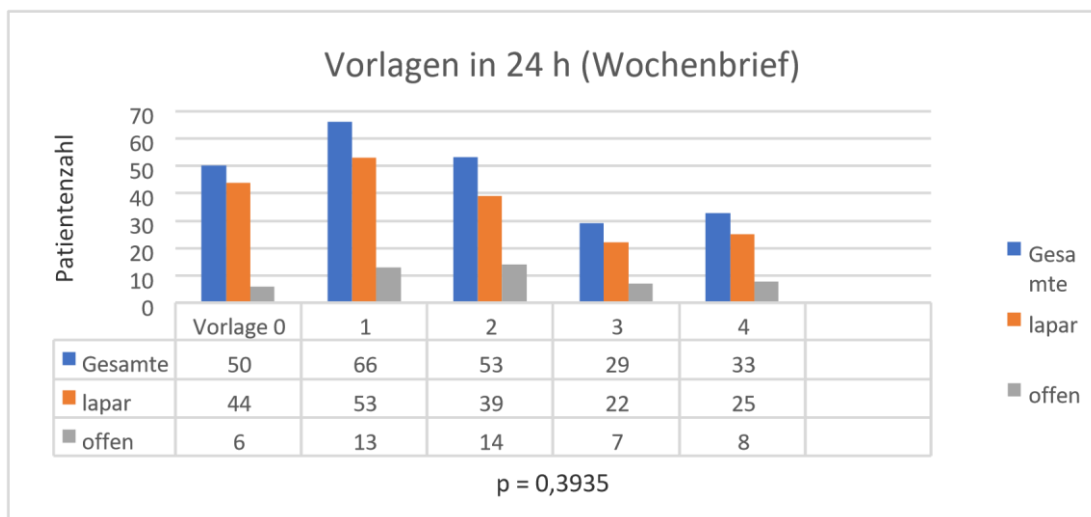


Abbildung 17: Angaben zum Gebrauch von Vorlagen der Karzinom-Patienten nach Prostatektomie. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

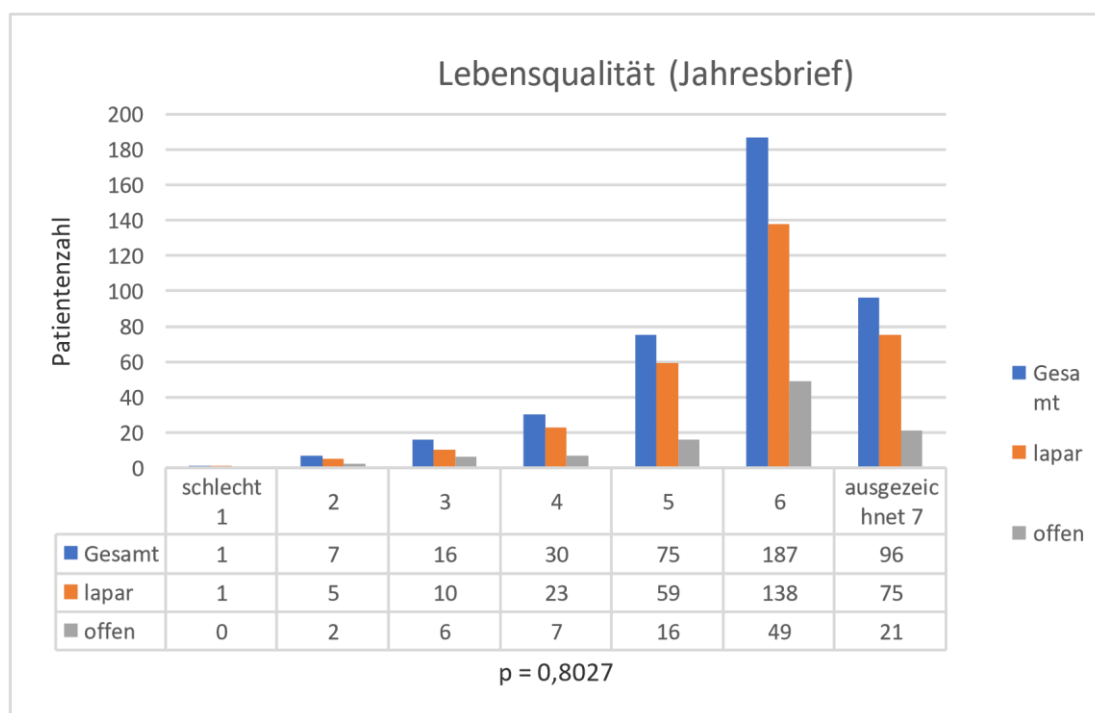


Abbildung 18: Angaben zur Lebensqualität der Karzinom-Patienten nach Prostatektomie (Analyse des Wochenbriefes). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Daten aus 3.3.

ERGEBNISSE

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		581 (100%)	431 (74%)	150 (26%)	
Nerverhalt bilateral	Median	378	279	99	0,40
Nerverhalt unilateral	Median	165	121	44	0,40
Kein Nerverhalt	Median	36	30	6	0,40
Stadium pT2	Median	409	304	105	0,65
Stadium pT3a	Median	114	87	27	0,65
Stadium pT3b	Median	56	39	17	0,65
Lymphknoten pNx	Median	271	201	70	0,96
Lymphknoten pN0	Median	284	212	72	0,96
Lymphknoten pN1	Median	25	18	7	0,96
Resektions-Rand R0	Median	478	355	123	1,0
Resektions-Rand R1	Median	101	75	26	1,0
Katheter (Tage)	Median	13	13	13	0,42
Gesundheits-Zustand 1	Median	29	26	3	0,38
Gesundheits-Zustand 4	Median	20	16	4	0,38
Gesundheits-Zustand 7	Median	1	1	0	0,38
Vorlagen 24h Keine	Median	50	44	6	0,39
Vorlagen 24h 2	Median	53	39	14	0,39
Vorlagen 24h 4	Median	33	25	8	0,39
Lebens-Qualität 1	Median	1	1	0	0,80
Lebens-Qualität 4	Median	30	23	7	0,80
Lebens-Qualität 7	Median	96	75	21	0,80

Gesamt = Gesamtkohorte. „Lapar = laparoskopische, „offen“ = offene LeistenhernienOperation.

3.4. Daten aus dem Jahresbrief

Analog zur Lebensqualität wurde auch der Gesundheitszustand nach Prostatektomie im Jahresbrief für jede Patientengruppe dargestellt, wobei Bewertungen von der Zahl 1 („schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) möglich waren. Am häufigsten wurde die Lebensqualität mit „6“ eingestuft (**Abbildung 19**), dies waren in der laparoskopischen Gruppe 32%, in der Gruppe der offenen Operation 31%. Die Bewertung des Gesundheitszustandes differierte nicht zwischen den Patientengruppen ($p=0,5408$).

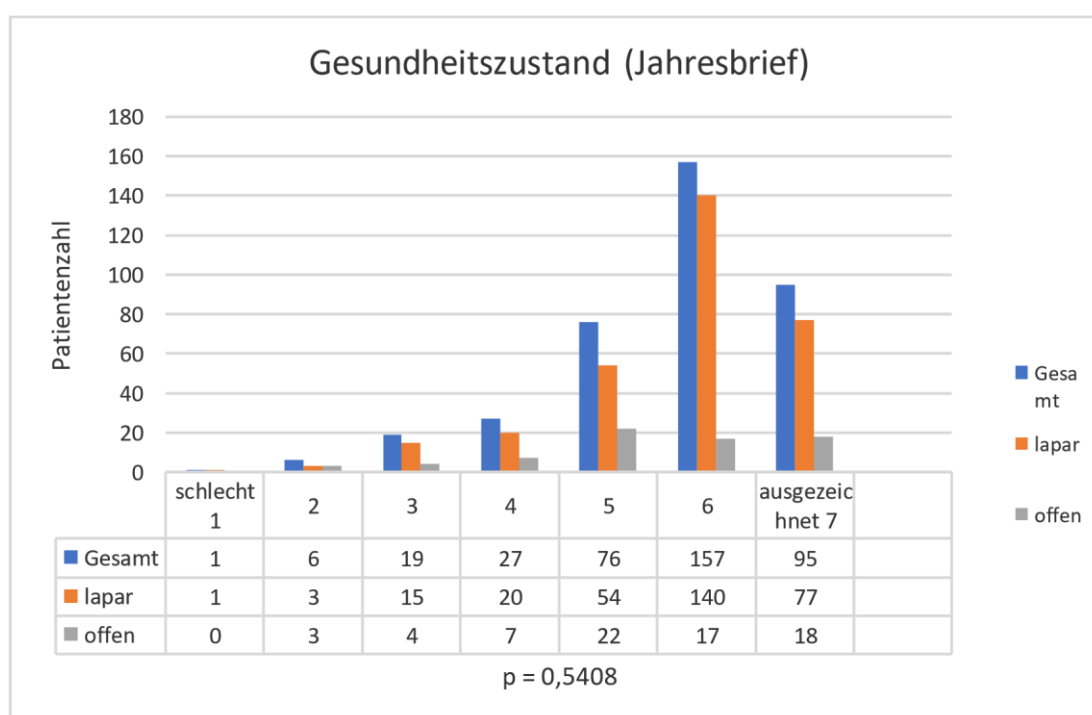


Abbildung 19: Angaben zum Gesundheitszustand der Karzinom-Patienten nach Prostatektomie (Analyse des Jahresbriefes). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Die Anzahl der Vorlagen, die die Patienten in 24 h verbrauchten, wurde anhand eines Fragebogens ebenfalls nach einem Jahr miteinander verglichen (Jahresbrief). Am häufigsten erfolgte in diesem Falle die Zuordnung „0 Vorlagen“. Es ergaben sich bezüglich der Verbrauchsangaben zwischen den Patienten mit Z.n. laparoskopischen versus offenen Leistenhernien-Operationen keine signifikanten Unterschiede (p-Wert:

0,4273) (Abbildung 20).

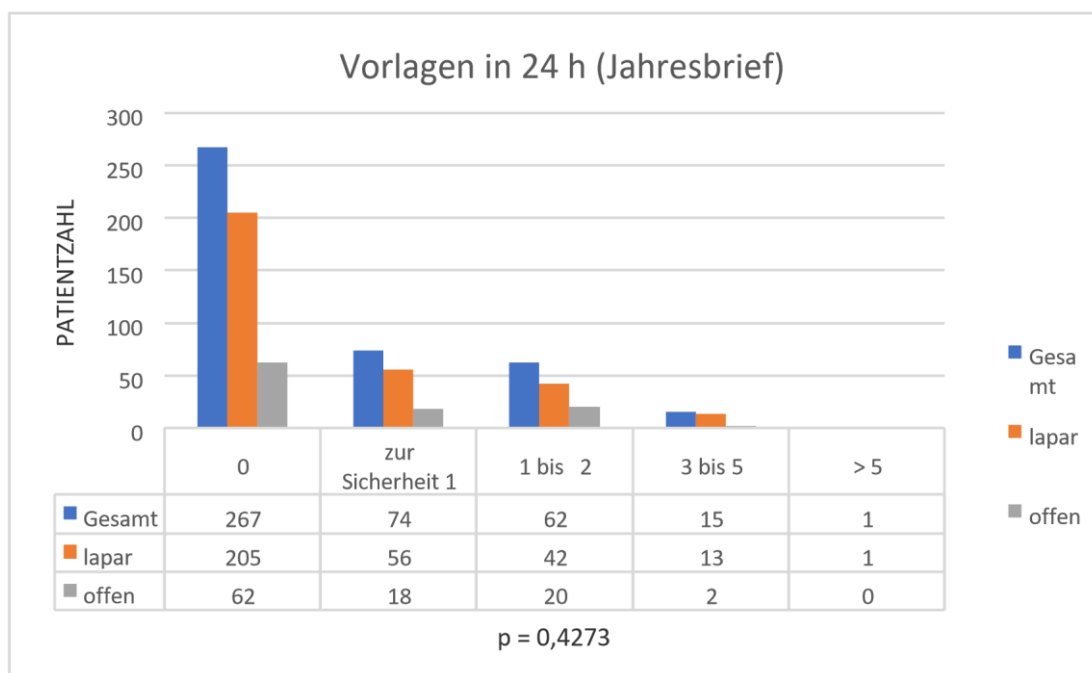


Abbildung 20: Angaben zum Gebrauch von Vorlagen der Karzinom-Patienten nach Prostatektomie. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Abschließend wurde Informationen zur sexuellen Gesundheit eingeholt. Dies geschah durch den Fragebogen „Internationaler Index der Erektile Funktion“ (IIEF) separat in der Gruppe der Patienten mit laparoskopischer versus offener Leistenhernien-Operation. Anhand des Jahresbriefes wurden dabei die präoperativen mit den postoperativen Daten (nach Prostatektomie) miteinander verglichen. Präoperativ errechnete sich der p-Wert zu 0,36, postoperativ zu 0,07 (**Abbildung 21**). Somit bestanden bezüglich der Angaben zwischen den Gruppen kein Unterschied.

Zusammenfassend lässt sich für diesen Teil der Studie (Patientenanalyse I) festhalten, dass nach erfolgter radikaler Prostatektomie zwischen der Patientengruppe nach vorheriger laparoskopischer und der Patientengruppe nach vorheriger offener Leistenhernien-Operation in Bezug auf prä-, intra- und postoperative Parameter kein signifikanter Unterschied besteht (**Tabelle 7**).

ERGEBNISSE

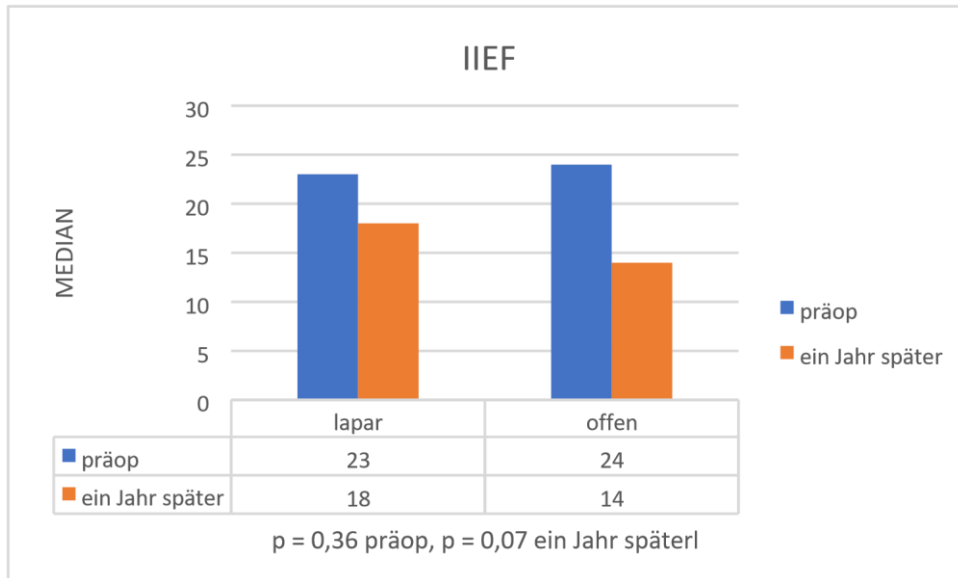


Abbildung 21: Angaben zur erektilen Funktion prä- und post-OP, separat dargestellt für die Patientengruppen. „lapar“ bezieht sich auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Daten aus 3.4.

ERGEBNISSE

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		581 (100%)	431 (74%)	150 (26%)	
Gesundheits-Zustand 1	Median	1	1	0	0,54
Gesundheits-Zustand 2	Median	6	3	3	0,54
Gesundheits-Zustand 3	Median	19	15	4	0,54
Gesundheits-Zustand 4	Median	27	20	7	0,54
Gesundheits-Zustand 5	Median	76	54	22	0,54
Gesundheits-Zustand 6	Median	157	14	47	0,54
Gesundheits-Zustand 7	Median	95	77	2	0,54
Vorlagen (24h) Keine	Median	267	205	62	0,43
Vorlagen (24h) 1	Median	74	56	18	0,43
Vorlagen (24h) 1-2	Median	62	42	20	0,43
Vorlagen (24h) 3-5	Median	15	13	2	0,43
Vorlagen (24h) > 5	Median	1	1	0	0,43
IIEF Prä-OP	Median		23	14	0,36
IIEF 1 Jahr	Median		18	14	0,07

*Gesamt = Gesamtkohorte, Lapar. = laparoskopische, Offen = offene Leistenhernien-Operation.
IIEF = Internationaler Index der Erektile Funktion.

3.5. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching) – Prä-OP-Daten

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 150 Patienten mit vorheriger Leistenhernien-Operation. 75 Patienten wurden laparoskopisch, 75 Patienten in offener Operation behandelt. Auszuwertende Parameter waren Alter, BMI, Prostatavolumen, Nerverhalt und Gesundheitszustand.

ERGEBNISSE

Der Median-Wert des Patientenalters unterschied sich mit je 67 Jahren in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (p-Wert: 0,83) (**Abbildung 22**).

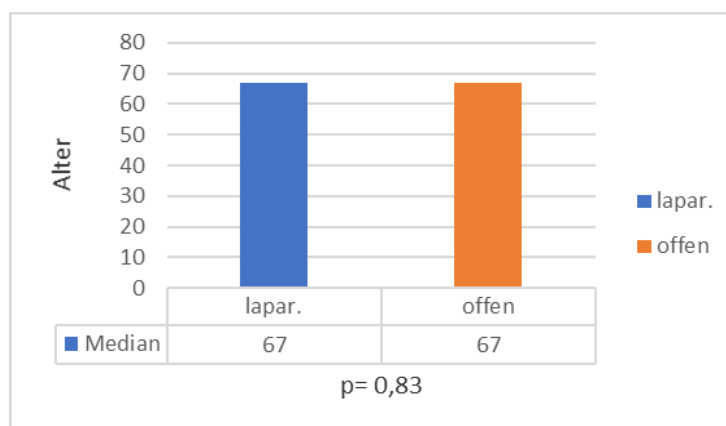


Abbildung 22: Altersverteilung der Patienten (Medianwerte). „lapar“ bezieht sich auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Der Medianwert des BMI der Patienten mit Prostatakarzinom betrug nach der PropensityScore-Matching Methode bei Z.n. laparoskopischen Leistenhernienoperationen 25,7 und bei Z.n. offener Leistenhernien-Operation 25,4. Der p-Wert betrug 0,79 (**Abbildung 23**). Die Daten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen laparoskopischen und offenen Leistenhernien-Operation.

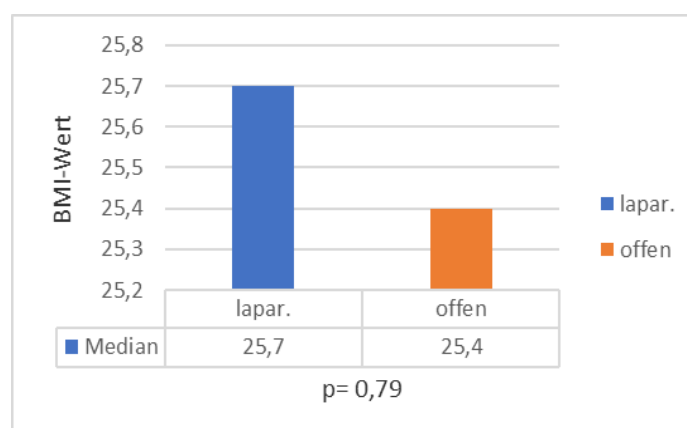


Abbildung 23: BMI-Werte der Patienten (Medianwerte). „lapar“ bezieht sich auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Das Prostatavolumen der Patienten vor Prostatektomie ergab einen Medianwert von 38,5 cm³ in der Laparoskopiegruppe und beim Z.n. offene Leistenhernien-Operation einen Wert von 39 cm³. Der p-Wert lag bei 0,29. Entsprechend lagen keine signifikanten

Gruppen-Differenzen vor (**Abbildung 24**). Eine Zusammenfassung der Daten findet sich in **Tabelle 8**.

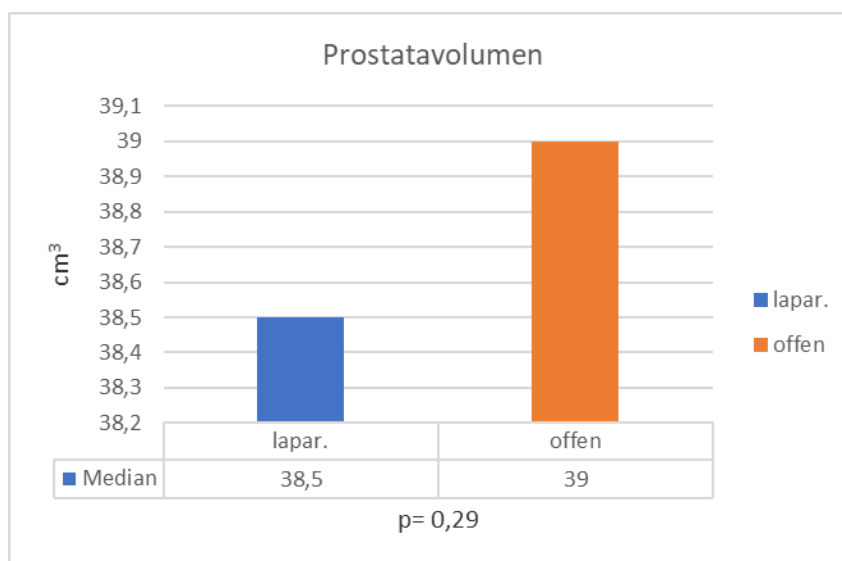


Abbildung 24: Prostatavolumen in cm³ (Medianwerte). „lapar“ bezieht sich auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Daten aus 3.5.

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		150 (100%)	75 (50%)	75 (50%)	
Alter (Jahre)	Median		67	67	0,83
BMI (kg/m ³)	Median		25,7	25,4	0,79
Prostata-Volumen (cm ³)	Median		38,5	39	0,29

*Gesamt = Gesamtkohorte, Lapar. = laparoskopische, Offen = offene Leistenhernien-Operation.

3.6. Patientenanalyse II (Propensity-Score-Matching) – Post-OP-Daten

In diesem Teil der Studie wurden die Daten der Patienten nach Prostatektomie evaluiert, dies separat für die Gruppe mit vorheriger laparoskopischer und der Gruppe mit offener Leistenhernien-Operation. Die Auswertung der Art des Nerverhalts (bilateral, unilateral

versus keine Nerverhaltende Operation) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,22) (**Abbildung 25**).

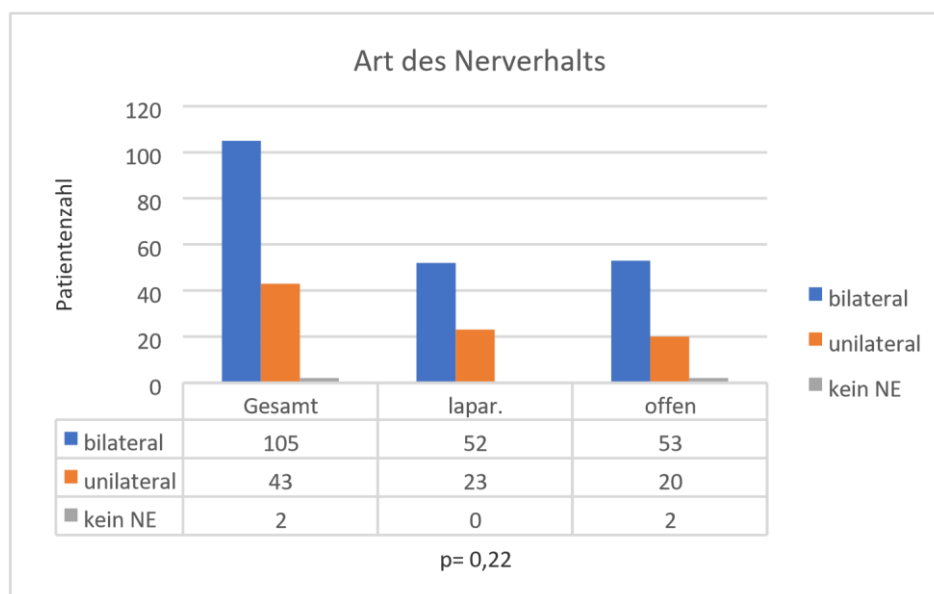


Abbildung 25: Angaben zur Art des Nerverhalts. Dargestellt sind jeweils die Medianwerte der Patientenzahl. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation. Kein NE = kein Nerverhalt

Der Gesundheitszustand der Patienten ein Jahr nach Prostatektomie (Jahresbrief) ist in **Abbildung 26** dargestellt. Die Bewertung geschah anhand einer Skala von 1 („schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“). Mit einem p-Wert von 0,69 zeigten die Daten keinen signifikanten Unterschied bei Z.n. laparoskopischer versus offener Leistenhernien-Operation.

Die Lebensqualität nach einem Jahr post-OP konnte anhand eines Fragebogens (Jahresbrief) den Zahlen 1 („schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) zugeordnet werden. Die Zuordnung zwischen beiden Studienkohorten war bei einem p-Wert von 1 identisch (**Abbildung 27**).

ERGEBNISSE

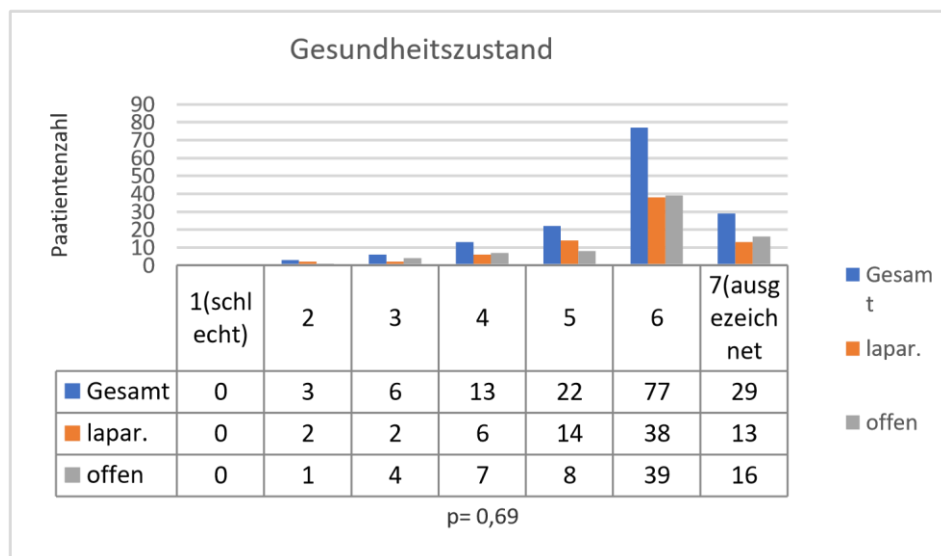


Abbildung 26: Angaben zum Gesundheitszustand der Karzinom-Patienten post-OP. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

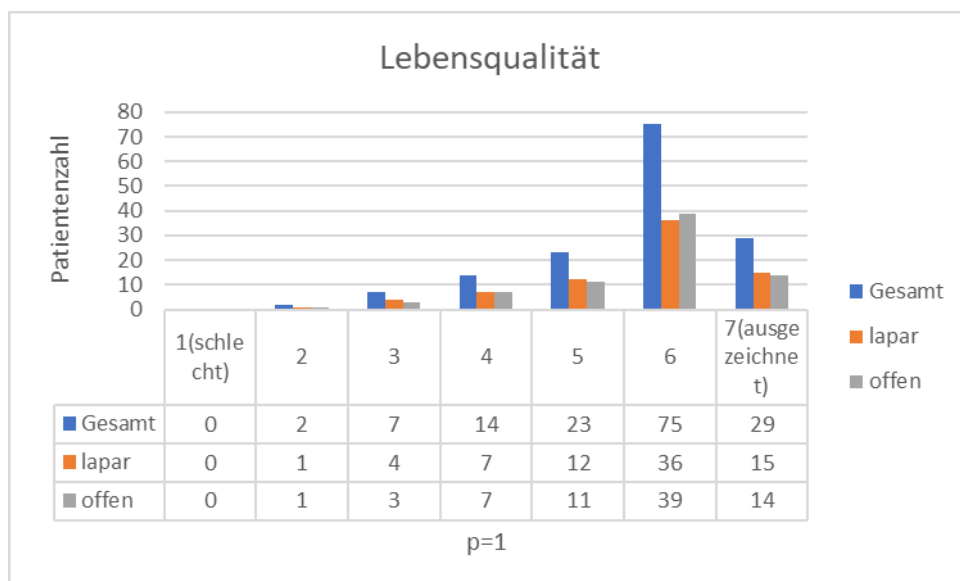


Abbildung 27: Angaben zur Lebensqualität der Patienten nach Prostatektomie (Analyse des Jahresbriefes). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Daten zur Anzahl der Vorlagen, die die Patienten in 24 h verbrauchten, wurden ebenfalls anhand eines Fragebogens nach einem Jahr einem Gruppenvergleich unterzogen. Am häufigsten wurde in beiden Gruppen darauf verwiesen, keine Vorlagen zu gebrauchen.

ERGEBNISSE

Insgesamt waren die Angaben zwischen den Gruppen identisch (p-Wert: 0,9) (**Abbildung 28**).

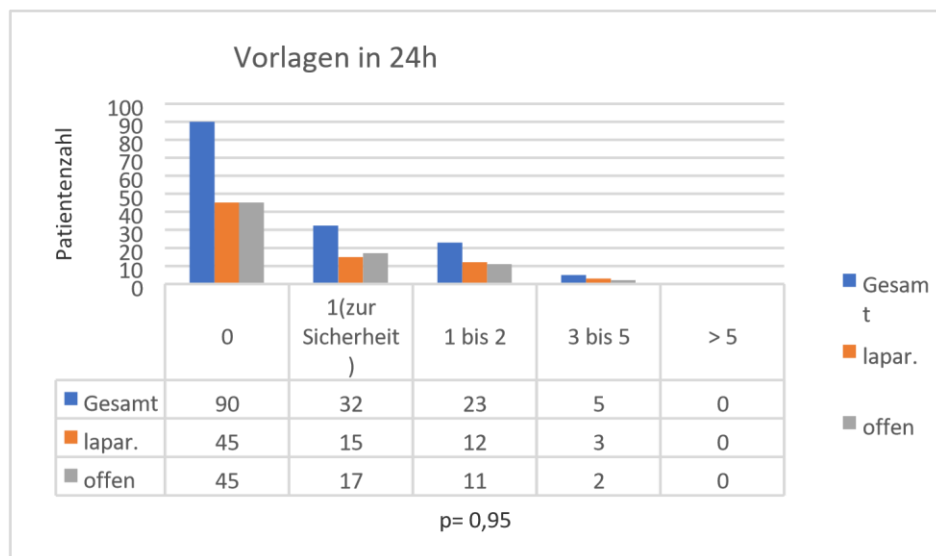


Abbildung 28: Angaben zum Gebrauch von Vorlagen pro 24 h. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „lapar.“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass auch mittels Propensity-Score-Matching-Analyse keine Unterschiede bezüglich prä- und post-operativen Komplikationen oder Wohlbefinden bestehen (siehe auch **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Zusammenfassung der Daten aus 3.6.

ERGEBNISSE

Variable		Gesamt*	Lapar.	Offen	p-Wert
n		150 (100%)	75 (50%)	75 (50%)	
Nerverhalt bilateral	Median	105	52	53	0,22
Nerverhalt unilateral	Median	43	23	20	0,22
Kein Nerverhalt	Median	2	0	2	0,22
Gesundheits-Zustand 1	Median	0	0	0	0,69
Gesundheits-Zustand 4	Median	13	6	7	0,69
Gesundheits-Zustand 7	Median	29	13	16	0,69
Lebens-Qualität 1	Median	0	0	0	1,0
Lebens-Qualität 4	Median	14	7	7	1,0
Lebens-Qualität 7	Median	29	15	14	1,0
Vorlagen (24h) Keine	Median	90	45	45	0,95
Vorlagen (24h) 1-2	Median	23	12	11	0,95
Vorlagen (24h) > 5	Median	0	0	0	0,95

*Gesamt = Gesamtkohorte, Lapar. = laparoskopische, Offen = offene Leistenhernien-Operation. Lebensqualität und Gesundheitszustand repräsentativ für Bewertung 1, 4 und 7. Vorlagen repräsentativ für „Keine“, 1-2 und > 5.

3.7. Patientenanalyse III (Korrelation zur Leistenhernien-Operation)

In diesem Teil der Studie wurden aus einem Datenset von insgesamt 8593 Patienten 682 Patienten mit Z.n. radikaler Prostatektomie gematcht. Davon erfolgte bei 341 Patienten zuvor eine

Leistenhernien-Operation, bei weiteren 341 Patienten wurde keine Leistenhernien-Operation durchgeführt (**Abbildung 29**).

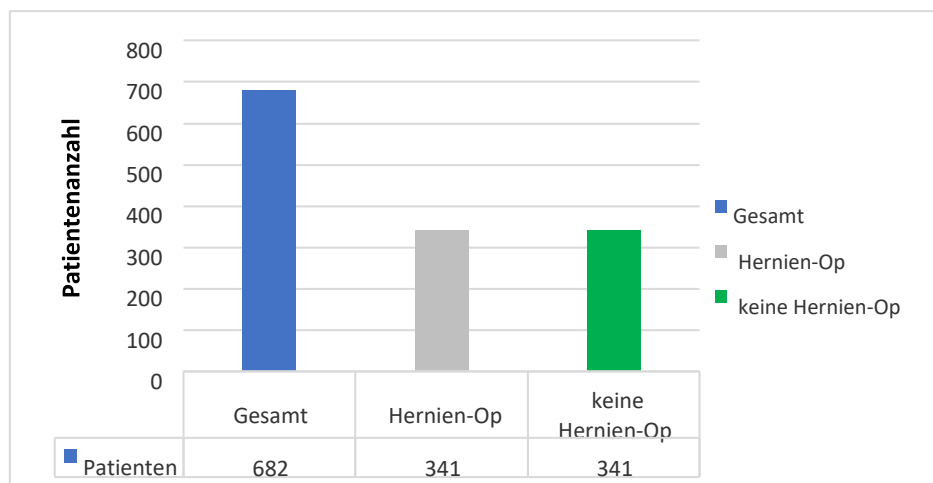


Abbildung 29: Angaben zur Aufteilung der Patienten in die Gruppe „vorherige Hernienoperation“ versus „keine vorherige Hernienoperation. „Gesamt“ bezieht sich auf die Patientenzahl der Gesamtkohorte.

3.8. Patientenanalyse III (präoperative Daten)

Das Alter der Patienten zur Zeit der radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom belief sich sowohl in der Gruppe der Patienten mit einer Leistenhernien-Operation als auch in der Gruppe ohne Leistenhernien-Operation im Median auf 66 Jahre. Im Gruppenvergleich ergab sich keine signifikante Differenz (p-Wert: 0,99) (**Abbildung 30**). zeigten diese Daten keinen signifikanten Unterschied bei Z.n. Leistenhernien- und ohne Leistenhernien-Operation.

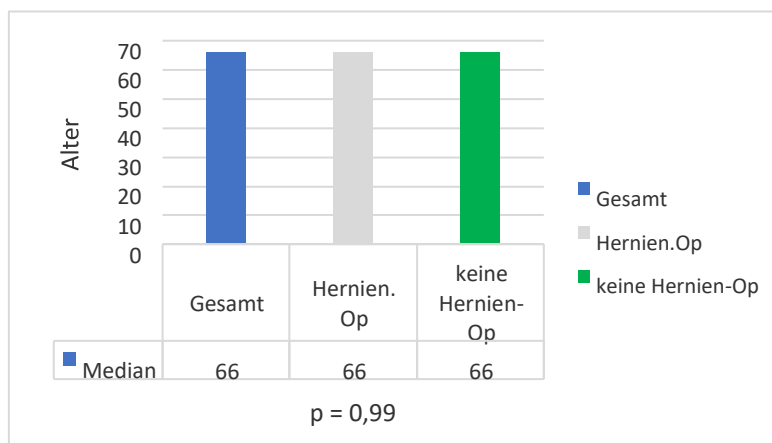


Abbildung 30: Altersverteilung der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

ERGEBNISSE

Der BMI-Medianwert lag in der Gesamtgruppe bei 25,5, in der Gruppe der Patienten mit Leistenhernien-Operation bei 25,6, in der Gruppe ohne Leistenhernien-Operation bei 25,5. Bei einem p-Wert von 0,88 lag keine signifikante Differenz zwischen den Kohorten vor (**Abbildung 31**).

Das Prostatavolumen der Patienten mit einem Prostatakarzinom errechnete sich zu 41 cm³ (mit Leistenhernien-Operation) bzw. zu 40,7cm³ (ohne Leistenhernien-Operation, jeweils Medianwert). Der p-Wert lag bei 0,61, entsprechend konnte auf Nicht-Signifikanz geschlossen werden (**Abbildung 32**).

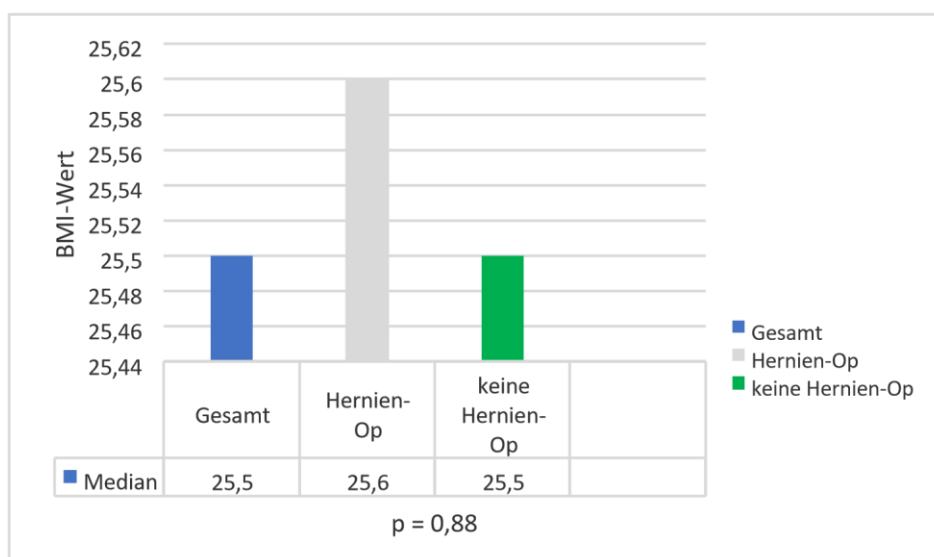


Abbildung 31: BMI-Werte der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

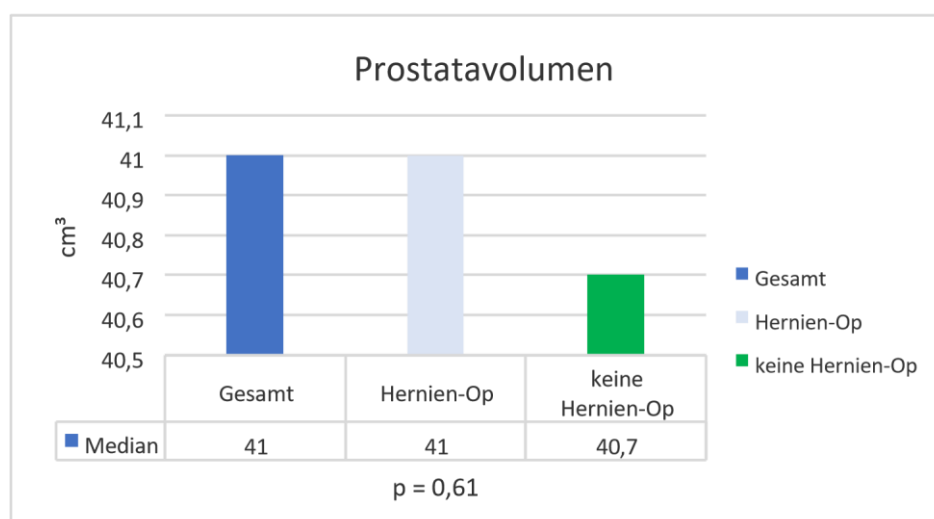


Abbildung 32: Prostatavolumen in cm³ (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

3.9. Patientenanalyse III (intra- und post-operative Daten)

Verglichen wurde zunächst die Art der radikalen Prostatektomie (bilaterale, unilaterale oder keine nerverhaltende Operation). Die Patientengruppen mit vorheriger Leistenhernien-Operation versus ohne Leistenhernien-Operation wurden entsprechend separat evaluiert. Die Anzahl von Patienten mit und ohne Nerverhalt variierte nicht zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,98) (**Abbildung 33**).

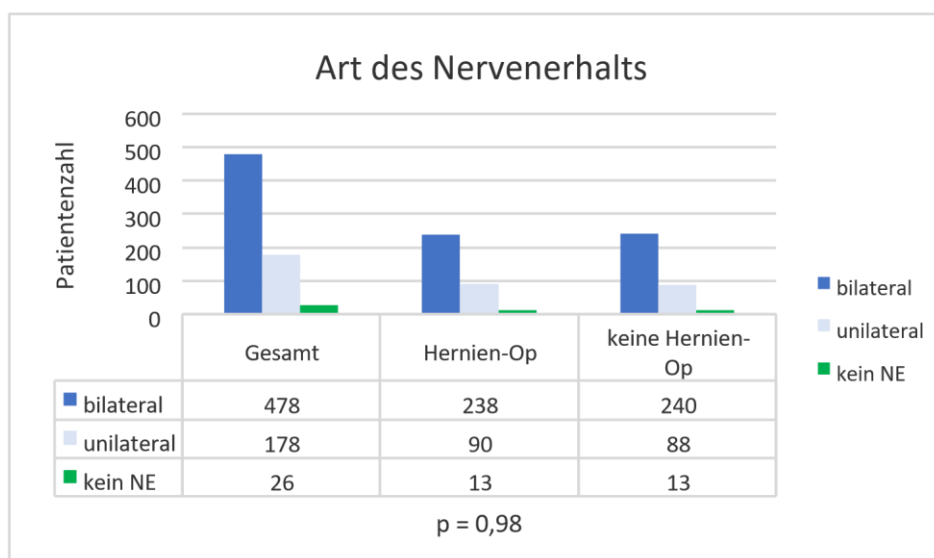


Abbildung 33: Angaben zur Art des Nerverhalts. „Gesamt“ bezieht sich auf die

Gesamtkohorte, „lapar“ auf die laparoskopische, „offen“ auf die Patienten mit offener Leistenhernien-Operation. Kein NE = kein Nerverhalt.

Analog zu den vorherigen Untersuchungen wurden nun Informationen beider Patientengruppen d. h. solcher mit bzw. ohne vorheriger Leistenhernien-Operation zum Gesundheitszustand, Lebensqualität und Verbrauch von Vorlagen eingeholt. Dies geschah anhand des Jahresbriefes. Der Gesundheitszustand wurde mit den Zahlen 1 („schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) bewertet. Am häufigsten wurde der Zustand „6“ angegeben. In der Gruppe mit vorheriger Leistenoperation waren dies 46%, in der Gruppe

ERGEBNISSE

ohne vorherige Leistenoperation 43% der Patienten. Bei einem p-Wert von 0,42 wurde insgesamt kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt (**Abbildung 34**).

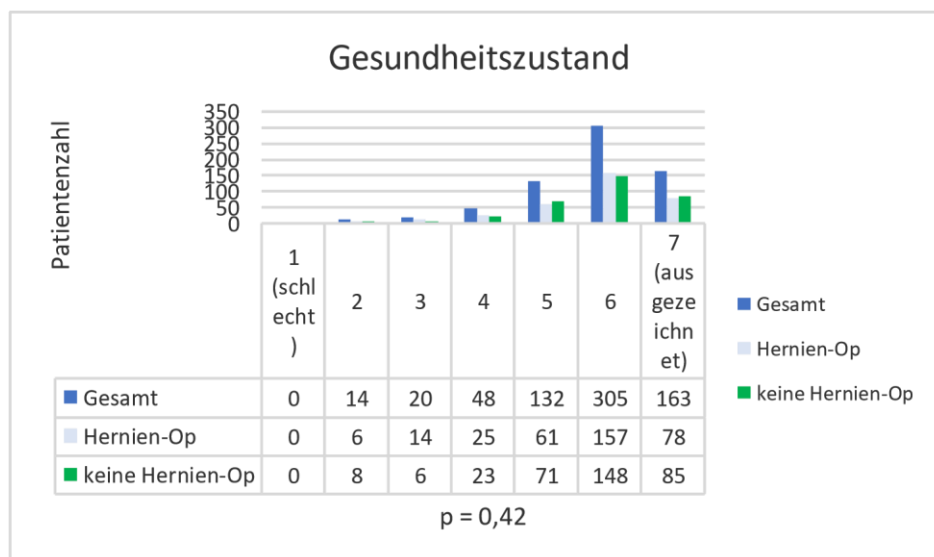


Abbildung 34: Angaben zum Gesundheitszustand der Karzinom-Patienten ein Jahr post-OP (Patienten mit vorheriger Leistenoperation versus ohne vorherige Leistenoperation). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „Hernien-OP“ auf die Gruppe mit vorheriger Leistenhernien-Operation, „keine Hernien-OP“ auf die Gruppe ohne vorherige Leistenhernien-Operation.

Angaben zur Lebensqualität, die ebenfalls auf einer Skala von „1“ bis „7“ einzuordnen waren, wurden nachfolgend ausgewertet. Interessanterweise ergab sich hier ein Trend zur schlechteren Bewertung durch die Patienten mit vorheriger Leistenhernien-Operation (pWert: 0,031; signifikant) (**Abbildung 35**).

Die Anzahl von gebrauchten Vorlagen pro 24h wurde nach einem Jahr erfragt. Hier zeigte sich im Gruppenvergleich (Patienten mit und ohne vorherige Leistenoperation) bei einem p-Wert von 0,052 ein Trend zu einem häufigeren Gebrauch, wenn vor Prostatektomie eine Leistenoperation stattfand. Die Differenz war jedoch nicht signifikant (**Abbildung 36**). In **Tabelle 10** sind die Ergebnisse zusammengefasst.

ERGEBNISSE

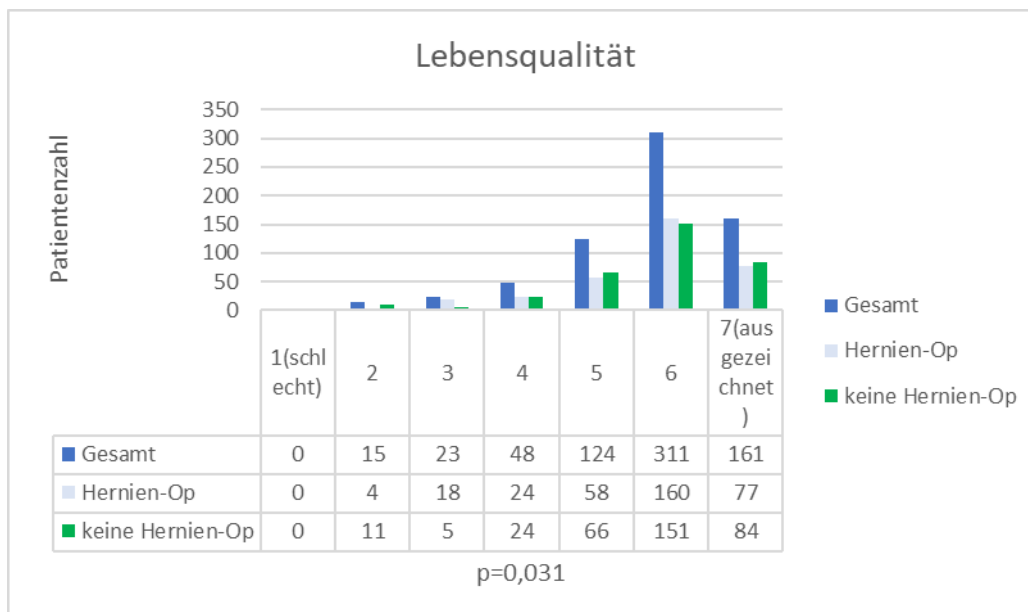


Abbildung 35: Angaben zur Lebensqualität der Patienten nach Prostatektomie (Analyse des Jahresbriefes). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „Hernien-OP“ auf die Gruppe mit vorheriger Leistenhernien-Operation, „keine Hernien-OP“ auf die Gruppe ohne vorherige Leistenhernien-Operation.

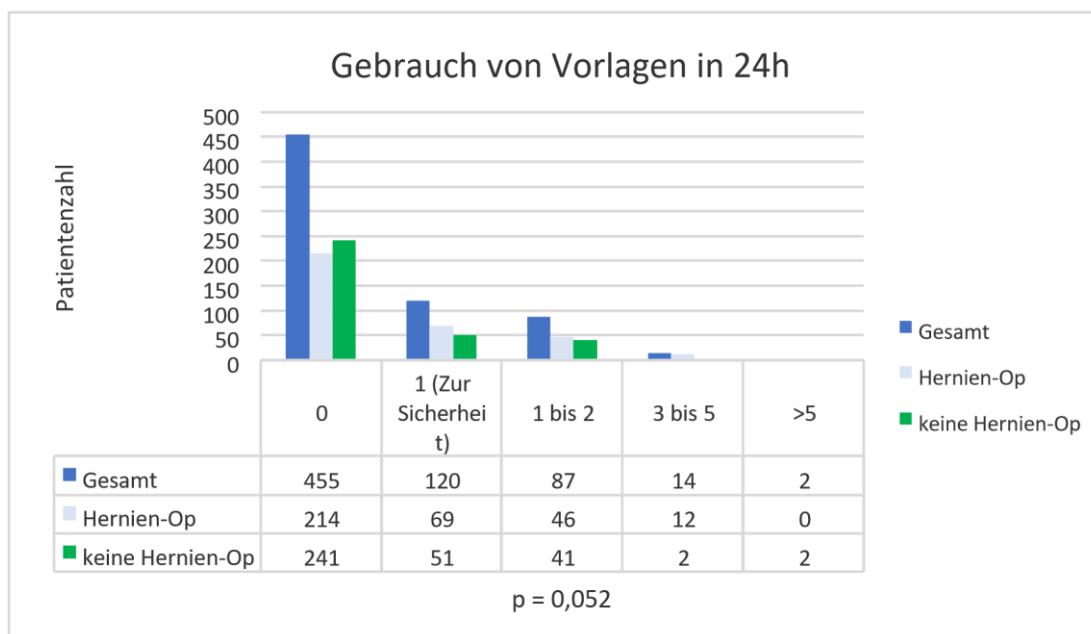


Abbildung 36: Angaben zum Verbrauch von Vorlagen pro 24 h, evaluiert anhand des Jahresbriefes (Patienten mit vorheriger Leistenoperation versus ohne vorherige Leistenoperation). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte, „Hernien-OP“ auf die Gruppe mit vorheriger Leistenhernien-Operation, „keine Hernien-OP“ auf die Gruppe ohne vorherige Leistenhernien-Operation.

ERGEBNISSE

Tabelle 10: Zusammenfassung der Daten aus 3.9.

ERGEBNISSE

Variable		Gesamt*	Hernien-OP	Keine Hernien-OP	p-Wert
n		682 (100%)	341 (50%)	341 (50%)	
Nerverhalt bilateral	Median	478	238	240	0,98
Nerverhalt unilateral	Median	178	90	88	0,98
Kein Nerverhalt	Median	26	13	13	0,98
Gesundheits-Zustand 1	Median	0	0	0	0,42
Gesundheits-Zustand 4	Median	48	25	23	0,42
Gesundheits-Zustand 7	Median	163	78	85	0,42
Lebens-Qualität 1	Median	0	0	0	0,03
Lebens-Qualität 4	Median	48	24	24	0,03
Lebens-Qualität 7	Median	161	77	84	0,03
Vorlagen (24h) Keine	Median	455	214	241	0,05
Vorlagen (24h) 1-2	Median	87	46	41	0,05
Vorlagen (24h) > 5	Median	2	0	2	0,05

*"Gesamt" bezieht sich auf die Gesamtkohorte. Lebensqualität und Gesundheitszustand repräsentativ für Bewertung 1, 4 und 7. Vorlagen repräsentativ für „Keine“, 1-2 und > 5.

3.10. Patientenanalyse IV (Propensity-Score-Matching) – Korrelation zur Leistenhernien-Operation

In diesem Teil der Studie wurden Unterlagen von 2603 prostatektomierten Patienten mit und ohne vorheriger Leistenhernien-Operation herausgesucht. Von diesen wurde nach der Methode "Propensity-Score-Matching"-Methode 156 Patienten gematchet. Davon waren

78 Patienten einer Hernien-OP unterzogen worden. Bei weiteren 78 Patienten war dies nicht der Fall. Ausgewertet wurden prä- und postoperative Daten.

3.11. Propensity-Score-Matching - Präoperative Daten

Der Median des Alters von den Patienten betrug 64 Jahre zur Zeit der Prostatektomie. Mit einem p-Wert von 0,75 zeigte sich zwischen den Gruppen (Z.n. Leistenhernien-Operation und ohne Leistenhernien-Operation kein signifikanter Unterschied (**Abbildung 37**).

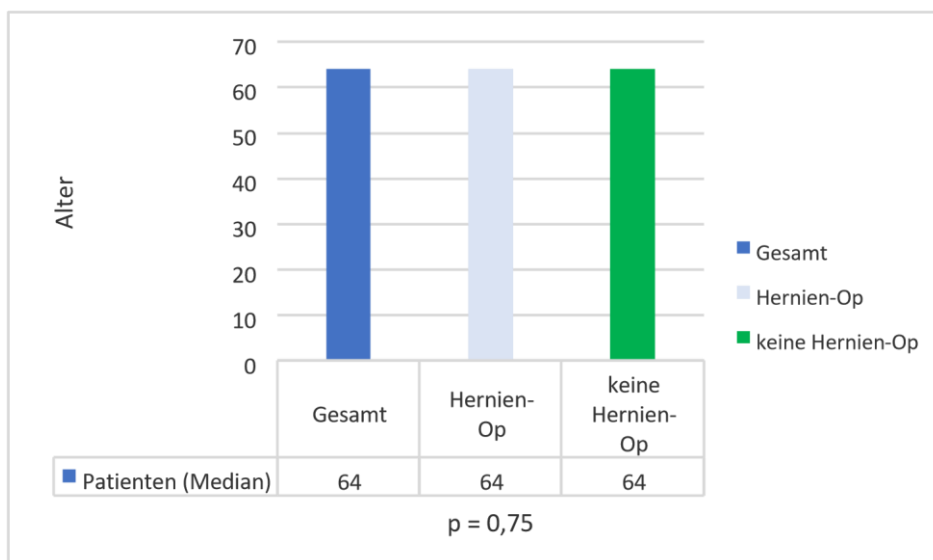


Abbildung 37: Altersverteilung der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

Der BMI lag im Median in der Studienkohorte mit Leistenhernien-Operationen bei 25,8, in der Kohorte ohne Hernien-Operation bei 26,2. Der p-Wert betrug 0,9, somit bestand keine signifikante Differenz (**Abbildung 38**).

ERGEBNISSE

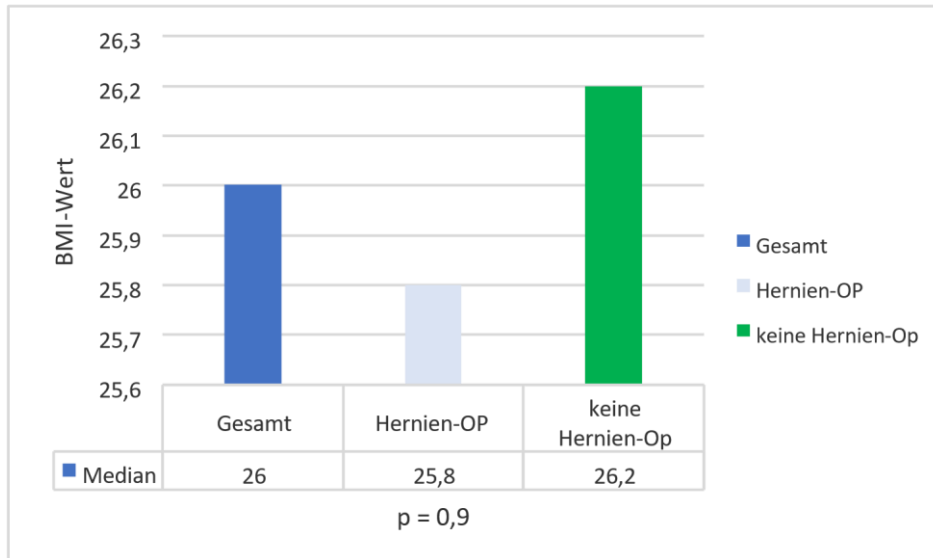


Abbildung 38: BMI-Werte der Patienten (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

Das Prostatavolumen betrug bei Z.n. Leistenhernien-Operation 38,0 cm³ (Median) und bei den Patienten ohne vorherige Leistenhernien-Operation im Median 38,7 cm³. Der pWert lag bei 0,81. Somit ergab sich aus den Daten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (**Abbildung 39**).

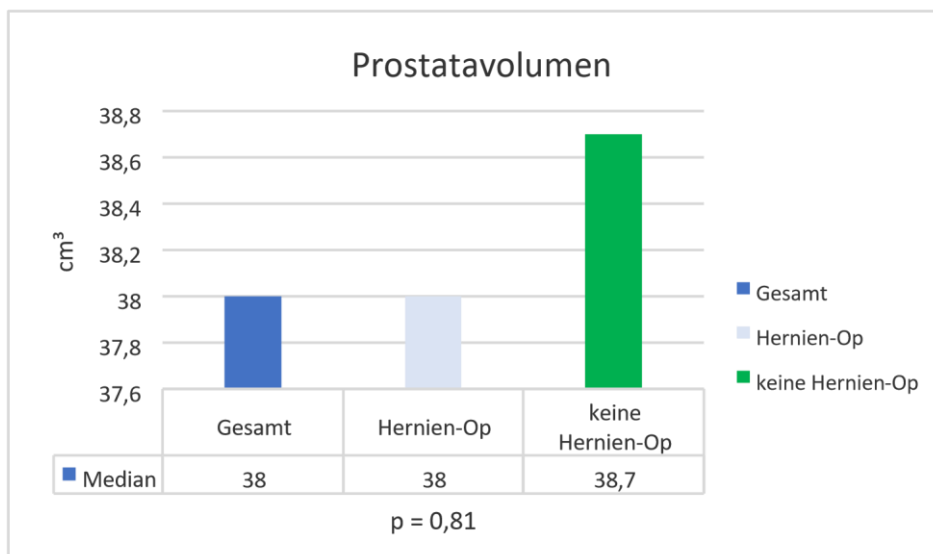


Abbildung 39: Prostatavolumen in cm³ (Medianwerte). „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

Der Median-Wert der erektilen Funktion bei Patienten mit Prostatakarzinom vor der Prostatektomie-Operation mit vorheriger Leistenhernien-Operation lag bei 23,5, während der Median-Wert bei Patienten ohne vorherigen Leistenhernien-Operation bei 24 lag. Der p-Wert von 0,88 verweist darauf, dass zwischen den Gruppen bezüglich des IIEF-Wertes kein Unterschied bestand (**Abbildung 40**).

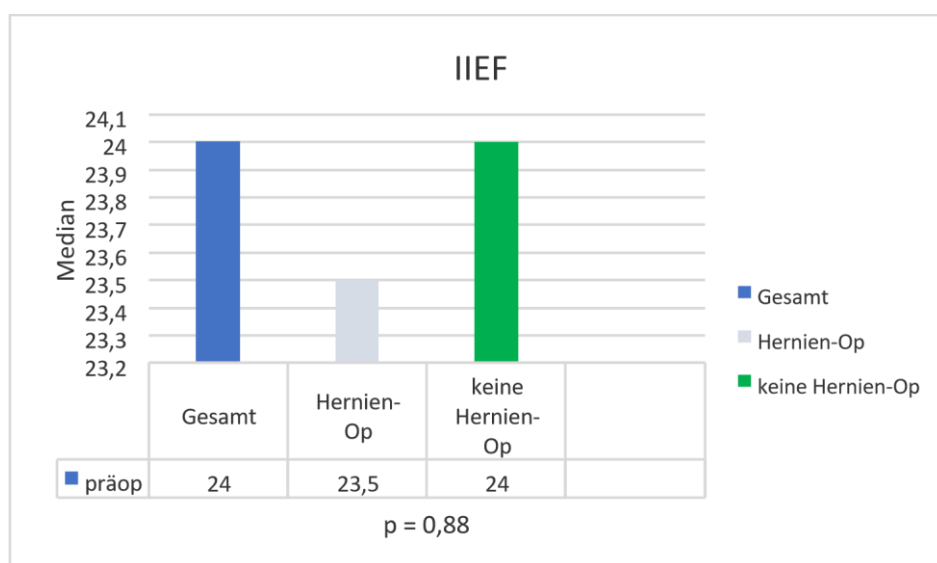


Abbildung 40: Angaben zur erektilen Funktion der Patienten, separat dargestellt für die Patientengruppen. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

3.12. Propensity-Score-Matching - Intra- und postoperative Daten

Die nachfolgende Abbildung (**Abbildung 41**) präsentiert Daten zur Art der Nerverhaltung. Gegenübergestellt wurden wiederum die Daten von Patienten mit einer radikalen Prostatektomie mit und ohne vorheriger Leistenhernien-Operation. Bei einem p-Wert von 0,42 differierte die Art des Nerverhalts nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

ERGEBNISSE

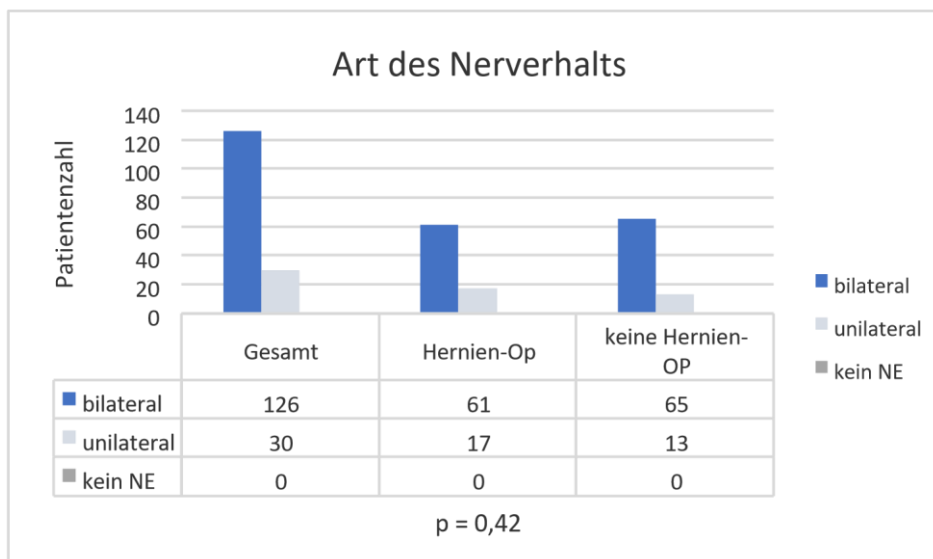


Abbildung 41: Angaben zur Art des Nerverhalts. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte. Kein NE = kein Nerverhalt.

Anhand des Jahresbriefes wurden die Daten in Bezug auf die erektile Funktion bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom mit und ohne vorheriger Leistenhernien-Operation analysiert. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,4) (**Abbildung 42**).

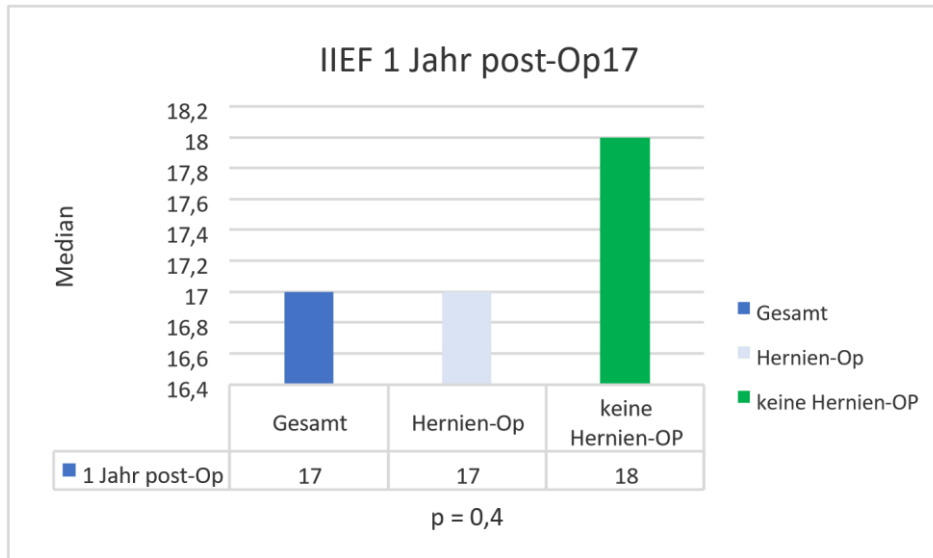


Abbildung 42: IIEF 1 Jahr nach Prostatektomie. „Gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

Zusammenfassend verdeutlichen die Daten, dass unter Anwendung der PropensityScoreMatching-Analyse in Bezug auf prä-, intra- und postoperative Messparameter zwischen Patienten mit vorheriger Leistenhernien-Operation und denjenigen ohne vorherige Leistenhernien-Operation kein Unterschied besteht (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Zusammenfassung der Daten aus 3.10. und 3.11.

Variable		Gesamt*	Hernien-OP	Keine Hernien-OP	p-Wert
n		156 (100%)	78 (50%)	78 (50%)	
Alter (Jahre)	Median	64	64	64	0,75
BMI (kg/m ³)	Median	26	25,8	26,2	0,79
Prostata-Volumen (cm ³)	Median	38	38	38,7	0,81
IIEF-Prä-OP	Median	24	23,5	24	0,88
IIEF 1 Jahr	Median	17	17	18	0,4
Nerverhalt bilateral	Median	126	61	65	0,42
Nerverhalt unilateral	Median	30	17	13	0,42
Kein Nerverhalt	Median	0	0	0	0,42

IIEF = Internationaler Index der Erektile Funktion.

3.13. Patientenanalyse V (Überleben)

In diesem Teil der Studie wurden das biochemische rezidivfreie-Überleben von 3917 Patienten (von insgesamt 18572 Patienten) nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom mit und ohne vorheriger Leistenhernien-Operation verglichen. Dabei wurden Parameter wie Operationsjahr, präoperativer PSA-Wert, Gleason-Score, pTStage, pN-Status, und Leistenhernie (ja/nein) in einer bestimmten Zeitverlauf herangezogen und in einer multivariaten Analyse untersucht.

Der Hazard-Ratio des präoperativen PSA zeigte mit einem Wert von 1 (CI 1-1; p= 0,13) keinen Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die biochemisch-rezidivfreie Überleben im untersuchten Zeitraum an.

Weiterhin wurden die Patientendaten in Bezug auf den „Gleason-Score“ in Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. In der ersten Gruppe wurde der Gleason-Score von 3+4 versus 3+3, in der zweiten Gruppe der Gleason-Score von 4+3 versus 3+3 und schließlich in der dritten Gruppe der Gleason-Score \geq 4+4 versus 3+3 miteinander verglichen. Es wurde in der ersten Gruppe ein Hazard-Ratio von 2,4 (CI 2,1-2,73; p= <0,01) in der zweiten Gruppe ein Hazard-Ratio von 5,4 (CI 4,56-6,21; p<0,01) und in der dritten Gruppe ein Hazard-Ratio von 6,2 (CI 5,23-7,29; <0,01) errechnet. Damit konnte

ERGEBNISSE

bei einem „Gleason-Score“ 3+4 versus 3+3 eine um ein 2,4-fach erhöhtes Risiko eines biochemischen Rezidivs in einem bestimmten Zeitraum aufgezeigt werden. Bei der zweiten Gruppe mit einem „Gleason-Score“ von 4+3 zeigte sich bereits bei einem Hazard-Quotient von 5,4 ein 5,4-fach erhöhtes Risiko, verglichen zur Gruppe mit einem Gleason-Score 3+3.

In der dritten Gruppe mit einem Gleason-Score von $\geq 4+4$ ergab sich ein Hazard-Ratio von 6,2 und damit sogar eine 6,2-fach erhöhtes Risiko eines biochemischen Rezidivs gegenüber eines Gleason-Score von 3+3.

Nachfolgend wurden die Patienten mit Prostatakarzinom in Bezug auf die pT-Stadien in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. In der ersten Gruppe wurden Patienten mit einem Stadium von pT3a versus pT2 und in der zweiten Gruppe Patienten mit einem Stadium höher oder gleich pT3b versus pT2 bezüglich der biochemisch-rezidiv freien Überlebenschance in einem bestimmten Zeitraum analysiert. Der Hazard-Ratio der ersten Gruppe mit pT3a versus pT2 hatte einen Wert von 2 (CI 1,86- 2,2; $p < 0,01$) und damit eine doppelt so schlechte Prognose in Bezug auf das biochemische-rezidivfreie Überleben in einem bestimmten Zeitraum als Patienten im Stadium pT2. In der zweiten Patientengruppe mit einem Stadium von \geq pT3b versus pT2 errechnete sich ein Hazard-Ratio von 3,2 (CI 2,88-3,53; $p < 0,01$) und somit eine 3,2-fach höheres Risiko in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv verglichen zu den Patienten mit einem pT2-Stadium.

Bei dem Lymphknotenstatusvergleich wurden 2 Gruppen von Patienten mit Prostatakarzinom miteinander verglichen. In der ersten Gruppe wurden Patienten mit der Klassifikation Nx versus N0 und in der zweiten Gruppe mit der Klassifikation N1 versus N0 ausgewertet. Die Patienten mit einem unbestimmten Lymphknotenstatus von Nx versus N0 hatten einen Hazard-Ratio von 0,7 (CI 0,67-0,81; $p < 0,01$). Eine Interpretation ist hier aber kaum möglich, da von einem Bias durch ungleiche Gruppen auszugehen ist. Es ist anzunehmen, dass sich in der Nx-Gruppe (keine Lymphadenektomie durchgeführt) auch Patienten mit positiven Lymphknoten befinden, die somit die Prognose der Gruppe „scheinbar“ schlechter erscheinen lassen. In der zweiten Patientengruppe mit einem Lymphknotenstatus N1 versus N0 lag der Hazard-Ratiobei 1,5 (CI 1,39-1,69; $p < 0,01$), damit ist das Risiko eines biochemischen Rezidivs für den Status N1 1,5-fach ungünstiger als für den Status N0.

Verglichen wurde zudem die biochemisch-rezidiv freie Überlebenschance in der Gruppe mit der Residualtumorzuordnung R1 und R0. Die Hazard-Ratio zeigte mit 1,4 (CI 1,341,55; $p < 0,01$), dass bei einem R1 eine 1,4-fach höheres Rezidivrisiko besteht als bei einem R0-Status.

Die abschließende Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens betraf solche prostatektomierte Patienten, die sich vorher einer Leistenhernien-Operation unterzogen hatten, verglichen zu solchen ohne Hernien-Operation. Die Hazard-Ratio ist 1,0 (CI 0,791,15; $p = 0,662$). Damit ist eine vorangegangene Hernien-Operation kein unabhängiger Risikofaktor für ein BCR. Von den genannten unabhängigen Variablen waren nur der präoperative PSA, der Gleason-Score, das pT-Stadium, der N-Status und der R-Status signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Sämtliche Daten sind in **Tabelle 12** zusammengefasst. Die grafische Darstellung der Überlebenskurven findet sich in **Abbildung 43**.

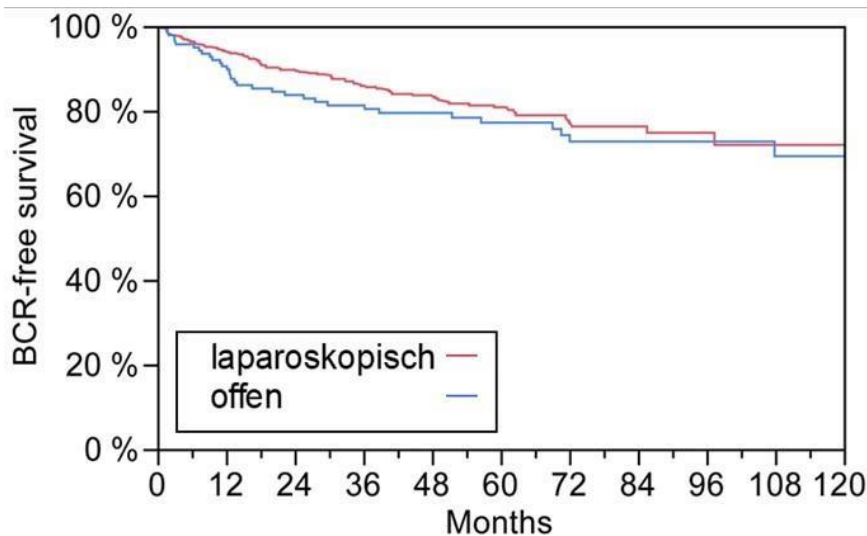


Abbildung 43: Darstellung des Rezidiv-freien Überlebens (offene Hernien-Operation versus laparoskopische Hernien-Operation).

ERGEBNISSE

Tabelle 12: Analyse zur biochemisch-rezidivfreien Überlebenschance der Tumorpatienten

Cox proportional Hazard model

n=18572, Fälle=3917

Parameter	Hazard-Quotient	CI, 95%	p Wert
Operationsjahre	1	1 - 1,01	0,13
Präop-PSA, ng/ml	1	1 – 1	<0.001
„Gleason-Score“			
3+4 vs 3+3	2,4	2,1 - 2,73	<0.001
4+3 vs 3+3	5,4	4,65 - 6,21	<0.001
≥4+4 vs 3+3	6,2	5,23 - 7,29	<0.001
pT- Stadien			
pT3a vs pT2	2	1,86 - 2,2	<0.001
≥pT3b vs. pT2	3,2	2,88 - 3,53	<0.001
pN-status			
Nx vs N0	0,7	0,67 - 0,81	<0.001
N1 vs N0	1,5	1,39 - 1,69	<0.001
Resektionsrand			
R1 vs R0	1,4	1,34 - 1,55	<0.001
Hernien			
Hernien, vs keine Hernien	1	0,79 - 1,15	0,6642

ERGEBNISSE

.

4. DISKUSSION

Der erste Teil der Studie beschäftigte sich mit möglichen Unterschieden in Bezug auf intra- und postoperativen Komplikationen nach laparoskopischer versus offener Leistenhernien-Operation bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, die mit einer radikaler Prostatektomie (RPE) behandelt worden sind. Insgesamt wurden Daten von insgesamt 2000 Patienten retrospektiv ausgewertet, die wegen eines Prostatakarzinoms in der Martini-Klinik von 1998-2011 operiert worden waren. Für die vergleichende Analyse wurden 581 Prostatakarzinom-Patienten identifiziert, wobei die vorherige Leistenhernien-Operationen bei 431 Patienten auf laparoskopischer, bei 150 Patienten nach der konventionellen Art durchgeführt worden war. Als wichtige Vergleichsparameter dienten präoperative Daten wie Patientenalter, BMI, Prostatavolumen, präoperativer PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason-Score, sowie perioperative Daten wie Resektionsrand und Art des Nerverhalts. Zusätzlich wurden Informationen zur Lebensqualität, zum Gesundheitszustand und zum Gebrauch von Vorlagen anhand von ausgefüllten Fragebögen (Quality of Life) eingeholt.

In unserer Analyse konnte bei keinem der evaluierten Messparameter ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

Bisher existieren in der Literatur noch relativ wenige Daten, die einen Zusammenhang zwischen einer früheren Hernienoperation und radikaler Prostatektomie untersucht haben. Bullen und Mitarbeiter verweisen allerdings in ihrer Meta-Analyse auf ein erhöhtes Auftreten von akuten und chronischen Schmerzen nach offener im Vergleich zur laparoskopischen Operation (Bullen et al., 2019). Das Ausmaß an Schmerzen wurde in der eigenen Studie nicht separat ermittelt. Allerdings zeigten sich in der eigenen Untersuchung keine Unterschiede bezüglich des Parameters „Lebensqualität“. Inwieweit sich hier eine Diskrepanz zur Studie von Bullen et al. ergibt, kann nicht eindeutig beantwortet werden, da der Parameter „Schmerz“ in unserer Studie nicht eigenständig untersucht wurde. Unabhängig davon empfehlen Weyhe et al. in ihrem Kommentar zu den Leitlinien der Behandlung einer primären unilateralen Leistenhernie allgemein wegen einer geringeren postoperativen und chronischen Schmerzinzidenz das laparoskopische

DISKUSSION

Verfahren (Weyhe et al., 2018). Zukünftige Studien sollten daher das Schmerzempfinden bei prostatektomierten Patienten im Zusammenhang mit einer zuvor durchgeführten Leistenoperation im Detail evaluieren. Daten hierzu sind bislang nicht veröffentlicht. Einer retrospektiven Evaluation von 5764 RPE-Patienten zufolge hat sich die laparoskopische Hernienoperation bei geringen intra- und postoperativen Komplikationen sowie niedriger Rezidivrate als sicher und effektiv erwiesen (Peitsch, 2019). Im Gegensatz zur eigenen Untersuchung wurden in der Studie von Peitsch allerdings Patienten eingebracht, die zunächst an der Prostata und erst anschließend an der Leiste operiert wurden. Seine Schlussfolgerungen sind somit nicht ohne weiteres auf die hier präsentierten Ergebnisse übertragbar. Zudem wurde unter Peitsch et al. kein Vergleich zur offenen Hernienoperation vorgenommen. Unter Berücksichtigung der eigenen Daten, die keinen signifikanten Unterschied zwischen laparoskopischer versus offene Leistenhernie-Operation bei Patienten mit Prostatakarzinom in Bezug auf intra- und postoperative Komplikationen und Gesundheitszustand belegen, ist anzunehmen, dass beide Techniken für den Patienten gleichermaßen sicher sind und negative Auswirkungen auf die Lebensqualität, hervorgerufen durch ein spezielles Operationsverfahren, nicht zu erwarten sind. Dies ist aber durch die eigene Studie nicht ausreichend belegbar.

Nach der Propensity-Score-matching Technik wurden zusätzlich retrospektiv die Daten von 150 Patienten ausgewertet, die zwischen 2005-2010 entweder offen (75 Patienten) oder laparoskopisch (75 Patienten) versorgt wurden. Die Auswerteparameter entsprachen denjenigen der oben aufgeführten Patientenkohorte, die im Zeitraum von 1998- 2011 operiert wurden.

Auch unter Anwendung dieser Methode ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Hernien-Operationsformen (laparoskopisch versus offen) bezüglich der prä-, peri- und postoperativen Variablen. Die Daten unterstützen somit die oben getroffene Aussage, dass zumindest in der Martini-Klinik die laparoskopische und offene Hernienoperation für Patienten nach RPE das gleiche Outcome haben.

Im Weiteren sollte in der Studie der Frage nachgegangen werden, ob die Inzidenz intra- oder postoperativer Komplikationen im Rahmen einer RPE möglicherweise mit der Art

DISKUSSION

der zuvor durchgeführten Hernien-Operation assoziiert ist. Zu diesem Zweck wurden Daten von über 8000 Patienten mit und ohne Leistenhernien-Operation, die sich zwischen den Jahren 2004 - 2010 einer RPE unterzogen hatten, retrospektiv ausgewertet. Nach Abgleich der relevanten Variablen (Alter der Patienten, BMI, Prostatavolumen und Art des Nerverhalts) wurden 682 Patienten identifiziert, bei denen die entsprechenden komplett Datensätze vorhanden waren. Von diesen wurden 341 Prostatakarzinompatienten an einer Leistenhernie operiert, während dies bei weiteren 341 Patienten mit ansonsten identischen Parametern nicht der Fall war. Zusätzlich zu den oben gelisteten Messdaten wurden auch hier die Jahresbriefe in Bezug auf Gesundheitszustand, Lebensqualität und Vorlagengebrauch herangezogen.

Die hier präsentierten Ergebnisse demonstrieren keinen statistischen Unterschied in Bezug auf intra- und postoperative Komplikationen bei Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne vorheriger Leistenhernien-Operation. Einzig allein bei der Auswertung der Lebensqualitätsdaten fiel der p-Wert mit 0,031 in die statistische Signifikanz. Die vorhandenen Daten lassen allerdings keine Theorie zu einer möglichen Begründung dieses Unterschieds zu und muss eventuell in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Inwieweit dies klinisch relevant ist, muss kritisch hinterfragt werden.

Die Datenlage in der Literatur ist insgesamt dazu nicht einheitlich. Katz et al. (2002) und Foley & Kirby (2003) berichten über intraoperative Komplikationen bei Patienten mit Z.n. Leistenhernien-Operation während der offenen RPE. In einem Fall musste die pelvine Lymphadenektomie und RPE abgebrochen werden, da das Einbringen eines Netzes im Rahmen einer vorherigen laparoskopischen Hernienoperation die Beckenwände und das Spatium retropubicum verändert hatte (Katz et al., 2002). In diesem Falle ist die laparoskopische Hernienoperation gar als relative Kontraindikation einer nachfolgenden RPE anzusehen (Katz et al., 2002). Cook et al. (2003) verweisen auf die (seltene) Möglichkeit einer heftigen fibrotischen Reaktion, ausgelöst durch die Netzimplantation, welche die Darstellung der endopelvinen Faszie während der Prostatektomie zu erschweren vermag (Cook et al., 2003). Einen ähnlichen Fallbericht legten Cooperberg und Mitarbeiter vor (2004). 6 Monate vor RPE hatte sich ein Patient einer laparoskopischen Hernienoperation unterzogen. Das Netz war derart fest an Blase, Prostata und Beckenwand adhärent, dass der Prostatatumor nicht komplett entfernt und

DISKUSSION

die Operation abgebrochen werden musste. Im Rahmen einer Meta-Analyse kommen Picozzi et al. (2015) zum Schluss, dass eine vorherige laparoskopische Leistenoperation eine spätere RPE verkomplizieren kann und benennen insbesondere die perioperativen Parameter, Blutungen, Katheterzeit und Ausmaß der Lymphadenektomie, die negativ beeinflusst werden können. Derartige Risiken scheinen, der Literatur zufolge, bei einer laparoskopischen RPE nicht in gleiches Ausmaß zu bestehen (Picozzi et al., 2015). Die Autoren verweisen dennoch auf eine durch das Netz bedingte Blasenperforation in einem und Probleme bei der Dissektion des Spatium retropubicum in vier von 24 Fällen.

Im Gegensatz zu den oben zitierten Studien konnten in anderen Arbeiten keine vermehrten intraoperativen Komplikationen festgestellt werden. Saint-Elie & Marshall zufolge ist die RPE nach vorheriger laparoskopischer Leistenhernien-Operation nur mit minimalen Risiken verbunden (Saint-Elie & Marshall, 2010). Analog zeigen von Brown und Dahl (2004) vorgelegte Daten die erfolgreiche laparoskopische RPE an zwei Patienten, die Jahre zuvor an den Leistenhernien operiert wurden. Ein ähnlicher positiver Bericht ist von Joseph und Kollegen (2005) vorgelegt worden.

Stolzenburg und Kollegen verglichen die Ergebnisse von Patienten nach endoskopischer extraperitonealer radikaler Prostatektomie (EERP), die zuvor an einer Leistenhernie operiert worden waren. Die Hernienoperation erfolgte ausschließlich laparoskopisch mittels TAPP oder TEP, jeweils unter Einbringung eines Netzes. Zwar wurden sowohl in der TAPP- als auch TEP-Gruppe teilweise kleine Blasenschädigungen festgestellt, die aber intraoperativ ohne weitere Komplikationen behoben werden konnten. Insgesamt kamen die Autoren zum Schluss, dass eine EERP nach vorheriger laparoskopischer Hernienoperation sicher und mit einem guten Ergebnis durchgeführt werden kann (Stolzenburg et al., 2005).

Nachfolgende Analysen unter Anwendung der gleichen Vorgehensweise bestätigten die Aussage. Perioperative Daten, pathologische Befunde, Komplikationsraten, Daten zur sexuellen Potenz, zur Kontinenz sowie zum PSA-Spiegel wurden durch die vorherige Leistenoperation nicht beeinflusst (Do et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Vijan et al. bei ihrem Patientenkollektiv (TAPP mit nachfolgender offener RPE). Die Autoren schlussfolgern, dass eine vorherige laparoskopische Leistenhernien-Operation

DISKUSSION

keine erhöhte Morbidität oder Mortalität der nachfolgend radikalen Prostatektomie nach sich zog. Obwohl einige operative Schwierigkeiten bei der offenen radikalen Prostatektomie auftraten, war die Behandlung sicher und ohne Komplikationen durchführbar (Vijan et al., 2008). Auch in den Studien von Do et al. wurde herausgefunden, dass sich eine vorherige laparoskopische Leistenhernien-Operation nicht negativ auf eine darauffolgende RPE auswirkt (Do et al., 2011). Nicht zuletzt ist auf die Resultate von Haifler et al. hinzuweisen, demnach sich kein Zusammenhang zwischen einer laparoskopischen Leistenhernien-Operation und RPE-bedingten intra- und postoperativen Komplikationen ergab (Haifler et al., 2012).

Dennoch weisen andere Berichte auch auf Differenzen zwischen den verglichenen Studienkohorten hin. Diese betreffen zum einen die Operationsdauer der Prostatektomie, die bei Patienten mit vorheriger laparoskopischen Hernien Operation eine längere Zeit in Anspruch nimmt, verglichen zu Patienten ohne vorheriger Hernien-Operation (AlShareef et al., 2015). Zum anderen sind Probleme bei der pelvinen Lymphknotendissektion dokumentiert. Bei der Hernien-Gruppe ist hier die Gefahr von Blasenverletzungen und/oder schwerwiegender Narbenbildung im Becken gegeben (Saint-Elie & Marshall, 2010). Spernat geht gar davon aus, dass eine Lymphknotendissektion im Rahmen einer RPE bei 50% der Patienten mit vorheriger Leistenoperation nicht durchgeführt werden kann (Spernat et al., 2014).

Die hier zitierten Publikationen erlauben die Schlussfolgerung, dass ein laparoskopischer Eingriff an der Leiste für eine nachfolgende RPE prinzipiell nicht kontraindiziert ist. Diese Einschätzung kann nicht unbedingt auf eine offene Hernienoperation übertragen werden, da sie in den meisten Studien nicht untersucht worden ist. Somit ist ein Vergleich mit den eigenen Resultaten nur eingeschränkt möglich, die keine Unterschiede auf das Outcome zwischen einer offenen und einer laparoskopischen Leistenoperation festgestellt hat. Interessant ist diesbezüglich ein Bericht von Hocaoglu und Mitarbeitern. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Auswirkungen einer offenen versus laparoskopischen Hernienoperation auf eine nachfolgend ausgeführte offene radikale retropubische Prostatektomie. Die Parameter „perioperativer Blutverlust“, „Operationszeit“,

DISKUSSION

„Inkontinenz“ und „Potenz“ waren zwischen den Patientengruppen vergleichbar. Allerdings konnte die pelvine Lymphknotendissektion häufiger durchgeführt werden, wenn die Patienten sich zuvor einer offenen Leistenhernien-Operation unterzogen hatten, verglichen zur Vergleichsgruppe, bei der der Hernieneingriff laparoskopisch erfolgte (88% versus 47%; Hocaoglu et al., 2010). In einer ähnlich verfassten Studie wurde ein höherer postoperativer Verbrauch an Schmerzmitteln in der laparoskopischen Gruppe festgestellt. Die Autoren folgerten, dass dieser Umstand möglicherweise zu einer höheren postoperativen Morbidität nach RPE beitragen kann (Erdogru et al., 2005).

Die eigenen Daten belegen keinen Unterschied in Bezug auf intra- und postoperative Komplikationen bei den Prostatakarzinompatienten mit versus ohne vorherige Leistenhernien-Operation. Zu beachten sind aber die Lebensqualitätsdaten, die in der untersuchten Herniengruppe schlechter ausfielen. Zur genaueren Analyse sind hier Langzeitstudien erforderlich. Möglicherweise bestehen auch Abhängigkeiten zu anderen Parametern, die in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden und die es weiter zu evaluieren gilt.

Vertiefend wurden nach der Propensity-Score-Matching-Methode die klinischen Unterlagen von 2063 Patienten, die zwischen den Jahren 2004-2010 stationär wegen eines Prostatakarzinoms in der Martini-Klinik in Behandlung waren, herausgesucht. Davon verblieben 156 Patienten, 78 mit vorheriger Leistenhernien-Operation und 78 Patienten ohne vorheriger Leistenhernien-Operation, deren Daten ansonsten in Bezug auf die oben genannten Parameter vergleichbar waren. Es ergaben sich jedoch auch hier keine relevanten Unterschiede zwischen der Hernien-Gruppe und der Nicht-Hernien-Gruppe. Die Aussage beinhaltet dabei auch den Vergleich zwischen der laparoskopischen und offenen Leistenhernien-Versorgung. Allerdings lag im Rahmen dieser Analyse kein Jahresbrief vor, so dass ein Abgleich mit dem Gesundheitszustand, Lebensqualität und Inkontinenz nicht vorgenommen werden konnte.

Im abschließenden Teil der Studie wurden 3917 von insgesamt 18572 Patienten identifiziert, bei denen das biochemische, rezidivfreie-Überleben nach RPE mit versus ohne vorherigen Leistenhernien-Operation, überprüft werden sollte. Eingebunden waren die Variablen „Operationsjahr“, „präoperativer PSA-Wert“, „Gleason-Score“, „pT-

DISKUSSION

Stage“ und „pN-Status“, die jeweils mit der Zeitspanne korreliert wurden. Zwischen dem Operationsjahr und dem rezidivfreien Überleben ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Relevanz des präoperativen PSA-Werte war in der multivariaten Berechnung eher von untergeordneter Relevanz. Dagegen konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Gleason-Score und der Überlebensrate in einem bestimmten Zeitraum gezeigt werden. Übereinstimmend war auch die biochemische, rezidivfreie Überlebensrate bei Patienten mit vorliegenden hohem pT-Stadium gegenüber denjenigen mit einem niedrigen pT-Stadium signifikant vermindert. Bei Prostatakarzinom Patienten mit Lymphknotenmetastasen war der Hazard-Ratio-Wert, verglichen zu Patienten ohne Lymphknotenbefall ebenfalls erhöht (HR-Wert von 1,5), was auf eine Verschlechterung der Überlebensrate in dem untersuchten Zeitraum hinweist.

Die errechneten Ergebnisse weisen auf die allgemein bekannte Assoziation zwischen Gleason-Score und Tumorstadium auf die Überlebensrate der Prostatakarzinompatienten hin. Dies geht konform mit der aktuellen Literatur. In einer Studie von Han M et al. wurde an 2404 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom bei Z.n. RPE eine Langzeituntersuchung vorgenommen. Bei 17% der Patienten stellte sich ein Rezidiv ein. Anhand der Datenlage gehen die Autoren von einem Zusammenhang zwischen klinischem Stadium, Gleason-Score, präoperativem PSA-Spiegel und pathologischem Stadium und der postoperativen Rezidiv- und Mortalitätsrate aus (Han et al., 2001). Gemäß Freedland sowie Teeter und Mitarbeitern stellen die PSA-Verdoppelungszeit und der Gleason-Score die relevanten Prognoseparameter für Prostatakarzinompatienten nach erfolgter RPE dar (Teeter et al., 2018; Freedland et al., 2005). Zwar wirkte sich in der eigenen Untersuchung der präoperative PSA-Wert multivariat nur wenig auf das rezidivfreie Überleben aus. Dies ist wahrscheinlich durch die Selektion der Patienten zur Operation erklärbar, da der mediane PSA-Wert insgesamt gering ist. Die multivariate Betrachtung ergab aber einen signifikante Zusammenhang mit dem Gleason-Score. Auch das pT-Stadium, der positive Absetzungsrand und der Lymphknotenstatus erwiesen sich als signifikante prognostische Faktoren für das biochemische rezidivfreie Überleben.

Zu beachten bleibt, dass die hier zitierte und diskutierte Datenlage sich auf postoperative

DISKUSSION

Prostatatumorpatienten im Allgemeinen bezieht. Eine vorrangigere Leistenhernienoperation wurde in der zitierten Literatur nicht berücksichtigt. Bei der vorliegenden retrospektiven Untersuchung einer Studiengruppe ohne Leistenhernien-Operation versus mit Leistenhernien-Operation, die das biochemische, rezidivfreie Überleben analysiert hat, konnten keine diesbezüglichen Unterschiede festgestellt werden. Es lässt sich daraus ableiten, dass eine vorherige Leistenhernien-Operation, unabhängig von der eingesetzten Technik, sich nicht auf das biochemische Rezidiv von Patienten nach RPE auswirkt. Tatsächlich belegen die hier vorgestellten Daten, in denen gegenüber der vorhandenen Literatur erstmalig auch onkologische Verlaufparameter der Patienten bewertet wurden (Integration des biochemischen, rezidivfreien Überleben), dass eine Hernien-Operation nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv anzusehen ist. Allerdings ist ein längeres Follow-up notwendig, um die Frage beantworten zu können, ob sich diese Daten auch auf „härtere“ Endpunkte wie das Metastasen-freie Überleben, prostataspezifische Überleben und das Gesamtüberleben übertragen lassen.

Anzumerken ist, dass die Ergebnisse dieser Studie sich nur auf Daten, die in der Martini-Klinik erhoben wurden, beziehen. Es handelt sich somit um eine unizentrische, retrospektive Untersuchung, die somit nicht generalisiert werden kann. Anzuregen sind weitere Untersuchungen, die Daten prospektiv und multizentrisch erfassen. Weiterhin sollte man in weiteren Untersuchungen die Frage einbeziehen, inwieweit der zeitliche Abstand zwischen Hernien-Operation und RPE einen möglichen Einfluss auf intra- und postoperative Komplikationen hat. Dennoch lässt die vorliegende Studie, trotz des retrospektiven Charakters, aufgrund der großen Patientenzahl darauf schließen, dass Patienten, die sich einer RPE nach vorangegangener Hernienoperation, unterziehen, einen nicht signifikant unterschiedlichen intra- und postoperativen Verlauf gegenüber Patienten ohne vorangegangener Hernienoperation haben. Dies gilt auch für das onkologische Outcome, gemessen am Parameter „biochemisches Rezidiv“.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Beckenbereich ist nach einer Operationen Leistenhernienoperation sowie einer nachfolgenden Prostataoperation die Frage zu stellen, inwieweit eine radikale Prostatektomie (RPE) bei Prostatakarzinom zu vermehrten intra- und postoperativen Komplikationen und eventuell sogar zu einer schlechteren onkologischen Prognose führt, wenn die Patienten zuvor an der Leiste chirurgisch behandelt wurden. Die Fragestellung ist für die Prognose und Aufklärung der Tumorpatienten relevant.

Die vorliegende retrospektive Studie befasste sich mit den Fragestellungen, ob sich eine vorherige Leistenhernien-Operation negativ auf eine zeitlich nachfolgende RPE auswirkt. Diesbezüglich wurden die Daten von Patienten mit offener versus laparoskopischer Hernien-Operation ausgewertet und mit dem intra- und postoperativen Verlauf nach RPE korreliert. Evaluiert wurden A) Patienten mit vorheriger offener Leistenhernien-Operation und nachfolgender RPE, B) Patienten mit vorheriger laparoskopischer Leistenhernien-Operation und nachfolgender RPE und C) dazu gematchte Patienten ohne Leistenhernien-Operation mit alleiniger RPE.

Vergleichend wurden präoperative (Alter, BMI, PSA-Wert, Prostatavolumen), intraoperative (Blutverlust, Art des Nerverhalts, Resektionsrand) und postoperative Daten (Tumorstadium, Gleason-Score, Gesundheitszustand, Gebrauch von Vorlagen, erektile Funktionsstörung, biochemisches rezidivfreies Überleben) ausgewertet.

Als Datenquelle diente die Datenbank der Martini-Klinik. Herangezogen wurden dabei die Unterlagen von Patienten, die sich zwischen den Jahren 1998 - 2011 einer RPE unterzogen hatten. Die Daten über den Krankheitsverlauf der Patienten wurden dabei anhand der Verlaufskontrolle durch routinemäßig erhobene wöchentliche bzw. jährliche Fragebögen ergänzt.

Im ersten Teil der Studie wurden Daten von 2000 Prostatakarzinom-Patienten evaluiert und insgesamt 581 Patienten mit vorheriger Leistenhernien-Operation identifiziert. In der ersten Gruppe hatten sich 431 Patienten einer laparoskopischen, in der zweiten Gruppe 150 Patienten einer offenen Leistenhernien-Operation unterzogen. Es ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf die prä-, intra- und postoperativ verglichenen Daten.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Daten zusätzlich nach der PropensityScoreMatching (PSM)-Methode ausgewertet. Dazu wurden die Daten von 150 Patienten mit

ZUSAMMENFASSUNG

vorheriger Leistenhernien-Operation herangezogen, 75 Patienten mit offenem versus 75 Patienten mit laparoskopischem Eingriff. Auch hier fanden sich bezüglich der gelisteten Messparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Der dritte Teil der Studie beinhaltet die Datenanalyse von insgesamt 8593 Prostatakarzinom-Patienten mit erfolgter RPE. Für die Auswertung wurden 682 gematchte Patienten berücksichtigt, 341 mit vorheriger Leistenhernien-Operation und 341 Patienten ohne vorherige Leistenhernien-Operation. Die prä-, intra-, und postoperativen Daten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten. Nachfolgend wurden 156 Patienten von insgesamt 2603 Patienten nach der PSM-

Methode gematcht. Von diesen wurden 78 Patienten mit vorheriger Leistenhernien-Operation und 78 Patienten ohne Leistenhernien-Operation in Bezug auf die erektile Funktion miteinander verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Im letzten Teil der Studie wurde das biochemische, Rezidiv-freie Überleben von 3917 von ursprünglich insgesamt 18572 Patienten mittels „Cox proportional-hazards“ Modell berechnet. Gegenübergestellt wurden Prostatakarzinom-Patienten nach RPE mit versus ohne vorherige Leistenhernien-Operation. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im biochemisch, rezidivfreien Überleben (BCR) zwischen beiden Gruppen gesehen werden. In der multivariaten Analyse war eine Hernien-Operation kein unabhängiger Risikofaktor für ein BCR.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich eine vorangegangene Leistenhernien-Operation, unabhängig ob offen oder laparoskopisch durchgeführt, nicht negativ auf eine nachfolgende RPE auszuwirken scheint.

SUMMARY

6. SUMMARY

Due to anatomical conditions in the pelvic area, inguinal hernia repair (IHR) may cause intra- and post-operative complications during subsequent radical prostatectomy (RPE). Still, it is not clear whether IHR may influence long-term prognosis of prostate cancer patients.

The present retrospective study was designed to evaluate whether previous IHR may serve as a risk factor for the outcome of prostate cancer patients who were subsequently subjected to RPE. Data of open versus laparoscopic hernia repair were analyzed and correlated with RPE-data. Three different data sets were explored: A) Data from patients with previous open IHR and subsequent RPE, B) Data from patients with previous laparoscopic IHR and subsequent RPE and C) Data from patients with RPE without previous IHR.

The following parameters were evaluated: Pre-operative data (age, body mass index, PSA-level, prostate volume), intra-operative data (blood loss, type of nerve-sparing, resection margin) and post-operative data (health status, use of incontinence pads, erectile dysfunction, biochemical relapse-free survival (BCR)).

All patient data were derived from the database of the Martini-Klinik Hamburg and included the years 1998-2011. Data about the patients' course of disease were documented by controlling the follow-up and questionnaires which were filled out weekly or yearly.

The first part of the study consisted of data derived from 2000 prostate cancer patients. Of these, 581 patients with previous IHR were filtered out (431 patients with laparoscopic IHR, 150 patients with open IHR). No significant differences were seen with respect to pre-, intra- or post-operative data.

The second part of the study was similar to the first one, however, the parameters were now analyzed by the propensity score matching (PSM) method. This strategy included 150 patients with previous IHR, 75 patients with open and 75 patients with laparoscopic surgery. No significant differences between both cohorts were seen with respect to pre-, intra- or post-operative data.

The third part of the study was based on data derived from 8593 prostate cancer patients with RPE. Of these, 682 patients were subjected to the data evaluation, 341 patients with

previous IHR and 341 patients without IHR. Pre-, intra- or post-operative data were proven to be not significantly different between the groups.

SUMMARY

In the fourth part of the study, 156 (from initially 2603) patients were selected, 78 patients with and 78 patients without IHR. Evaluation of the erectile dysfunction done by the PSM method revealed no differences between both patient cohorts.

Finally, the BCR of 3917 (from initially 18572) patients was calculated by the Cox proportional-hazards model. RPE-patients with and without previous IHR were compared. There was no statistically significant difference among both groups. Based on the multivariate analysis, IHR did not serve as an independent risk factor for BCR.

In summary, previous IHR, independent on the type of operation (open versus laparoscopic), is not considered to be a risk factor for subsequent RPE.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BCR	Biochemical recurrence free
BMI	Body-Maß-Index
DRU	Digital rektale Untersuchung
IIEF	International Index of Erectile-Function
IQR	Interquartilsabstand
ml	Milliliter
M	Musculus
ng	Nanogramm
OP	Operation
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSM	Propensity-Score-Matching
QoL	Quality of Life
RPE	Radikale Prostatektomie
TAPP	Transabdominelle präperitoneale Hernioplastik
TEP	Total extraperitoneale Peritonealplastik
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen

7. LITERATURVERZEICHNIS

Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, Lombardo F, Bonitta G, Morlacchi A, Bruni PG, Campanelli G, Bona D. Primary inguinal hernia: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic transabdominal preperitoneal, totally extraperitoneal, and robotic preperitoneal repair. *Hernia*. 2019 Jun;23(3):473-84.

Al-Shareef AH, Akin Y, Almouhissen T, Rassweiler J, Alshehri MS, Gözen AS, Teber D. Effects of Previous Hernia Repair on Extraperitoneal Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Matched-Pair Analysis Study. *J Endourol*. 2015 Oct;29(10):1143-7.

Ansari P, 2017. Leistenbruch. MSD Manual. In: <https://www.msmanuals.com/dede/heim/verdaunstörungen/gastrointestinalenotfälle/leistenbruch>.

Bansal VK, Misra MC, Babu D, Victor J, Kumar S, Sagar R, Rajeshwari S, Krishna A, Rewari V. A prospective, randomized comparison of long-term outcomes: chronic groin pain and quality of life following totally extraperitoneal (TEP) and transabdominal preperitoneal (TAPP) laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Endosc*. 2013 Jul;27(7):2373-82.

Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or.... *Cancer*. 2019 Jun 1;125(11):1777-1788.

Berger D. Evidence-Based Hernia Treatment in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Mar 4;113(9):150-7.

Bullen NL, Massey LH, Antoniou SA, Smart NJ, Fortelny RH. Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia*. 2019 Jun;23(3):461-472.

Burger M. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Bayerisches Ärzteblatt 2017; 6: 264-71.

Ciftci F, Abdulrahman I, Ibrahimoglu F, Kilic G. Early-Stage Quantitative Analysis of the Effect of Laparoscopic versus Conventional Inguinal Hernia Repair on Physical Activity. *Chirurgia (Bucur)*. 2015 Sep-Oct;110(5):451-6.

D'Amico AV. Risk-based management of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):169-71.

Do HM, Turner K, Dietel A, Wedderburn A, Liatsikos E, Stolzenburg JU. Previous laparoscopic inguinal hernia repair does not adversely affect the functional or oncological outcomes of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology*. 2011 Apr;77(4):963-7.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52.

Erdogru T, Teber D, Frede T, Marrero R, Hammady A, Rassweiler J. The effect of previous transperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy on transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):769-72.

Foley CL, Kirby RS. Re: Bilateral laparoscopic inguinal hernia repair can complicate subsequent radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1475.

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.

Grozdanovic Z. 2006. Klassifikationssysteme und Diagnostik der Leisten- und Bauchwandhernien. In: Ritz JP., Buhr H.J. (eds) *Hernienchirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Haifler M, Benjamin B, Ghinea R, Avital S. The impact of previous laparoscopic inguinal hernia repair on radical prostatectomy. *J Endourol*. 2012 Nov;26(11):1458-62.

Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):555-65.

Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Nov 4;90(21):1637-47.

Hocaoglu Y, Bastian P, Buchner A, Bauer R, Bader M, Tritschler S, Stanislaus P, Stief C, Karl A. Impact of previous mesh hernia repair on the performance of open radical prostatectomy - complications and functional outcome. *BJU Int.* 2010 Dec;106(11):1628-31.

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2019. In:
https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Kurzversion_5.1.pdf.

Katz EE, Patel RV, Sokoloff MH, Vargish T, Brendler CB. Bilateral laparoscopic inguinal hernia repair can complicate subsequent radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):637-8.

Kazer MW, Psutka SP, Latini DM, Bailey DE Jr. Psychosocial aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol.* 2013 May;23(3):273-7.

Köckerling F, Simons MP. Current Concepts of Inguinal Hernia Repair. *Visc Med.* 2018 Apr;34(2):145-150.

Krishna A, Misra MC, Bansal VK, Kumar S, Rajeshwari S, Chabra A. Laparoscopic inguinal hernia repair: transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) approach: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2012 Mar;26(3):639-49.

Kuhry E, van Veen RN, Langeveld HR, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Open or endoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair? A systematic review. *Surg Endosc.* 2007; 21: 161–6

Li J, Wang X, Feng X, Gu Y, Tang R. Comparison of open and laparoscopic preperitoneal repair of groin hernia. *Surg Endosc.* 2013 Dec;27(12):4702-10.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78-85.

Lippert H, *Lehrbuch Anatomie 7. Auflage*; Elsevier, Urban&Fischer Verlag, 2012.

Lorenz R, Koch A, Köckerling F. Leistenhernien bei Frauen. *CME* 12, 2016. In:
<https://www.bdc.de/cme-artikel-leistenhernien-bei-frauen-one-fits-all-oder->

dochmassgeschneiderte-op/.

Maki S, Itoh Y, Kubota S, Okada T, Nakahara R, Ito J, Kawamura M, Naganawa S, Yoshino Y, Fujita T, Kato M, Gotoh M, Ikeda M. Clinical outcomes of 125I brachytherapy with and without external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: results from 300 patients at a single institution in Japan. *J Radiat Res.* 2017 Nov 1;58(6):870-880.

Manski D. Urologie. Diagnose und Therapie urologischer Krankheiten, 2017. In: <https://www.urologielehrbuch.de/>.

Muaddi H, Hafid ME, Choi WJ, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, Stukel TA, Karanicolas PJ. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg.* 2020 May 8. doi: 10.1097/SLA.0000000000003915. Im Druck.

National Cancer Institute 2019; Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. In: <https://www.cancer.gov/types/prostate>.

Peitsch WKJ. Laparoscopic transperitoneal inguinal hernioplasty (TAPP) after radical open retropubic prostatectomy: special features and clinical outcomes. *Hernia.* 2019 Apr;23(2):281-286.

Pokorny H, Klingler A, Schmid T, Fortelny R, Hollinsky C, Kawji R, Steiner E, Pernthaler H, Függer R, Scheyer M. Recurrence and complications after laparoscopic versus open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized multicenter trial. *Hernia.* 2008 Aug;12(4):385-9.

Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2019 Aug 28;9:801.

Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland für 2015/16. In:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile

Saint-Elie DT, Marshall FF. Impact of laparoscopic inguinal hernia repair mesh on open radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2010 Nov;76(5):1078-82.

Sanders DL, Kingsnorth AN, Windsor AC. Is there a role for hernia subspecialists? Or is this a step too far? *Hernia*. 2016 Oct;20(5):637-40.

Schlomm T, Guido S. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. *Dtsch Arztebl*. 2016; 113: 33-4.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90.

Schumpelick V, Arlt G, Steinau G. Leistenhernien bei Erwachsenen und Kindern. *Dt Ärztebl*. 1997; 94: A-3268-76.

Shah NR, Mikami DJ, Cook C, Manilchuk A, Hodges C, Memark VR, Volckmann ET, Hall CR, Steinberg S, Needleman B, Hazey JW, Melvin WS, Narula VK. A comparison of outcomes between open and laparoscopic surgical repair of recurrent inguinal hernias. *Surg Endosc*. 2011 Jul;25(7):2330-7.

Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. *Pathol Int*. 2016 May;66(5):260-72.

Siewert JR, Stein HJ. 2012. *Chirurgie*, 9. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg.

Spernat D, Sofield D, Moon D, Louie-Johnsun M, Woo H. Implications of laparoscopic inguinal hernia repair on open, laparoscopic, and robotic radical prostatectomy. *Prostate Int*. 2014 Mar;2(1):8-11.

Stolzenburg JU, Anderson C, Rabenalt R, Do M, Ho K, Truss MC. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy in patients with prostate cancer and previous laparoscopic inguinal mesh placement for hernia repair. *World J Urol*. 2005 Sep;23(4):295-9.

Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. 2005 Jul-Aug;37(7):506-12.

Teeter AE, Griffin K, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after

LITERATURVERZEICHNIS

Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group.

J Urol. 2018 Mar;199(3):713-718.

Vijan SS, Wall JC, Greenlee SM, Farley DR. Consequences of endoscopic inguinal hernioplasty with mesh on subsequent open radical prostatectomy. Hernia. 2008 Aug;12(4):415-9.

Weyhe D, Conze J, Kuthe A, Köckerling F, Lammers BJ, Lorenz R, Niebuhr H, Reinbold W, Zarras K, Bittner R. [HerniaSurge: international guidelines on treatment of inguinal hernia in adults: Comments of the Surgical Working Group Hernia (CAH/DGAV) and the German Hernia Society (DHG) on the most important recommendations]. Chirurg. 2018 Aug;89(8):631-638.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003 Apr 15;97(8):1894-903.

8. DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Heinzer für die Überlassung des Arbeitsthemas und für die engagierte Betreuung.

Vielen Dank an Dr. Tennstedt und den Mitarbeitern der Study Outcome Group der Martini-Klinik für ihre fortwährende Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Auch möchte ich mich herzlich bedanken bei meinem Mann Dr. Amir Keyany und meinen Kindern Sherin, Sherveen und Shermeen für ihre Geduld.

Zum Schluss widme ich diese Arbeit meinen Eltern Zahra Rashidi und Assadollah Golmohammadi sowie Ana Ketabi, die mich bei der Themensuche unterstützt hat.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

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: 

HH, 18.04.2021
(Ort, Datum)


(Unterschrift)