

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

*Deutsche Versorgungsrealität bei Patienten
mit benignen und malignen Erkrankungen der Prostata*

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der venia legendi
für das Fach

Urologie

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Dr. Christian Peter Gilfrich
aus Mainz

Mainz, 2021

1. Verzeichnis der der Habilitationsschrift zugrunde liegenden wissenschaftlichen Originalarbeiten

I. Gilfrich C, Leicht H, Fahlenbrach C, Jeschke E, Popken G, Stolzenburg JU, Weißbach L, Zastrow C, Günster C.

Morbidity and Mortality After Surgery for Lower Urinary Tract Symptoms: A Study of 95 577 Cases From a Nationwide German Health Insurance Database.

Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Dec; 19 (4):406-411. PMID: 27502738

II. Gilfrich C, May M, Fahlenbrach C, Günster C, Jeschke E, Popken G, Stolzenburg JU, Weißbach L, Zastrow C, Leicht H.

Surgical Reintervention rates after invasive treatment for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic syndrome: A comparative study of more than 43,000 patients with long-term follow-up.

J Urol. 2021 Mar; 205(3):855-863. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33103943

III. Dombrowski M, May M, Spachmann PJ, Ganesh Kumar M, Fritsche HM, Brookman-May S, Maurer O, Burger M, **Gilfrich C**.

Influence of Gender and Age on the Willingness to Reduce Nicotine Consumption- Results of a Survey in Urological Cancer Patients (KRAUT Study).

Clin Genitourin Cancer. 2018 Dec;16(6):e1181-e1187 PMID: 30224329

IV. May M*, **Gilfrich C***, Spachmann P, Maurer O, Dombrowski MK, Fritsche HM, Wöhr M, Brookman-May S, Karl T, Schostak M, Burger M, Lebentrau S.

What Do Prostate Cancer Patients Know About Smoking?: Results of a Bivalent Questionnaire Study (KRAUT Study).

Urologe A. 2016 Aug; 55(8):1078-85 PMID: 27364819.

*Geteilte Erstautorenschaft

V. Gilfrich C, Haferkamp A, Brookman-May S, Ahmed A, Peter J, Eckerl M, Schäfer C, Lebentrau S, May M.

Influence of body mass index on histopathological and intraoperative criteria in a consecutive series of patients after robotic-assisted radical prostatectomy.

Aktuelle Urol. 2014 Nov;45(6):464-9. PMID: 25388856

VI. Goßler C, May M, Rosenhammer B, Breyer J, Stojanoski G, Weikert S, Lenart S, Ponholzer A, Dreissig C, Burger M, **Gilfrich C***, Bründl J*.

Obesity leads to a higher rate of positive surgical margins in the context of robot-assisted radical prostatectomy - Results of a prospective multicenter study. Cent European J Urol. 2020; 73 .

*Geteilte Seniorautorenschaft

VII. Lebentrau S, May M, Maurer O, Schostak M, Lehsnau M, Ecke T, Al-Dumaini S, Hallmann S, Ahmed AM, Braun V, Haferkamp A, Bauer RM, Stief CG, Baumunk D, Hoschke B, Braun HP, Schäfer C, Hipp M, Maurer J, Braun KP, Wolff I, Brookman-May S, **Gilfrich C**.

Rates of Prostate-Specific Antigen Testing for Early Detection of Prostate Cancer: A First Comparison of German Results With Current International Data.

Urologe A. 2014 May; 53(5):715-24. PMID: 24700162

VIII. Gilfrich C*, May M*, Braun KP, Lebentrau S, Lehsnau M, Ecke T, Schmailzl KJ,

Al-Dumaini S, Hallmann S, Ahmed AM, Maurer J, Karl T, Braun V, Haferkamp A, Brookman-May S, Bauer RM, Stief CG, Hoschke B, Maurer O, Wolff I.

Evaluating the Use of Prostate-Specific Antigen as an Instrument for Early Detection of Prostate Cancer Beyond Urologists: Results of a Representative Cross-Sectional Questionnaire Study of General Practitioners and Internal Specialists.

Urol Int. 2014; 93(2):160-9. PMID: 24603136

*Geteilte Erstautorenschaft

Inhaltsverzeichnis

1.	Verzeichnis der der Habilitationsschrift zugrunde liegenden wissenschaftlichen Originalarbeiten	2
2.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	5
3.	Kurzfassung der Arbeit	6
3.1	Analyse der Komplikationen der operativen Therapie des BPS (Arbeit I, II).....	6
3.2	Patientenbefragung bezüglich des Einflusses vom Zigarettenkonsum auf das Prostatakarzinom: die KRAUT-Studie (Arbeit III, IV)	8
3.3	Der Einfluss des Body-Mass-Index bei Patienten mit da Vinci-Prostatektomien (Arbeit V, VI)	8
3.4	Kenntnisse des PSA-Wertes bei Hausärzten/ Internisten (Arbeit VII, VIII)	10
4.	Einführung in das Thema der Habilitationsschrift.....	11
5.	Darstellung der eigenen wissenschaftlichen Arbeit.....	17
5.1	Analyse der Komplikationen der operativen Therapie des BPS (Arbeit I, II).....	17
5.2	Patientenbefragung bezüglich des Einflusses vom Zigarettenkonsum auf das Prostatakarzinom: die KRAUT-Studie (Arbeit III, IV)	25
5.3	Der Einfluss des Body-Mass-Index bei Patienten mit da Vinci-Prostatektomien (Arbeit V, VI)	30
5.4	Kenntnisse des PSA-Wertes bei Hausärzten/ Internisten (Arbeit VII, VIII)	36
6.	Diskussion und Ausblick	49
7.	Literaturverzeichnis.....	57
8.	Danksagung.....	65
9.	Faksimile der acht ausgewählten Publikationen	66

2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BPE	Benign prostatic enlargement
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BPO	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HWI	rezidivierende Harnwegsinfekte
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LEP	Laserenukleation der Prostata
LUTS	Lower urinary tract symptoms
PCa	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
PVP	Photoselektive Vaporisation der Prostata
TCC	Urothelkarzinom der harnableitenden Wege
TUR-P	Transurethrale Prostatektomie
RARP	Roboterassistierte radikale Prostatektomie
RCC	Nierenzellkarzinom
UC	Urothelkarzinom
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

3. Kurzfassung der Arbeit

Einen zentralen Bestandteil der urologischen Tätigkeit bildet die Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen der Prostata. Insbesondere durch die hohen Inzidenzen von Prostatakarzinom (PCa), welches das häufigste Malignom des Mannes ist, und benignem Prostatasyndrom (BPS) werden deren hohe Forschungsrelevanz belegt [1][2]. In den letzten Jahren konnten einige neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Management von PCa und BPS entwickelt werden, wobei gegenwärtig weiterhin unklar bleibt, wie sich diese Strategien in der Breite der deutschen Versorgungsrealität abbilden lassen [3]. Bei der operativen Therapie des BPS stellt die transurethrale Prostatektomie (TUR-P) weiterhin den Gold-Standard dar [4], obwohl zahlreiche alternative operative Methoden mit dem Ziel entwickelt wurden, die Ergebnisse der TUR-P als Referenzstandard hinsichtlich eines besseren funktionellen Outcomes und einer geringeren Komplikationsdichte zu verbessern.

3.1 Analyse der Komplikationen der operativen Therapie des BPS (Publikationen I und II)

Als Mitglied des Expertenpanels Urologie des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) bin ich seit 2013 an der Entwicklung von Qualitätsindikatoren für die operative Therapie benignen und malignen Erkrankungen der Prostata beteiligt. Grundlage dieser Arbeit ist die Möglichkeit, alle Routinedaten der stationären und vertragsärztlichen Versorgung sowie der Arzneimittel- und Heilmittelverordnung der etwa 24 Millionen AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse)-versicherten Patienten anonymisiert einzusehen und wissenschaftlich auszuwerten. In vorliegenden Publikationen finden sich meist nur Daten aus großen spezialisierten Zentren (monozentrische Auswertung) mit erfahrenen Operierenden; die durch uns untersuchten Routinedaten hingegen bilden die Gesamtheit der Krankenhäuser in Deutschland ab.

In der ersten Analyse (**Publikation I**) [5] wurde an den Daten von 95.577 AOK-Fällen aus den Jahren 2008 bis 2013 der Einfluss des Operationsverfahrens beim BPS auf

die Komplikationsdichte untersucht [3]. Dabei wurden multiple logistische Regressionsmodelle mit Risikoadjustierung nach Alter, Komorbidität, antithrombotischer Medikation, Jahr und AOK-Fallzahl durchgeführt. Im Verhältnis zur TUR-P wies die Laservaporisation ein geringeres Risiko für Transfusionen und Reinterventionen bei Nachblutung auf. Gleichzeitig war für die Laservaporisation das Risiko einer Reintervention innerhalb eines Jahres signifikant erhöht. Die Laserenukleation hatte im Vergleich zur TUR-P ein signifikant erhöhtes Risiko für Reinterventionen aufgrund einer Nachblutung. Offen-chirurgische Eingriffe (Adenomenukleation) wiesen erhöhte Risiken für Sterblichkeit, Blut-Transfusionen und sonstige Komplikationen auf, während Vorteile im Hinblick auf die Reinterventionen bestanden.

In der **Publikation II** [6] wurde an einem Patientenkollektiv von 43041 Männern, die zwischen 2011 und 2013 eine operative Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) erhielten, untersucht, wie sich die diversen Operationsverfahren bezüglich der Langzeit-Reinterventionen (5-Jahres Follow-up) unterscheiden [4]. Dabei wurden Reinterventionen wegen Persistenz oder erneutem BPS unterschieden von Reinterventionen bei Harnröhrenstriktur oder Blasenhalstenose in Folge des Ersteingriffs. Dabei zeigte sich die Laservaporisation gegenüber der TUR-P mit einem erhöhten Risiko für die gesamte Reinterventionsrate (Hazard Ratio (HR) 1,31; 95%-KI 1,18-1,47) sowie insbesondere auch für die Reinterventionen aufgrund eines Rezidivs bzw. einer Persistenz des BPS (HR 1,53; 95%-KI 1,35- 1,73).

Zusammenfassend kann anhand dieser zwei Publikationen geschlussfolgert werden, dass langfristige Unterschiede zwischen den derzeit in Deutschland verfügbaren Therapieverfahren des BPS bestehen, so dass die gezeigten differenten Ergebnisse von Therapieeffizienz und Komplikationsrisiko bei der Patientenselektion zur Wahl des geeigneten Operationsverfahrens zu berücksichtigen sind.

3.2 Patientenbefragung bezüglich des Einflusses vom Zigarettenkonsum auf das Prostatakarzinom: die KRAUT-Studie (Publikationen III und IV)

In den **Publikation III und IV** [7] [8] wurden die Ergebnisse einer eigeninitiierten bi-zentrischen Survey-Studie ("Kenntnisse von Malignompatienten in der Urologie über den Zusammenhang zwischen Rauchen und urologischen Tumoren/ KRAUT-Studie) ausgewertet und dargestellt. Grundlage der Studie ist u.a. die Kenntnis einer Metaanalyse, dass Prostatakarzinompatienten unterschiedlicher Tumorstadien und Therapien eine um 24% erhöhte PCA-spezifische Mortalität aufweisen, sofern sie aktive Raucher sind [9].

Nur 27,3% der zum Zeitpunkt der Fragebogenstudie aktiven Raucher wurden von einem Arzt aufgefordert, nach Diagnosestellung des PCA mit dem Zigarettenkonsum aufzuhören. Nur 18,2% der aktiven Raucher erhielten ein Aufklärungsgespräch über den prognoseverschlechternden Einfluss des Rauchens.

Die Studienhypothese, dass den urologischen Tumorpatienten ärztlicherseits nur unzureichend die Interruption des Rauchens empfohlen und diese Empfehlung nicht hinreichend anhand des negativen Prognoseeinflusses motiviert wird, konnte durch die von uns erzielten Studienergebnisse bestätigt werden. Es muss hierbei kritisch konstatiert werden, dass in den ärztlichen Aufklärungs- und Informationsgesprächen mit urologischen Tumorpatienten diesen wichtigen Erkenntnissen mit einem Einfluss auf die weitere Tumorerkrankung nicht hinreichend Rechnung getragen wird. Wir Urologen sollten spätestens den Zeitpunkt der Diagnosestellung eines PCA als „teachable moment“ begreifen, da Patienten dann am empfänglichsten sind, Aspekte ihrer Lebensführung aufgrund der neu diagnostizierten Tumorerkrankung umzustellen.

3.3 Der Einfluss des Body-Mass-Index bei Patienten mit da Vinci-Prostatektomien (Publikationen V und VI)

In verschiedenen Studien konnte das Risiko der Adipositas hinsichtlich ungünstigerer Tumorstadien, des höheren Gleason-Scores (GS), positiver chirurgischer

Schnittränder (R1) und bestimmter perioperativer Parameter nach radikaler Prostatektomie belegt werden. Für die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) existieren hierzu nur wenige Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen [10][11][12], wobei keine dieser vorliegenden Untersuchungen den klinischen Alltag in einem europäischen Zentrum darstellt.

In der **Publikation V** [13] haben wir den Einfluss eines erhöhten Body-Mass-Index (BMI) auf adverse onkologische und funktionelle Parameter an einem retrospektiven Patientenkollektiv von 346 Patienten der Straubinger Klinik, die alle eine RARP aufgrund eines lokal-begrenzten PCA erhielten, untersucht. In dieser Serie konsekutiver Patienten mit primärer RARP bestanden für Patienten mit Adipositas (BMI >30 kg/m²) keine Hinweise auf eine aggressivere Tumorbilogie und auch keine höhere Komplikationsdichte. Patienten mit Adipositas zeigten zwar einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust und wiesen eine längere Operationszeit auf, es bestanden jedoch nicht häufiger Komplikationen der Clavien-Dindo Grade 3a/b im 90-Tage-Verlauf. Allerdings muss auch klar konstatiert werden, dass Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im univariaten Vergleich signifikant häufiger positive chirurgische Schnittränder aufwiesen im Vergleich mit Patienten der BMI-Kategorien <25 kg/m² bzw. 25-29,9 kg/m² (44,4% bei einem BMI ≥ 30 kg/m² versus 26,6% (<25 kg/m²) bzw. 25% (25-29,9 kg/m²); $p=0,010$). In einem gut ausbalancierten multivariaten Modell für den Endpunkt R1 konnte hierbei die Signifikanz für den Einfluss des BMI (dichotomisiert in ≥ 30 vs. <30 kg/m²) nur marginal verfehlt werden (OR 2,04 (0,96-4,31); $p=0,063$).

Die **Publikation VI** [14] entstammt einer durch das Straubinger Klinikum initiierten multizentrischen prospektiv-randomisierten und verblindeten Serie, in der eine intraoperative Modifikation (Peritonealfiap) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Rate symptomatischer Lymphozelen nach RARP geprüft wurde [15]. Die **Publikation VI** versteht sich hierbei als eine Ergebnispräsentation weiterer Erkenntnisse dieser multizentrischen Serie an 232 prospektiv nachkontrollierten RARP-Patienten [14]. Der mediane BMI der analysierten Patienten lag bei 27,2 kg/m². Führt man hierbei eine Dichotomisierung des BMI in der 90. Perzentile durch (BMI 33,7 kg/m²), zeigen adipöse Patienten der höheren BMI-Kategorie gemäß eines gut adjustierten multivariaten

Modells eine etwa viermal höhere Wahrscheinlichkeit eines R1-Status im Vergleich mit jenen Patienten unterhalb der 90. BMI-Perzentile (OR 3,99, p=0,013).

3.4 Kenntnisse des PSA-Wertes bei Hausärzten/ Internisten (Publikationen VII und VIII)

Publikationen VII und VIII [16] [17] analysierten den Einsatz des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei Hausärztinnen in der Früherkennung des PCA – was ebenfalls eine deutsche Versorgungsrealität darstellt.

Diese Survey-Studie analysierte erstmals den breiten Einsatz des PSA-Tests durch deutsche Hausärzte und Internisten in der Früherkennung des Prostatakarzinoms. Etwa sieben von zehn der mit dem Bluttest PCA-Früherkennung betreibenden nicht-urologischen Kollegen stellen Patienten mit pathologischen PSA-Werten anschließend unmittelbar dem Urologen vor. Andererseits kontrollieren 10% zunächst eigenständig den PSA-Wert erneut nach 3-12 Monaten. 53% der Hausärzte und Internisten führen die Früherkennung bis zum 80. Lebensjahr und 14% bis zum 90. Lebensjahr durch. Nur 14% der nicht-urologischen Kollegen sehen die Senkung der PCA-Mortalität durch das PCA-Screening als erwiesen an. Die auch im internationalen Vergleich hohe Rücklaufquote der vorliegenden Studie (65% gesamt, 73% der Allgemeinmediziner und praktischen Ärzte) spiegelt das ausgeprägte Interesse der befragten Berufsgruppe an Fragen der PSA-basierten PCA-Früherkennung wider. Gerade im Licht uneinheitlicher internationaler Empfehlungen und des immer häufiger auch öffentlich formulierten Verdachts eines nicht indizierten PSA-Screenings sollte der Dialog mit den nicht- urologischen Fachkollegen auf Gebieten mit urologischer Kernkompetenz, zu denen die PCA-Früherkennung gehört, gemeinsam durch die Gremien der urologischen und entsprechenden allgemeinmedizinischen bzw. internistischen Fachgesellschaften gesteuert werden, um diesem starken Interesse auf hohem fachlichen und ethischen Niveau gerecht zu werden.

4 Einführung in das Thema der Habilitationsschrift

Die in der Arbeit vorgestellten Publikationen beinhalten verschiedene Aspekte der Versorgungsforschung bei Prostataerkrankungen und spiegeln die deutsche Behandlungsrealität bei Prostataerkrankten wieder. Die Versorgungsforschung hat in der Medizin in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen, so ist u.a. vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 2015 der „Aktionsplan Versorgungsforschung“ initiiert worden [18].

Versorgungsforschung unterscheidet sich von klinischer Forschung in erster Linie dadurch, dass klinische Forschung auf Wirksamkeitsnachweise von therapeutischen Interventionen abzielt, die oftmals unter Idealbedingungen, die nicht den realen Alltag der Betroffenen abbilden, erbracht werden. Bei Versorgungsforschung im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen geht es im nachfolgenden Schritt darum, diese Interventionen (= Versorgungsleistungen), die sich im klinischen Forschungssetting als wirksam erwiesen haben, auf ihre Wirksamkeit im Alltag des realen Versorgungssystems mit seinen multiplen Einflüssen und Wechselwirkungen zu untersuchen („effectiveness“) [19]. Auf diese Weise sollen die wissenschaftlichen Grundlagen für eine kontinuierliche Verbesserung der Kranken- und Gesundheitsversorgung gelegt und mittel- bis langfristig die drei zentralen Ziele der Versorgung – Patientenorientierung (1), Qualität (2) und Wirtschaftlichkeit (3) - möglichst gleichermaßen erreicht werden [20].

Die Prostata

Die Prostata (altgriechisch `προστάτης – prostátēs`, `Vorsteher`, `Vordermann`) ist eine exokrine Drüse mit Ausführungsgängen in die Harnröhre. Sie besteht aus tubuloalveolären Drüsen. Diese produzieren ein Sekret, das bei der Ejakulation in die Harnröhre abgegeben wird und sich dort mit den Spermien vermischt. Das Sekret macht beim Menschen etwa 30% des Ejakulates aus. Das Prostatasekret hat einen pH-Wert von 6,4 [21]. Zum anderen enthält das Prostatasekret ein biogenes Amin zur Zellproliferation, welches bewegungsauslösend bzw. motilitätsfördernd auf die Spermien wirkt. Des Weiteren wird aus den Epithelzellen der Prostata das PSA

sezerniert. Bei dem seit 1979 bekannten PSA handelt es sich um ein Glykoprotein, das sowohl in benignen als auch in malignen Epithelzellen der Prostata gebildet wird und eine hohe Organspezifität aufweist [22]. Das PSA ist ein wichtiger laborchemischer Marker für Erkrankungen der Prostata, hier insbesondere des Prostatakarzinoms. Die Prostata umschließt die Harnröhre unterhalb des Blasenausgangs.

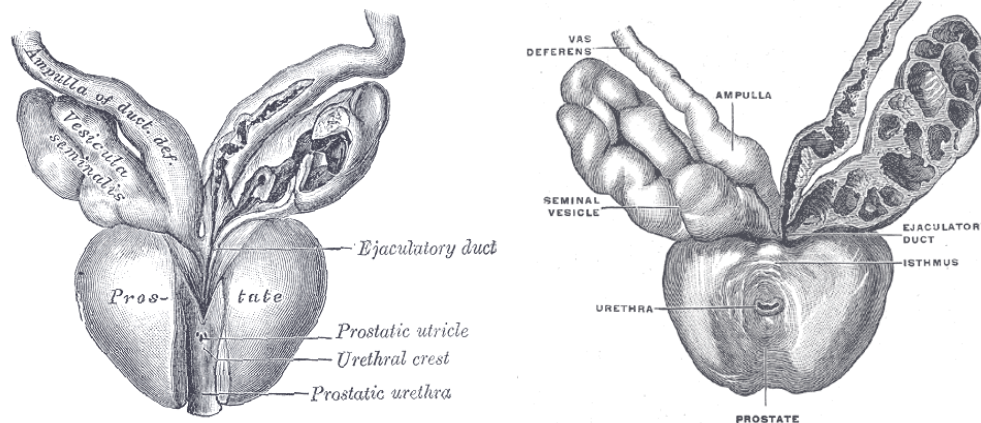


Abb. 1: Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Bartleby.com: Gray's Anatomy, Tafel 1153

Abb. 2: Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body, Bartleby.com: Gray's Anatomy, Tafel 1160, Prostate with seminal vesicles and seminal ducts, viewed from in front and above.

Das benigne Prostatasyndrom

Einführung

Die variable Trias aus Symptomen des unteren Harntraktes („lower urinary tract symptoms“, LUTS), Prostatavolumen („benign prostatic enlargement“, BPE) und Blasenauslassobstruktion („bladder outlet obstruction“, BOO) bei Männern über 40 Jahren wird im deutschsprachigen Raum als „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) bezeichnet [3]. Dies bedeutet allerdings nicht unbedingt das Zusammentreffen dieser drei Faktoren, denn die Korrelation von Beschwerden und Prostatagröße ist gering. Das BPS ist eine der häufigsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen des älteren Mannes und tritt vermehrt ab dem Alter von 50 Jahren auf. Von den rund 12 Millionen Männern in Deutschland im Alter von 50 Jahren oder älter leiden zirka 40% an behandlungsbedürftigen LUTS, 25% weisen eine BPH (Volumen > 25 ml) und ca. 17% eine relevante Abschwächung des Harnstrahls auf [23]. Da für das Zustandekommen

der LUTS neben einer Prostatavergrößerung auch Harnröhrenstrikturen, Harnwegsinfekte oder neurologische Erkrankungen der Harnblase, wie die Detrusorinstabilitäten, verantwortlich sein können, sollte vor Therapieinitiierung stets eine ausreichende Diagnostik erfolgen.

Der gewohnte Krankheitsverlauf des BPS lässt eine langsame Progredienz der Symptomatik erwarten [24].

Die zu Beginn meist intermittierend auftretenden Symptome bedingen durch längere symptomfreie oder symptomarme Intervalle zunächst einen geringen Leidensdruck und erlauben ein kontrolliert zuwartendes Vorgehen.

Durch den chronisch progredienten Charakter der BPS sind bei zunehmender Symptomatik oder erhöhten Restharmengen weitere Therapieoptionen sinnvoll, die neben Symptombesserung auch Progressionshemmung zum Ziel haben. Effektives Mittel der ersten Wahl ist die medikamentöse Therapie, die aber nicht zum Inhalt dieser Arbeit gehört. Das BPS ist mit 30–43% die häufigste Erkrankung, aufgrund dessen Patienten einen Urologen konsultieren [23][24].

Operative Therapie des BPS

Generell ist eine instrumentelle Therapie angezeigt bei Männern mit mittelgradigen bis schweren Miktionsbeschwerden oder „lower urinary tract symptoms“ (LUTS), welche unter medikamentöser Behandlung keine Besserung erfahren oder keine medikamentöse Therapie wünschen. Darüber hinaus gelten weiterhin rezidivierende Harnwegsinfekte, rezidivierende Harnverhalte, Nierenfunktionsverschlechterung aufgrund von LUTS, Harnblasenkonkremente und rezidivierende Hämaturie als absolute Indikationen für ein operatives Vorgehen [3] [25].

Mit Recht kann die TUR-P als ein wesentliches Flaggschiff der deutschen Urologie bezeichnet werden. Transurethrale Resektionen sind die am meisten durchgeführten urologischen Operationen und mit über 79 000 Fällen pro Jahr ist die TUR-P hierzulande einer der am häufigsten erfolgten Eingriffe bei Männern [26].

Die TUR-P gilt aufgrund der nachgewiesenen Langzeiteffektivität und der hohen Anwendungszahl als Referenzverfahren in der interventionellen Therapie des BPS [3]. Die ungebrochene Popularität dieses Verfahrens, welches seit 80 Jahren in großem Stil angewendet wird, lässt sich, unabhängig von finanziellen Überlegungen, im Wesentlichen durch drei Gründe erklären: eine simple und robuste Technik, eine

langfristig hohe Effektivität sowie eine niedrige Morbidität [27]. Die TUR-P ist nach wie vor der Referenzstandard in der operativen Therapie des BPS [28]. Sie ist die Referenztechnik, an der sich, insbesondere langfristig, jedwede neuere Technik erst noch beweisen muss. Dies wurde nochmals durch die Veröffentlichung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) bestätigt, worin keinem der untersuchten neueren Verfahren ein höherer Nutzen im Vergleich zur TUR-P zugeordnet werden konnte [29]. Die Indikationen zur operativen Therapie des BPS können in absolut und relativ unterschieden werden. Gemäß den deutschen Leitlinien sind rezidivierende Harnverhalte, rezidivierende Harnwegsinfektionen (HWI), rezidivierende Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente, Dilatation des oberen Harntraktes und eingeschränkte Nierenfunktion durch die Blasenaustrittsobstruktion absolute Operationsindikationen [3]. Relative Operationsindikationen sind eine klinisch relevante Blasenaustrittsobstruktion, Blasendivertikel, frustrane konservative Therapieversuche, Kontraindikationen und Unverträglichkeiten konservativ-medikamentöser Therapieansätze sowie Restharnvolumina >100 ml. Aufgrund der nachgewiesenen Langzeiteffektivität und auch wegen der hohen Anwendungszahl gilt die TUR-P als Standardverfahren. Jedoch muss gemäß der Leitlinie die Therapie individuell angepasst sein und im Konsens mit dem Patienten besprochen werden [30].

Das Prostatakarzinom

Epidemiologie

Die Zahl der Neuerkrankungen am Prostatakarzinom lag in Deutschland im Jahr 2016 bei rund 58.800 Fällen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 sogar rückläufig [31]. Eine ähnliche Entwicklung ist in vielen anderen westlichen Industrienationen zu beobachten und dürfte auf eine lange Zeit steigende, zuletzt aber wohl eher zurückgehende Nutzung des PSA-Tests (prostataspezifisches Antigen) als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein. Im Gegensatz zur Erkrankungsrate hat sich die altersstandardisierte Sterberate bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil. Im Vergleich mit

anderen Ländern Mitteleuropas weist Deutschland aktuell eine ähnliche Inzidenz und auch erkrankungsbezogene Mortalität auf [31].

Das Prostatakarzinom tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf: Das Risiko für einen 35-jährigen Mann, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, liegt unter 0,1% - das eines 75-jährigen Mannes hingegen bei etwa 5%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Prostatakarzinom liegt bei 89% [31].

Risikofaktoren und Früherkennung

Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren sind im Wesentlichen unbekannt. Das Alter ist ein wichtiger Risikofaktor. Männer schwarzafrikanischen Ursprungs (konkret anhand der Studien: afroamerikanische Männer) erkranken häufiger als Europäer und weiße Nordamerikaner, Asiaten sind selten betroffen [32].

Eine Häufung der Erkrankung unter nahen Angehörigen ist inzwischen als Risikofaktor belegt. Zudem scheinen chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Erkrankungen das Prostatakrebsrisiko zu erhöhen. Zu lebensstil- oder umweltbezogenen Risikofaktoren gibt es wenig gesicherte Erkenntnisse. Ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung könnten das Risiko für ein Prostatakarzinom jedoch verringern [33] [34]. Das gesetzliche Früherkennungsprogramm in Deutschland beinhaltet derzeit für Männer ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich die Frage nach Beschwerden oder anderen gesundheitlichen Veränderungen, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie die Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten. Der PSA-Test im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung, da der Nutzen eines bevölkerungsweiten PSA-Screenings bisher nicht zweifelsfrei belegt werden konnte [35].

Therapie des Prostatakarzinoms

Die kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms beinhaltet nach der deutschen S3-Leitlinie die operative Therapie und die Strahlentherapie [36].

Die radikale Prostatektomie ist die häufigste therapeutische Intervention bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [37].

Billroth hatte bereits in 1867 die erste perineale Prostatektomie zur Therapie des Prostatakarzinoms durchführt. Dieser Zugangsweg konnte jedoch erst mit der ersten radikalen perinealen Prostatektomie durch Hugh Hampton Young im Jahr 1904 etabliert werden [38]. Im Jahr 2000 erfolgte in Frankfurt am Main die weltweit erste roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) in der Therapie des Prostatakarzinoms [39] mit dem da Vinci-System. Es fand seitdem eine schnelle Verbreitung dieser innovativen Operation statt. In den USA ist die RARP bereits die vorrangige Therapieform des lokal begrenzten PCA, obwohl bislang keine prospektiv-randomisierte Studie die Vorteile dieser minimal-invasiven Prozedur gegenüber anderen Verfahren belegen konnte.

5. Darstellung der eigenen wissenschaftlichen Arbeit

5.1 Analyse der Komplikationen der operativen Therapie des BPS (Publikationen I und II)

Trotz der in den letzten Jahren zunehmenden alternativen Operationstechniken bleibt die TURP die operative Standardtherapie gemäß den aktuellen europäischen Richtlinien für Männer mit LUTS aufgrund einer gutartigen Prostataobstruktion (BPO) und eines Prostatavolumens zwischen 30 und 80 ml [25]. Die TURP ist derzeit die einzige endoskopische chirurgische Behandlung von LUTS, für die über einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 20 Jahren eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde [40] [41]. Selbst diese hoch standardisierte Therapie weist jedoch eine 30-tägige postoperative Mortalität zwischen 0,1 und 0,4% und eine Gesamtmorbidität von mehr als 10% auf [25], [42]. Komplikationen sind TUR-Syndrom, Bluttransfusion, Gerinnselretention (Blasentamponade) und akute Harnretention während der perioperativen Phase sowie Blasenhalstenose, Harnröhrenstriktur oder Reintervention im Langzeitverlauf [25], [41]. Eine offene Prostatektomie (OP) wird in den EAU-Richtlinien aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit weiterhin für LUTS-Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 80 ml empfohlen [25], es wird jedoch auf die signifikante therapiebedingte Morbidität hingewiesen. Die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP), die hinsichtlich der Wirksamkeit gleichwertig aber mit einer geringeren Morbidität verbunden ist, wird bei gleichem Evidenzgrad und Empfehlungsgrad für ein Prostatavolumen von mehr als 80ml empfohlen [25]. Als Mitglied des fünfköpfigen Expertenpanels Urologie des WIdO (Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen), dessen primärer Aufgabenbereich die Erstellung von Qualitätsindikatoren für Prostataoperationen (sowohl bei der gutartigen als auch bei malignen Erkrankungen der Prostata) anhand von anonymisierten Abrechnungsdaten war, hatte ich die Gelegenheit, wissenschaftliche Fragenstellungen anhand dieses sehr großen Datenpools zu bearbeiten. Routinedaten der Krankenkassen ermöglichen eine effiziente und sektorenübergreifende Erfassung von Behandlungsverläufen. Ein großer Vorteil ist die einfache Verfügbarkeit von vollständigen Langzeitverläufen wie in den hier dargestellten Analysen, da es -abgesehen von Sterblichkeit und Fällen von

Versicherungswechsel- keine Studienabbrecher gibt. Alle Behandlungsereignisse eines Versicherten sind unabhängig vom Behandler, Ort und Zeitpunkt zugänglich. So können, wie hier gezeigt, Vorbehandlungen sowie Index- und Folgebehandlungen in der gleichen oder einer anderen Klinik ausgewertet werden. Auch Analysen von Langzeitüberlebensraten sind möglich. Aus der Perspektive der Versorgungsforschung liegt ein großes Potenzial in der breiten Abdeckung der bundesweiten Versorgungslandschaft.

Morbidität und Mortalität nach Operation bei Symptomen der unteren Harnwege: eine Studie von 95.577 Fällen aus einer bundesweiten deutschen Krankenversicherungsdatenbank (Publikation I)

Über den Vergleich verschiedener chirurgischer Methoden zur Therapie bei Symptomen der unteren Harnwege (LUTS) aufgrund einer gutartigen Prostataobstruktion (BPO) im Hinblick auf Komplikationen liegen nur wenige Daten aus der Praxis vor. Ziel der Arbeit war es, die Anteile der TURP, der OP und der laserbasierten chirurgischen Techniken – der Laservaporisation (PVP) und der Laserenukleation (LEP) - im Zeitverlauf zu bewerten und die Auswirkung der verschiedenen Techniken auf die Komplikationsraten zu analysieren.

In den bundesweiten Routinedaten der AOK wurden 95 577 Fälle mit BPS und TURP, LVP, LEP oder offen-chirurgischem Eingriff im Zeitraum von 2008 bis 2013 identifiziert. Dies erfolgte als Sekundärnutzung anonymisierter AOK-Abrechnungsdaten mit u.a. dem Vorteil einer Nachbeobachtung über den Krankenhausaufenthalt hinaus ohne zusätzlichen Dokumentationsaufwand.

Mit multiplen logistischen Regressionsmodellen wurde die Auswirkung des OP-Verfahrens auf Mortalität, Transfusionen, Reinterventionen wegen Nachblutung, längerfristige Reinterventionen (innerhalb eines Jahres) und sonstige Komplikationen unter Risikoadjustierung u.a. nach Alter und Begleiterkrankungen analysiert. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug 72 Jahre.

Bei der Analyse der Daten konnte festgestellt werden, dass es im Verlauf zu einem Fallzahlrückgang (alle Eingriffe zusammengefasst) um rund 20 % im Jahr 2013 gegenüber 2008 gekommen ist. Insgesamt 80,6% der Patienten der gesamten

Studiengruppe erhielten eine TURP. Im Studienzeitraum nahm jedoch der Anteil der TURP signifikant ab; 2008-10 und 2011-13 wurden bei 81,9 % respektive 79,1 % ($p < 0,001$) eine TURP durchgeführt. Bei Zusammenschluss LVP + LEP konnte im Zeitraum 2011 - 2013 (vs. 2008 - 2010) eine signifikante Zunahme der Laserverfahren (12,7 % vs. 9,1 %; $p < 0,001$) verzeichnet werden.

	Total	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Total, n	95,577	17,913	17,513	15,916	15,200	14,869	14,166
TURP, n (%)	78,192 (81.81)	14,935 (83.38)	14,541 (83.03)	13,102 (82.32)	12,457 (81.95)	12,016 (80.81)	11,141 (78.65)
LVP, n (%)	6,409 (6.71)	1,121 (6.26)	1,121 (6.40)	1,058 (6.65)	1,043 (6.86)	1,002 (6.74)	1,064 (7.51)
LEP, n (%)	2,600 (2.72)	204 (1.14)	295 (1.68)	282 (1.77)	386 (2.54)	656 (4.41)	777 (5.48)
Open PE, n (%)	8,376 (8.75)	1,653 (9.23)	1,556 (8.88)	1,474 (9.26)	1,314 (8.64)	1,195 (8.04)	1,184 (8.36)

Tabelle 1: Die verschiedenen Operationstechniken nach Jahren

Das mediane Alter der Patienten bei Therapie lag bei 72 Jahren und unterschied sich in den verschiedenen Gruppen nicht wesentlich. Die Unterschiede bei den Komorbiditäten sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	Total	TURP	LVP	LEP	OP
n	95,577	78,192	6,409	2,600	8,376
Alter, median (IQR)	72 (66 – 77)	72 (66 – 77)	72 (67 – 78)	72 (67 – 77)	73 (68 – 77)
Krankenhausaufenthalt, median (IQR)	7 (5 – 9)	6 (5 – 8)	5 (4 – 8)	5 (4 – 7)	12 (10 – 15)
Komorbiditäten, n (%)					
Blasendivertikel	1,136 (1.2)	917 (1.2)	55 (0.9)	20 (0.7)	144 (1.7)
Diabetes	19,128 (20.0)	15,470 (19.8)	1,485 (23.2)	494 (19.0)	1,679 (20.1)
Herzinsuffizienz	5,221 (5.5)	4,073 (5.2)	575 (9.0)	123 (4.7)	450 (5.4)
Herzrhythmusstörungen	9,557 (10.0)	7,362 (9.4)	982 (15.3)	302 (11.6)	911 (10.9)
Koronare Herzerkrankung	13,826 (14.5)	10,945 (14.0)	1,421 (21.2)	384 (14.8)	1,076 (12.9)

Vorheriger Schlaganfall oder Gehirnblutung	1,387 (1.5)	1,091 (1.4)	173 (2.7)	31 (1.2)	92 (1.1)
Chronisches Nierenversagen	7,129 (7.5)	5,649 (7.2)	762 (10.5)	166 (6.4)	642 (7.7)
Chronische Lungenerkrankung	7,760 (8.1)	6,360 (8.1)	710 (11.1)	192 (7.4)	498 (6.0)
Body Mass Index ≥ 35 kg / cm ²	5,131 (5.4)	4,121 (5.3)	330 (5.2)	68 (2.6)	612 (7.3)
Antithrombotische Behandlung, n (%)	20,757 (21.7)	16,441 (21.0)	2,170 (33.9)	614 (23.6)	1,532 (18.3)

Tabelle 2: Deskriptive Charakteristika und Co-Morbidität der 95 577 Fälle

Reinterventionen wegen Harninkontinenz nach den Eingriff wurde nur bei 0,14% der Gesamtpatienten verzeichnet. Die unadjustierte 30-Tage Mortalitätsrate lag bei 0,36%, und die 1-Jahres Gesamtkomplikationsrate lag bei 18,88%. Bei den unterschiedlichen Operationstechniken wurde eine Reintervention innerhalb eines Jahres am häufigsten wegen wiederkehrender Symptome durchgeführt (bei 6,16% der Gesamtpatienten), gefolgt von Re-Eingriffen wegen einer Blasenhalsenge bzw. –sklerose (Tabelle 3).

Im Vergleich zur TUR-P (Referenzkategorie) hatten offen-chirurgische Eingriffe ein erhöhtes Risiko bei Sterblichkeit (Odds Ratio (OR) 1,47, $p < 0,001$), Transfusionen (OR 5,21, $p < 0,001$) und sonstigen Komplikationen (OR 2,17, $p < 0,001$), aber ein niedrigeres Risiko für Reinterventionen bei Nachblutung (OR 0,75, $p < 0,001$) und längerfristige Reinterventionen (OR 0,50, $p < 0,001$).

Bei Laservaporisationen war das Risiko für Transfusionen (OR 0,58, $p < 0,001$) und Reinterventionen bei Nachblutung (0,77, $p < 0,001$) geringer als bei TURP, aber das Risiko für längerfristige Reinterventionen erhöht (OR 1,48, $p < 0,001$). Laserenukleationen hatten ein erhöhtes Risiko für Reinterventionen wegen Nachblutung (OR 1,37, $p < 0,001$).

	Nach Verfahren				Total
	TURP	LVP	LEP	OP	
N (%)	78,192 (81.81)	6,409 (6.71)	2,600 (2.72)	8,376 (8.76)	95,577 (100.0)
Mortalität (30d)	252 (0.32)	37 (0.58)	7 (0.27)	43 (0.51)	339 (0.36)
Transfusionen (30d)	2,639 (3.40)	175 (2.77)	73 (2.82)	1,207 (14.49)	4,094 (4.32)
Reinterventionen wegen Blutung (30d)	5,708 (7.36)	438 (6.94)	233 (9.01)	495 (5.97)	6,874 (7.26)
Reinterventionen (1y)	6,168 (8.22)	724 (12.06)	172 (6.89)	408 (5.04)	7,472 (8.16)
<i>...davon: wegen wiederkehrenden Symptomen (1y)</i>	4,653 (6.21)	607 (10.13)	130 (5.22)	242 (2.99)	5,632 (6.16)
<i>...davon : wegen Blasenhalssklerose (1y)</i>	1,345 (1.80)	139 (2.33)	39 (1.57)	122 (1.51)	1,645 (1.80)
Adverse events (30d)	2,255 (2.91)	249 (3.93)	71 (2.74)	516 (6.19)	3,091 (3.26)
Gesamtkomplikationen (1y)	13,730 (18.10)	1,313 (21.48)	454 (17.98)	2,007 (24.42)	17,504 (18.88)

Tabelle 3: Komplikationsrate der verschiedenen Operationstechniken

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass die TURP in Deutschland weiterhin die am häufigsten durchgeführte chirurgische Therapiemodalität für Patienten mit BPS darstellt – etwa vier von fünf operierten BPS-Patienten erhielten eine TURP. Allerdings nahm der Anteil der TURP im Untersuchungszeitraum kontinuierlich ab (von 83 % im Jahr 2008 bis auf 77 % im Jahr 2013), was auf die zunehmende Verwendung von LVP und LEP zurückzuführen ist. Die Anwendung einer offenen Adenomektomie hingegen blieb mit 8 - 9% über den gesamten Untersuchungszeitraum relativ konstant.

Bei der Auswertung konnte zudem festgestellt werden, dass ca. 40% der relevanten Komplikationen nach der Entlassung aus dem ersten Krankenhausaufenthalt zu

verzeichnen sind. Die erfasste Gesamtkomplikationsrate lag bei 10,81% im Startfall und bei 18,88% nach einem Follow-up von einem Jahr.

In Zusammenfassung der erzielten Studienergebnisse aus einem Real-World-Data-Setting kann somit geschlussfolgert werden, dass keines der Operationsverfahren eine eindeutige Überlegenheit in allen Teilaspekten zeigt. Die TUR-P stellt in Deutschland weiterhin das Standardverfahren in der operativen Therapie des BPS dar, jedoch lässt sich eine relevante Zunahme vaperisierender und enukleierender Laserverfahren verzeichnen.

Insgesamt zeigen alle operativen Therapieverfahren eine ausreichende Patientensicherheit, wobei die offene Adenomektomie als invasivstes Verfahren die größte therapieassoziierte Mortalität und Morbidität aufweist. In Übereinstimmung mit anderen Studien kann aus dem Patientenalter und der Evaluation der Komorbidität eine Abschätzung der postoperativen Komplikationsrate erfolgen. Aus diesem Grund sollten diese Kriterien zur OP-Indikationsstellung mit herangezogen werden.

Chirurgische Reinterventionsraten nach invasiver Behandlung von Symptomen der unteren Harnwege aufgrund eines gutartigen Prostatasyndroms: Eine Vergleichsstudie mit mehr als 43.000 Patienten mit Langzeit-Follow-up (Publikation II)

Neben den Ergebnissen der ersten Arbeit war ein weiterer interessanter Aspekt die Analyse der Langzeitkomplikationen der verschiedenen Verfahren zur operativen Therapie des LUTS. Die chirurgische Reinterventionsrate im Langzeitverlauf gilt als ein belastbarer Parameter zur Effektivitäts-Bewertung eines operativen Therapieverfahrens bei BPS [25], [42]. Unterstützt wird diese Forderung nach einer Langzeitbeobachtung durch zweierlei Überlegungen: ad 1) durch die nahezu kontinuierliche Zunahme der Reinterventionen in allen vier Therapieverfahren bis hin zum fünften Jahr nach Primärchirurgie, und ad 2) durch den erwartbaren langen Lebenszeitraum operierter BPS-Patienten, wobei in unserer Studiengruppe noch etwa 85% der operierten Patienten den 5-Jahres-Endpunkt überlebten (selbst in der diesbezüglichen Risikogruppe der >70-jährigen lebten 5 Jahre nach Primärchirurgie noch 75%).

Eredics et al. veröffentlichte eine Analyse von 21.674 Fällen zwischen 2002 und 2006 aus einer landesweiten österreichischen Datenbank mit TUR-P (94%) oder OP (6%) und berichtete über 8-Jahres-Reinterventionsraten von 12,7% bzw. 8,8% [42]. Bisher gab es jedoch keine vergleichbaren groß angelegten Studien zum Langzeitergebnis von PVP oder LEP im Vergleich zu TUR-P oder OP, was zu einem Mangel an Beweisen hinsichtlich ihres langfristigen Erfolges im Vergleich zu den weitgehend günstigen Ergebnissen von TUR-P und OP führte [43], [44].

In den bundesweiten Routinedaten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) der Jahre 2011 bis 2013 wurden 43.041 männliche Patienten identifiziert, bei denen eine TUR-P (n=34.526), LVP (n=3.050), LEP (n=1.814) oder OP (n=3.651) bei BPS durchgeführt wurde. Reinterventionen innerhalb von 5 Jahren wurden insgesamt und in risikoadjustierten Cox-Regressionsmodellen analysiert.

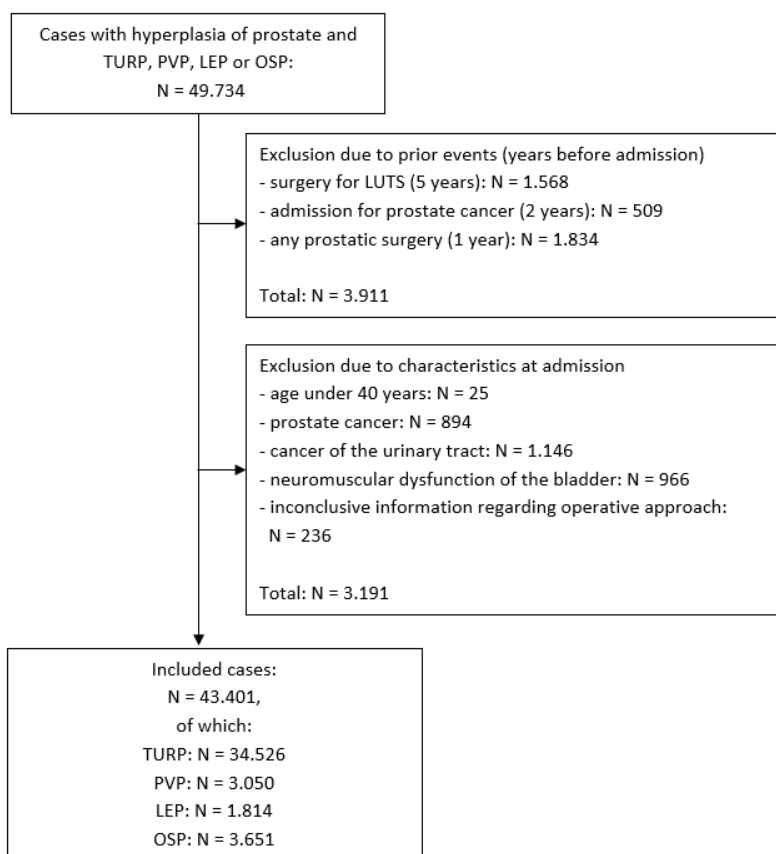


Abb. 3: Flussdiagramm zur Darstellung des Einschlusses der BPS-Patienten in die vorliegende Arbeit

Das reinterventionsfreie Überleben nach der Kaplan-Meier-Methode betrug 87,5% (95%-Konfidenzintervall (KI): 87,2%-87,8%). Die nach Kaplan-Meier berechnete

Wahrscheinlichkeit für das Überleben ohne Reintervention wegen BPS bzw. wegen HS oder BS lagen bei 91,5% (95%-KI: 91,2%-91,7%) bzw. 93,0% (95%-KI: 92,8%-93,3%). LVP war gegenüber TURP mit einem erhöhten Risiko für Reinterventionen insgesamt (Hazard Ratio (HR) 1,31; 95%-KI 1,18-1,47) und Reinterventionen wegen BPS (HR 1,53; 95%-KI 1,35-1,73) verbunden. Bei OP waren alle Reinterventionsrisiken geringer als bei der TURP (gesamt: HR 0,43; 95%-KI 0,37-0,50; wegen BPS: HR 0,38; 95%-KI 0,31-0,46; wegen HS/BS: HR 0,45; 95%-KI 0,37-0,55).

Anhand der vorliegenden Auswertung kann geschlussfolgert werden, dass langfristige Unterschiede in der Effektivität und dem Komplikationsrisiko bei der Wahl des Operationsverfahrens für Eingriffe bei BPS berücksichtigt werden sollten.

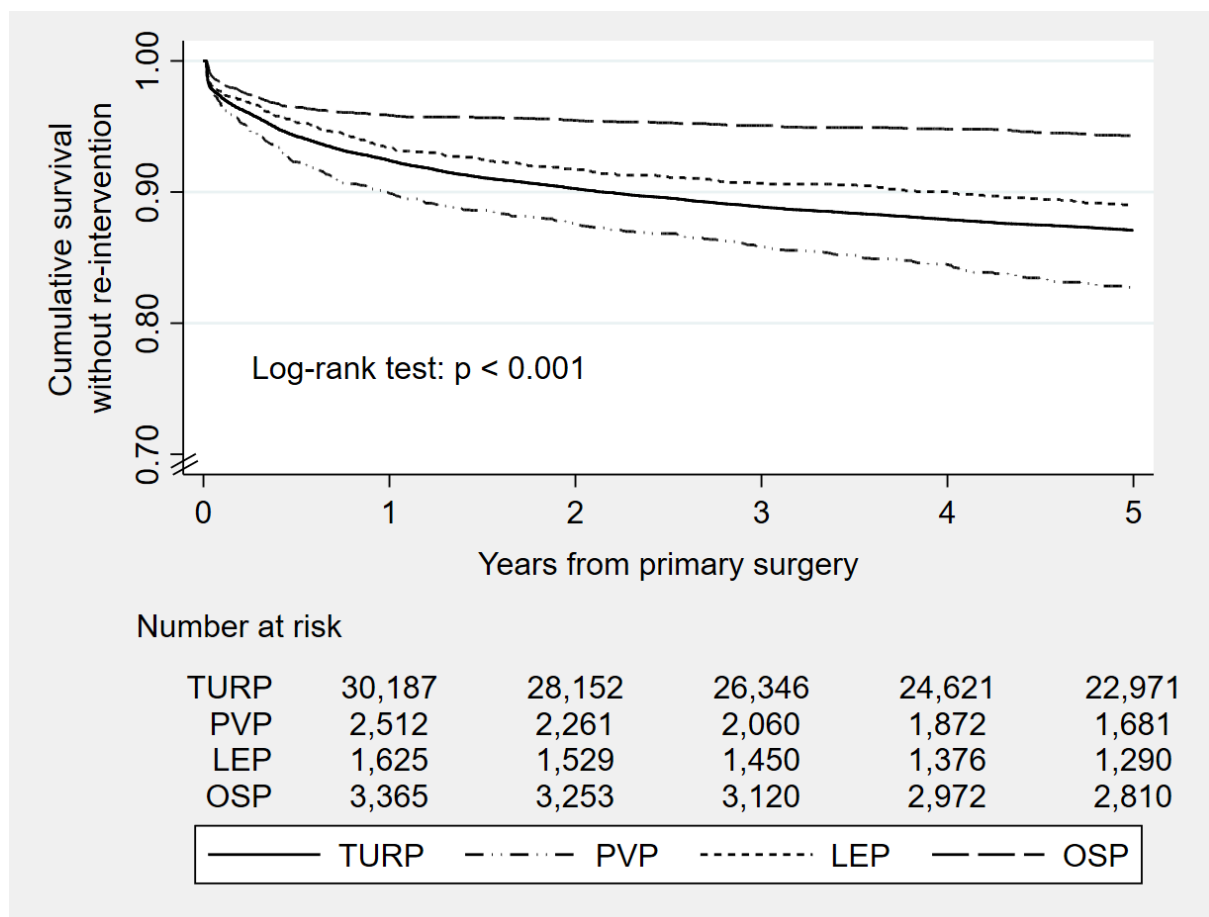


Abb. 4: Kaplan-Meier 5-Jahres Überleben ohne Reintervention bei den verschiedenen Operationstechniken

5.2 Patientenbefragung bezüglich des Einflusses vom Zigarettenkonsum auf das Prostatakarzinom: die KRAUT-Studie (Publikationen III und IV)

Die Arbeiten drei und vier resultieren auf unterschiedlichen Analysen einer selbstentwickelten bi-zentrischen Fragebogenstudie, der KRAUT-Studie: „**Kenntnisse** von Malignompatienten in der Urologie über den Zusammenhang zwischen **Rauchen** und **urologischen Tumoren**“. Es wurde ein 23 Items umfassender Fragebogen (Abb. 5-7) mit dem Ziel entwickelt, bei stationär behandelten Patient/in mit histologisch gesicherten urologischen Tumorerkrankungen (PCA, Urothelkarzinom der harnableitenden Wege/TCC, Nierenzellkarzinom/RCC, Hodenkarzinom) den Wissens- und Kenntnisstand über den Zusammenhang ihrer sowie anderer Tumorerkrankungen (hinsichtlich Entstehung und Prognose) mit dem Zigarettenkonsum zu ermitteln. Im Vorfeld der Studieninitiierung wurde der Fragebogen in Form eines Interviews an 25 uroonkologischen Patient/in hinsichtlich Verständlichkeit und Eindeutigkeit der Fragestellungen validiert. Neben dem Nachweis einer histologisch gesicherten urologischen Tumorerkrankung waren für den Studieneinschluss die Aufklärungsfähigkeit und ein Mindestalter von 18 Jahren Grundvoraussetzungen. Es lag hierfür ein Positivvotum der Ethikkommission der Landesärztekammer des Bundeslandes Bayern vor (BLÄK-EK-Nr. 13012). Die Fragebogenstudie wurde vom 01.09.2013 bis 31.12.2014 in den Urologischen Kliniken des St. Elisabeth-Klinikums Straubing und des Caritas-Krankenhauses St. Josef (Universität Regensburg) durchgeführt. Neben den Antworten zu den 23 Items des Patientenfragebogens wurden die demografischen und klinischen sowie onkologischen Kriterien von insgesamt 258 Patienten (TCC, n = 88; RCC, n = 34; PCA, n = 124; Keimzelltumor, n = 12) aufgezeichnet.

MUSTER

EvaSys *KRAUT-Studie (vom Patienten auszufüllen)* Electric Paper

KRAUT_PAT1

Markieren Sie so: Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst.
 Korrektur: Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.

1. Zentrums-Nummer und Pat.ID

1.1 Zentrumsnummer:

1.2 Patienten-ID:

2. Fragen zur Studie

2.1 Nehmen Sie das erste Mal an dieser Fragebogenstudie teil?
 Ja, erstmalige Teilnahme Nein, habe bereits teilgenommen, fühle mich seitdem etwas besser über den Zusammenhang urologischer Tumoren und Rauchen informiert Nein, habe bereits teilgenommen, fühle mich seitdem etwas besser über den Zusammenhang urologischer Tumoren und Rauchen informiert

Nein, habe bereits teilgenommen, fühle mich seitdem wesentlich besser über den Zusammenhang urologischer Tumoren und Rauchen informiert

2.2 Sind Sie Raucher? (mehrere Antworten möglich)
 a. Ich bin Nichtraucher (weder Zigaretten noch Tabak in anderer Form) b. Ich bin Zigaretten-Raucher c. Ich bin Ex-Zigarettenraucher
 d. Ich bin Gelegenheitsraucher (< 19 Zigaretten pro Monat) e. Ich bin gelegentlicher (nicht täglicher) Zigaretten- u./o. Pfeifenraucher f. Ich bin starker (täglicher) Zigaretten- u./o. Pfeifenraucher

Folgende zwei Punkte nur ausfüllen, wenn Sie Zigarettenraucher sind; (sonst weiter mit Frage 2.5)

2.3 Ich bin Zigaretten-Raucher und rauche jetzt seit insgesamt xx Jahren (bei Unterbrechung werden diese Jahre einfach abgezogen):
 Jahre

Abb. 5: Seite 1 und 2 des KRAUT-Fragebogens

MUSTER

EvaSys *KRAUT-Studie (vom Patienten auszufüllen)* Electric Paper

2. Fragen zur Studie (Fortsetzung)

2.4 mit im Durchschnitt xxx Zigaretten pro Tag:
 Zigaretten

Die folgenden drei Punkte nur ausfüllen, wenn Sie Ex-Zigarettenraucher sind; (sonst weiter mit der Frage 2.8)

2.5 Ich bin Ex-Zigarettenraucher, rauchte aber insgesamt xx Jahre:
 Jahre

2.6 mit im Durchschnitt xxx Zigaretten pro Tag:
 Zigaretten

2.7 seit xx Jahren bin ich jedoch Nichtraucher:
 Jahren

2.8 Haben Sie aufgrund Ihrer Tumorerkrankung den Nikotinverbrauch verändert?
 a. Ich bin Nichtraucher b. Ich habe aufgrund der Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufgehört c. Ich habe aufgrund der Tumorerkrankung das Rauchen reduziert
 d. Ich beabsichtige, aufgrund der Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufzuhören e. Ich habe meine Rauchgewohnheiten verändert, was aber nichts mit der aktuellen Tumorerkrankung, sondern mit anderen Krankheiten zu tun hat f. Ich habe meine Rauchgewohnheiten verändert, was aber nichts mit der aktuellen Tumorerkrankung und auch nichts mit anderen Krankheiten zu tun hat

2.9 Hatten Sie bereits ein Informationsgespräch, dass die Entstehung Ihrer Tumorerkrankung ggf. etwas mit dem Rauchen zu tun haben könnte? (mehrere Antworten möglich, Antworten auch bei Nichtrauchern möglich)
 a. Nein b. Ja, mit dem Hausarzt oder Internisten c. Ja, mit meinem niedergelassenen Urologen (Antwort auch bei Nichtraucher möglich)
 d. Ja, mit einem Urologen in der Klinik e. Ja, mit bei b-d nicht aufgeführten Ärzten f. Ja, mit anderem medizinischen Personal (z.B. Krankenschwestern)

MUSTER

EvaSys *KRAUT-Studie (vom Patienten auszufüllen)* Electric Paper

2. Fragen zur Studie (Fortsetzung)

2.10 Hatten Sie bereits ein Informationsgespräch darüber, dass der Verlauf (die Prognose) Ihrer Tumorerkrankung ggf. etwas mit dem Rauchen zu tun haben könnte? (mehrere Antworten möglich)
 a. Nein b. Ja, mit dem Hausarzt oder Internisten (Antwort auch bei Nichtraucher möglich) c. Ja, mit meinem niedergelassenen Urologen (Antwort auch bei Nichtraucher möglich)
 d. Ja, mit einem Urologen in der Klinik (Antwort auch bei Nichtraucher möglich) e. Ja, mit bei b-d nicht aufgeführten Ärzten (Antwort auch bei Nichtraucher möglich) f. Ja, mit anderem medizinischen Personal (z.B. Krankenschwestern) (Antwort auch bei Nichtraucher möglich)

2.11 Sind Sie in Gesprächen mit Ihren Ärzten bislang direkt aufgefordert worden, aufgrund der aktuellen Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufzuhören, das Rauchen einzuschränken bzw. im Falle eines Nichtrauchers gar nicht erst mit dem Rauchen anzufangen?
 Nein Ja

2.12 Welche der folgenden Aussagen ist für Sie richtig / trifft für Sie zu? (zwei Antworten erforderlich; eine bei a-c UND die andere bei d-e):
 a. Die Entstehung meiner aktuellen Tumorerkrankung hat nichts mit dem Rauchen zu tun, da ich niemals rauchte b. Die Entstehung meiner aktuellen Tumorerkrankung hat nichts mit dem Rauchen zu tun, obwohl ich Raucher bin bzw. vormals rauchte c. Ich bin Raucher bzw. Ex-Raucher und glaube, dass Rauchen einen Einfluss auf die Entstehung meiner Tumorerkrankung ausübt
 d. Der weitere Verlauf meiner aktuellen Tumorerkrankung (Prognose) wird nicht davon beeinflusst, ob ich mit dem Rauchen fortfahre bzw. mit dem Rauchen beginne e. Der weitere Verlauf meiner aktuellen Tumorerkrankung (Prognose) wird davon beeinflusst, ob ich mit dem Rauchen fortfahre bzw. mit dem Rauchen beginne

2.13 Hätten Sie von dem Zusammenhang Ihrer Tumorerkrankung mit dem Rauchen vor Ausbruch des Tumors gewusst, hätten Sie dann mit dem Rauchen aufgehört?
 a. Bin Nichtraucher und die Veränderung von Tumoren ist einer der Gründe dafür b. Bin Nichtraucher, jedoch hat das nichts mit der Angst vor einer möglichen Tumorentstehung zu tun c. Bin Raucher und hätte dann vor der Tumordiagnose damit aufgehört
 d. Bin Raucher und hätte dann nicht mit dem Rauchen aufgehört e. Bin Ex-Raucher und habe deswegen mit dem Rauchen aufgehört f. Bin Ex-Raucher, habe jedoch nicht deswegen mit dem Rauchen aufgehört

Abb. 6: Seite 3 und 4 des KRAUT-Fragebogens

MUSTER

EvaSys *KRAUT-Studie (vom Patienten auszufüllen)* Electric Paper

2. Fragen zur Studie (Fortsetzung)

Denken Sie, dass der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und nachfolgenden Aussagen richtig ist?
 Es folgen drei Thesen zur Entstehung und drei Thesen zum Verlauf der Tumorerkrankung, jeweils eine pro Tumorart ist richtig. Also bitte nur ein Kreuz pro Tumorart und Entstehung bzw. pro Tumorart und Verlauf.

	Halsblasenkrebs	Nierenkrebs	Prostatakrebs	Hodenkrebs
2.14 Rauchen ist eine der Hauptursachen für die Entstehung der Tumorerkrankung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.15 Ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entstehung der Tumorerkrankung wird diskutiert, ist aber nicht bewiesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.16 Es gibt <u>keinen</u> Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entstehung der Tumorerkrankung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.17 Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Verlauf der Tumorerkrankung (heilbar oder nicht heilbar, Geschwindigkeit des Vorschreitens).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.18 Ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Verlauf der Tumorerkrankung wird diskutiert, ist aber nicht bewiesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.19 Es gibt <u>keinen</u> Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Verlauf der Tumorerkrankung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.20 Fühlten Sie sich insgesamt über den potentiellen Zusammenhang Ihrer Tumorerkrankung mit dem Rauchen gut aufgeklärt? (Frage kann auch von den Nichtrauchern beantwortet werden) (mehrere Antworten möglich)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> a. Die Aufklärung ist aufgrund des nicht existierenden Zusammenhangs nicht notwendig	<input type="checkbox"/> b. Ja, die Aufklärung war sowohl durch Medien, öffentliche Informationsarbeit und meine behandelnden Ärzte gut	<input type="checkbox"/> c. Nein, die Aufklärung ist durch die Medien und durch öffentliche Informationsarbeit zu gering		
<input type="checkbox"/> d. Nein, die Aufklärung ist durch meine behandelnden Ärzte zu gering				

MUSTER

EvaSys KRAUT-Studie (vom Patienten auszufüllen) Electric Paper

2. Fragen zur Studie [Fortsetzung]

2.21 Würden Ihnen von den behandelnden Ärzten Hilfsmittel zur Unterbrechung des Rauchens angeboten? (mehrere Antworten möglich)

<input type="checkbox"/> a. Bin Nichtraucher	<input type="checkbox"/> b. Bin Raucher und mir wurde keines der unten aufgeführten Dinge (c-f) angeboten	<input type="checkbox"/> c. Ja, Informationsbroschüren vom Hausarzt / Internisten
<input type="checkbox"/> d. Ja, Informationsbroschüren vom Urologen	<input type="checkbox"/> e. Ja, Möglichkeiten zum Nikotinersatz oder zur Therapie meines Rauchverhaltens durch den Hausarzt / Internisten	<input type="checkbox"/> f. Ja, Möglichkeiten zum Nikotinersatz oder zur Therapie meines Rauchverhaltens durch den Urologen

2.22 Wie viel Zeit wurde bislang insgesamt von den Sie behandelnden Ärzten aufgewandt, um Sie über den möglichen Zusammenhang des Rauchens und urologischen Tumorerkrankungen aufzuklären?

<input type="checkbox"/> a. Ich wurde noch nie über diesen Zusammenhang aufgeklärt	<input type="checkbox"/> b. Die gesamte Zeit umfasste zusammen bisher weniger als 5 Minuten	<input type="checkbox"/> c. Die gesamte Zeit umfasste zusammen bisher von 5 Minuten bis maximal 10 Minuten
<input type="checkbox"/> d. Die gesamte Zeit umfasste zusammen mehr als 10 Minuten		

2.23 Falls Sie über den möglichen Zusammenhang von den behandelnden Ärzten mehr als 10 Minuten aufgeklärt wurden (Antwort 2.22 d.), wie viele Minuten waren es?

Minuten

Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihre Teilnahme!

MUSTER

Abb. 7: Seite 5 des KRAUT-Fragebogens

Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Bereitschaft zur Reduzierung des Nikotinkonsums - Ergebnisse einer Umfrage bei urologischen Krebspatienten (KRAUT Studie) (Publikation III)

Dass Rauchen ein nachgewiesener oder vermuteter Risikofaktor für mehrere urologische Karzinome ist, wird ärztlicherseits mit betroffenen Patient/in zu selten diskutiert. Beim Urothelkarzinom darf der Einfluss des Rauchens auf die Tumorentstehung als gesichert gelten. In unserer Studie wussten nur 50 von 77 Patienten mit der Diagnose eines Urothelkarzinoms (UC), die diese Frage beantworteten, dass Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung eines UC ist (64,9%). Jedoch 100% der Patient/in wussten, dass Rauchen ein Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist. Lediglich 40 von 67 UC-Patienten (59,7%) wussten, dass das Rauchen einen Einfluss auf das Rezidivverhalten ihrer Tumorerkrankung hat.

Die größte anteilige Patientengruppe wies in dieser Studie ein PCA auf (124/258; 48,1%). Der Zusammenhang zwischen Rauchen und PCA-bezogener Mortalität

konnte durch den systematischen Review von Islami et al belegt werden [9]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, als Ergebnis unseres multivariaten Modells festzuhalten, dass die Bereitschaft von weiblichen im Vergleich mit männlichen Tumorpatienten um den Faktor 5,6 höher ist, aufgrund ihrer Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufzuhören (OR 5,6, $p=0,002$) (Tabelle 4). Unsere Ergebnisse haben zudem gezeigt, dass die Bereitschaft, das Rauchen nach der Diagnose eines urologischen Karzinoms zu beenden oder zu reduzieren, neben den weiblichen auch bei jüngeren Patienten größer ist. Um die Bereitschaft männlicher und älterer Patienten zu erhöhen (was insbesondere die Gruppe der PCA-Patienten betrifft), sollten Beratungsgespräche mit diesen Patienten eindringlicher und konsequenter geführt werden.

Nur 49 der insgesamt 258 befragten Patient/in (19%) hatten ein Aufklärungsgespräch bezüglich des Rauchens und der Auswirkungen auf den Tumor mit ihrem Urologen oder Urologin geführt, und nur 15 von 160 aktiven oder ehemaligen Rauchern/in (9,4%) wurde eine spezielle Intervention angeboten, um das Rauchen zu reduzieren oder zu beenden.

Multivariate Logistic Regression Analysis Examining Influence of Different Variables on Patients' Decision to Stop or Reduce Smoking Due To a Urologic Tumor			
Variable	OR (95% CI)	P Value	P Value (Bootstrap-
Female gender (reference, male)	5.59 (1.85-	.002	.002
Age quartile			
Q1 (<58 years)	Reference	NA	NA
Q2 (58-65 years)	0.39 (0.15-0.96)	.041	.031
Q3 (>65-71 years)	0.18 (0.06-0.51)	.001	.001
Q4 (>71 years)	0.04 (0.01-0.35)	.003	.002
Pack-years, continuous, kg/m ²	0.99 (0.98-1.01)	.930	.921

Abbreviations: CI = confidence interval; NA = not applicable; OR = odds ratio; Q = quartile.

Tabelle 4 Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Prüfung des Einflusses verschiedener Variablen auf die Entscheidung des Patienten, den Nikotinkonsum aufgrund der Karzinomerkkrankung zu reduzieren bzw. diesen bereits aus onkologischen Gründen reduziert zu haben.

Was wissen Patienten mit einem Prostatakarzinom über das Rauchen? Ergebnisse einer bizenrischen Fragebogenstudie (Publikation IV)

Grundlage der Studie ist die Kenntnis einer Metaanalyse, dass Prostatakarzinompatienten unterschiedlicher Tumorstadien und Therapien eine um 24% erhöhte PCA-spezifische Mortalität aufweisen, sofern sie aktive Raucher sind [28]. Zudem konnten Islami et al. in dieser Metaanalyse eine Abhängigkeit der PCA-Mortalität von der kumulativen Dosis des Zigarettenrauchens belegen [9]. Es ist gegenwärtig ungeprüft, inwieweit diese Studienergebnisse ihren Niederschlag in spezifischen Empfehlungen in der ärztlichen Praxis finden und welchen diesbezüglichen Kenntnisstand PCA-Patienten ganz unterschiedlicher Tumorstadien aufweisen.

Nur 27,3% der zum Zeitpunkt der Fragebogenstudie aktiven Raucher wurden von einem Arzt aufgefordert, nach Diagnosestellung des PCA mit dem Zigarettenkonsum aufzuhören. Nur 18,2% der aktiven Raucher erhielten ein Aufklärungsgespräch über den prognoseverschlechternden Einfluss des Rauchens.

Die Studienhypothese, dass dem urologischen Tumorpatient/in ärztlicherseits nur unzureichend die Interruption des Rauchens empfohlen und diese Empfehlung nicht hinreichend anhand des negativen Prognoseeinflusses motiviert wird, konnte durch die von uns erzielten Studienergebnisse bestätigt werden. Es muss hierbei kritisch konstatiert werden, dass in den ärztlichen Aufklärungs- und Informationsgesprächen mit dem urologischen Tumorpatient/in diesen wichtigen Erkenntnissen mit einem Einfluss auf die weitere Tumorerkrankung nicht hinreichend Rechnung getragen wird.

Patienten mit urologischen Tumoren müssen von ihren behandelnden Urologen bzw. Urologin direkt über ihre Rauchgewohnheiten und die Auswirkungen des Rauchens auf das Fortschreiten des urologischen Krebses beraten werden. Eine solche Beratung könnte dem Patient/in helfen, den potentiellen Einfluss des Rauchens auf ihren Krankheitsverlauf zu verstehen, und ihnen die Möglichkeit geben, das Rauchen nachfolgend zu unterlassen.

5.3 Der Einfluss des Body-Mass-Index bei Patienten mit da Vinci-Prostatektomien (Publikationen V und VI)

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2016 39% der Erwachsenen weltweit übergewichtig mit einem Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ sowie 11% der Männer (und 15% der Frauen) adipös mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ [45]. Deutschland verzeichnet hierbei eine hohe Adipositas-Prävalenz: 54% der Erwachsenen weisen einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ auf, bei 18% liegt der BMI über 30 kg/m^2 [46]. Noch höhere Prävalenzen finden sich gegenwärtig in den USA, wo 36% der Bevölkerung adipös sind [47].

Gegenstand der in diesem Kapitel vorgestellten Arbeiten war es, den Einfluss eines höheren BMI auf das onkologische Outcome (hier insbesondere den chirurgischen Schnittrand) von RALP-Patienten zu analysieren. Bei größerem Leibesumfang der Patienten wird auch eine andere PSA-Distribution im menschlichen Körper diskutiert (Hämodilution), so dass es sein kann, dass Patienten mit höherem BMI erst später durch ihren PSA-Wert auffällig werden (oder anders gesagt: dass auf den PSA-Wert runtergebrochen (=bei gleichem PSA) Patienten mit einem höheren BMI aggressivere Karzinome aufweisen) [48]. Das könnte bspw. daran liegen, dass sie verhältnismäßig später detektiert werden – da das vom Karzinom exprimierte PSA sich in ihrem Körper anders verteilt (auch das Blutvolumen ist hierbei häufig höher). Zudem besteht Evidenz darin, dass sich sehr adipöse Patienten schwieriger einer RALP unterziehen lassen, da die adipöse Abdominalwand den Armbewegungen andere Widerstände entgegen stellt [49]. Auch dadurch kann ggf. die onkologische Sicherheit hinsichtlich des chirurgischen Absetzungsrandes beeinflusst werden.

Einfluss des Body-Mass-Index auf histopathologische und intraoperative Kriterien in einer konsekutiven Serie von Patienten mit roboterassistierter radikaler Prostatektomie (Publikation V)

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bildete anhand einer unizentrischen prospektiv erstellten Datenbank aller konsekutiven Patienten mit primärer RARP des Zeitraumes 2008-2013 die Prüfung von drei Hypothesen: (1) ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ kann Hinweis auf eine aggressivere Tumorbilologie sein, (2) Patienten mit Obesitas weisen keine

Verbindung zu den intraoperativen Parametern „höherer Blutverlust“ und „längere Operationszeit“ auf, sofern die Ergebnisse mit der operativen Expertise des Chirurgen adjustiert werden und (3) ein höherer BMI ist auch mit einer höheren Komplikationsdichte assoziiert.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Studie geschlussfolgert werden, dass eine Adipositas, die wir bei 18,2% unserer Patienten nachwiesen, (1) nicht mit einer aggressiveren Tumorbiologie assoziiert war, (2) die intraoperativen Kriterien Blutverlust und OP-Zeit auch dann beeinflusste, wenn die Ergebnisse hinsichtlich der Expertise des Operateurs adjustiert wurden und (3) nicht häufiger zu gravierenden Komplikationen der Clavien-Dindo Grade ≥ 3 führte (Tabellen 5 und 6). Andererseits musste jedoch auch festgestellt werden, dass Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im univariaten Vergleich signifikant häufiger positive chirurgische Schnittträger aufwiesen im Vergleich mit Patienten der BMI-Kategorien < 25 kg/m² bzw. 25-29,9 kg/m² (44,4% versus 26,6% bzw. 25%; $p=0,010$). In einem gut ausbalancierten multivariaten Modell für den Endpunkt R1 konnte hierbei die Signifikanz des Einflusses von BMI (dichotomisiert in ≥ 30 vs. < 30 kg/m²) nur marginal verfehlt werden (OR 2,04 (0,96-4,31); $p=0,063$).

Studienkriterien	Studiengruppe (n=346)	<25 kg/m ² (n=79)	25-29,9 kg/m ² (n=204)	≥30 kg/m ² (n=63)	p
Medianes Alter, Jahre (IQR)	65,2 (59,3-70,2)	62,8 (57,9-69,6)	66,5 (59,7-70,7)	65,2 (60,0-69,9)	p=0,111
BMI, kg/m ² (IQR)	26,9 (25,2-29,1)	24,1 (23,4-24,5)	27,1 (25,9-28,1)	32,1 (31,0-33,7)	p<0,001
ASA-Physical Status					
1-2	274 (79,2%)	68 (86,1%)	164 (80,4%)	42 (66,7%)	p=0,015
3	72 (20,8%)	11 (13,9%)	40 (19,6%)	21 (33,3%)	
Positive Familienanamnese	54 (15,6%)	17 (21,5%)	27 (13,2%)	10 (15,9%)	p=0,226
Medianes PSA, ng/ml (IQR)	8,1 (5,5-12,1)	7,2 (4,5-13,5)	8,3 (5,8-11,6)	8,0 (5,3-13,6)	p=0,533
cT-Stadium					
cT1a-c	224 (64,7%)	46 (58,2%)	139 (68,1%)	39 (61,9%)	p=0,233
cT2	115 (33,2%)	32 (40,5%)	62 (30,4%)	21 (33,3%)	
cT3	7 (2,1%)	1 (1,3%)	3 (1,5%)	3 (4,8%)	
Biopsie Gleason-Score (bGS)					
bGS6	222 (64,2%)	49 (62,0%)	135 (66,2%)	38 (60,3%)	p=0,262
bGS7	94 (27,2%)	21 (26,6%)	57 (27,9%)	16 (25,4%)	
bGS8-10	30 (8,6%)	9 (11,4%)	12 (5,9%)	9 (14,3%)	
Operateur					
1	266 (76,9%)	67 (84,8%)	157 (77,0%)	42 (66,7%)	p=0,039
2	80 (23,1%)	12 (15,2%)	47 (23,0%)	21 (33,3%)	
Mediane Operationszeit*, min (IQR)	224 (200-254)	214 (180-238)	225 (200-253,5)	235 (210-273)	p<0,001
Medianer Blutverlust, ml (IQR)	200 (120-300)	200 (100-300)	200 (112,5-300)	300 (200-500)	p<0,001
Blut-Transfusionen erforderlich	9 (2,6%)	4 (5,1%)	4 (2,0%)	1 (1,6%)	p=0,290
Mediane Anzahl der entfernten LK (IQR)	12 (8-16)	11 (8-16)	12 (8-15)	12 (9-19)	p=0,273
Nerverhaltende RARP	233 (67,3%)	57 (72,2%)	138 (67,7%)	38 (60,3%)	p=0,324
pT-Stadium					
pT2	205 (59,2%)	45 (57,0%)	127 (62,3%)	33 (52,4%)	p=0,538
pT3	138 (39,9%)	33 (41,8%)	75 (36,8%)	30 (47,6%)	
pT4a	3 (0,9%)	1 (1,3%)	2 (1,0%)	0	
pN-Stadium					
pN0	329 (95,1%)	76 (96,2%)	195 (95,6%)	58 (92,1%)	p=0,460
pN1	17 (4,9%)	3 (3,8%)	9 (4,4%)	5 (7,9%)	
Pathologischer Gleason-Score (pGS)					
pGS6	170 (49,1%)	38 (48,1%)	108 (52,9%)	24 (38,1%)	p=0,365
pGS7	140 (40,5%)	33 (41,8%)	76 (37,3%)	31 (49,2%)	
pGS8-10	36 (10,4%)	8 (10,1%)	20 (9,8%)	8 (12,7%)	
Upgrading	74 (21,4%)	15 (19,0%)	44 (21,6%)	15 (23,8%)	p=0,781
Positiver chirurgischer Schnitttrand	100 (28,9%)	21 (26,6%)	51 (25,0%)	28 (44,4%)	p=0,010

Dauerkatheterentfernung >5d p.o.	60 (17,3%)	9 (11,4%)	37 (18,1%)	14 (22,2%)	p=0,214
Krankenhausentlassung >6d p.o.	119 (34,4%)	30 (38,0%)	69 (33,8%)	20 (31,7%)	p=0,714
CD-KR 90**					
CD Grade 0-2	320 (92,5%)	74 (93,7%)	186 (91,2%)	60 (95,2%)	p=0,509
CD Grade 3a/b	26 (7,5%)	5 (6,3%)	18 (8,8%)	3 (4,8%)	

Tabelle 5: Deskriptive Darstellung der klinischen und histopathologischen Studienkriterien bei 346 Patienten mit primärer RARP. Es erfolgte eine Unterteilung der Studienkriterien anhand des BMI in den Kategorien <25 kg/m² (Normalgewicht) vs. 25-29,9 kg/m² (Übergewicht) vs. ≥30 kg/m² (Obesitas).

Beachte: *Schnitt-Naht-Zeit **Keine Komplikationen in den Clavien-Dindo Graden 4-5

Erklärung: BMI, Body-Mass-Index; IQR, Interquartilsabstand; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; PSA, prostataspezifisches Antigen; LK, Lymphknoten; RARP, roboterassistierte Prostatektomie; p.o., postoperative; CD-KR, Komplikationsrate in der Klassifikation nach Clavien-Dindo

EP	OR (95%KI); p
<u>EP1:</u> ≥pT3a (vs. pT2)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,83 (0,47-1,49); p=0,541
BMI ≥30 kg/m ²	1,00 (0,47-2,11); p=0,997
<u>EP2:</u> pN1 (vs. pN0)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,97 (0,26-3,67); p=0,965
BMI ≥30 kg/m ²	1,45 (0,33-6,41); p=0,620
<u>EP3:</u> ≥pGS7b (vs. pGS6-7a)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,68 (0,32-1,47); p=0,327
BMI ≥30 kg/m ²	1,10 (0,42-2,93); p=0,845
<u>EP4:</u> Upgrading (vs. kein Upgrading)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	1,02 (0,50-2,08); p=0,947
BMI ≥30 kg/m ²	1,38 (0,57-3,38); p=0,478
<u>EP5:</u> R1 (vs. R0)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,91 (0,49-1,69); p=0,768
BMI ≥30 kg/m ²	2,04 (0,96-4,31); p=0,063
<u>EP6:</u> Blutverlust ≥Median (vs. Blutverlust <Median)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,86 (0,49-1,51); p=0,609
BMI ≥30 kg/m ²	3,57 (1,71-7,44); p=0,001
<u>EP7:</u> Operationszeit ≥Median (vs. Operationszeit <Median)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	1,69 (0,97-2,93); p=0,063
BMI ≥30 kg/m ²	2,31 (1,14-4,70); p=0,021

EP8: Dauerkatheter >5d p.o. (vs. Dauerkatheter ≤5d p.o.)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	1,29 (0,61-2,73); p=0,505
BMI ≥30 kg/m ²	1,63 (0,66-4,04); p=0,291
EP9: Stationärer Aufenthalt >6d p.o. (vs. stationärer Aufenthalt ≤6d p.o.)	
BMI 25-29,9 kg/m ²	0,79 (0,46-1,37); p=0,401
BMI ≥30 kg/m ²	0,73 (0,36-1,50); p=0,390
EP10: CD Grade 3a/b (vs. CD Grade 0-2)*	
BMI 25-29,9 kg/m ²	1,65 (0,59-4,61); p=0,341
BMI ≥30 kg/m ²	0,72 (0,16-3,22); p=0,664

Tabelle 6. Multivariate logistische Regressionsmodelle zur Prüfung des unabhängigen Einflusses des kategorialen BMI auf die Ausprägung von zehn verschiedenen Endpunkten.

Beachte: Es erfolgte eine Adjustierung aller Regressionsmodellen mit den Kriterien Patientenalter, Familienanamnese, ASA-Physical Status, klinisches Tumorstadium, PSA präoperativ, bGS, nerverhaltende OP-Technik, Anzahl der entfernten Lymphknoten und Operateur. Patienten mit Normalgewicht (BMI <25 kg/m²) bildeten stets die Referenzkategorie mit einer OR von 1.

*Es lagen keine Komplikationen in den Clavien-Dindo Graden 4-5 vor. Erklärung: EP, Endpunkt; OR, Odds-Ratio; 95%KI, 95%-Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; PSA, prostataspezifisches Antigen; bGS, Biopsie Gleason-Score; pGS, pathologischer Gleason-Score, chirurgischer Schnittrand, R; p.o., postoperativ; CD, Clavien-Dindo

Adipositas führt im Rahmen einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie zu einer höheren Rate positiver Resektionsränder - Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie (Publikation VI)

Diese Publikation entstammt einer durch das Straubinger Klinikum initiierten multizentrischen prospektiv-randomisierten und verblindeten Studie, in der eine intraoperative Modifikation (Peritonealfiap) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Rate symptomatischer Lymphozelen nach RARP geprüft wurde (PIANOFORTE-Trial) [15] Die vorliegende Publikation versteht sich hierbei als eine Ergebnispräsentation weiterer Erkenntnisse dieser multizentrischen Studie an 232 prospektiv nachkontrollierten RARP-Patienten.

Der mediane BMI lag bei 27,2 kg/m² (IQR: 25,2-29,7 kg/m²). Im Vergleich zu Patienten ohne Adipositas (<30 kg/m²) hatten adipöse Patienten (≥30 kg/m²) eine um 20 Minuten längere Operationszeit (Konsolenzeit, 180 vs. 160 min, p=0,013) und es traten mehr

als doppelt so viele Komplikationen (Clavien-Dindo-Grad ≥ 1) innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage auf ($p=0,013$). Hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses wurden 90 Tage nach der RARP keine Unterschiede bezüglich der Stressharninkontinenz Grad 2 oder 3 festgestellt (22,1% vs. 29,4%, $p=0,351$).

Histopathologische Kriterien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, obwohl Patienten mit Adipositas eine etwa 10% höhere R1-Rate aufwiesen (23,5% vs. 13,3%, $p=0,082$). Der BMI in der 90. Perzentile betrug 33,7 kg/m². Acht von 23 Patienten (34,8%) mit einem BMI ≥ 90 . Perzentile zeigten einen R1-Status, verglichen mit 13,4% (28/209 Patienten) mit einem BMI unter der 90. Perzentile ($p=0,013$).

In einem multivariaten Modell wies ein BMI in der Dichotomisierung bei 30 kg/m² keinen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt R1 auf (OR 2,34, $p=0,061$). Wurde jedoch eine BMI-Dichotomisierung in der 90. Perzentile durchgeführt, zeigten Patienten mit einem höheren BMI etwa viermal häufiger einen positiven chirurgischen Schnittrand (OR 3,99, $p=0,013$). In beiden Modellen hatten die präoperativen PSA-Werte und das histopathologische Tumorstadium einen signifikanten Einfluss auf den R1-Befund.

Bei den 36 Patienten mit R1-Status lag der mediane BMI bei 27,4 kg/m² (IQR: 25,4-32,4 kg/m²), die mediane Ausdehnung des R1-Befundes betrug 7,5 mm (IQR: 3,1-11 mm). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI (kontinuierlich und dichotomisiert bei 30 kg/m²) und der Ausdehnung des positiven Resektionsrandes (kontinuierlich) ($r=0,04$; $p=0,980$ und $r=0,117$; $p=0,497$). Bemerkenswert ist, dass der R1-Status häufiger im Bereich der neurovaskulären Bündel (dorsolateral) bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² beschrieben wurde. Adipöse Patienten zeigten einen Trend zur dorsolateralen R1-Lokalisation (sieben R1-Lokalisationen waren dorsolateral von insgesamt 12 Patienten mit R1-Befund, entspricht 58,3%), verglichen mit 8/24 (33,3%) bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² ($p=0,175$). Weitere Trends beim Vergleich anderer R1-Lokalisationen mit den dichotomisierten BMI-Kategorien konnten hingegen nicht gefunden werden. Festzuhalten bleibt jedoch, dass es insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen der R1-Lokalisation und dem BMI (dichotomisiert oder kontinuierlich) gab. Zentrumseffekte hatten in dieser multizentrischen Studie keinen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse.

Auf der Grundlage der Studienergebnisse bleibt zusammenfassend festzuhalten, dass -neben einer längeren Operationszeit und etwa doppelt so vielen Komplikationen- Patienten mit Adipositas nach RARP eine höhere R1-Rate aufweisen. Der in unserer prospektiven Studie beobachtete Trend zu einer höheren Rate dorsolateraler R1-Befunde bei Patienten mit Adipositas sollte in größeren Studien weiter evaluiert werden, da ein Unterschied hier einen direkten Einfluss auf den intraoperativen Erhalt der neurovaskulären Bündel nehmen könnte.

5.4 Kenntnisse des PSA-Wertes bei Hausärzten/ Internisten (Publikationen VII und VIII)

Es gibt keinerlei Daten darüber, wie die Vorgaben der Leitlinien zur PSA-basierten Früherkennung des PCAs in Deutschland umgesetzt werden. Im Optimalfall orientieren sich hierbei die diagnostischen Algorithmen der Urologen an der S3-Leitlinie bzw. an den Ergebnissen der aktuellen Publikationen zur ERSPC und zum PLCO-Trial [50]. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich ein großer Teil der Männer in der PCA-Früherkennung zunächst an ihren Hausarzt oder praktischen Arzt wendet. Der Anteil der Hausärztinnen und Hausärzte an der Initiierung des populationsbezogenen PCA-Screenings mittels PSA kann derzeit in Deutschland nicht mit Zahlen belegt werden. Zudem fehlen gesicherte Erkenntnisse darüber, welche Kriterien deutsche Hausärzte/in der PCA-Früherkennung und dem weiteren Follow-up bei erhöhtem PSA-Wert zugrunde legen.

Ziel der vorliegenden Fragebogenstudie mit Hausärztinnen und Hausärzten und Internist/in (H/I) war eine repräsentative Untersuchung der auf Bestimmung des Serum-PSA-Wertes basierenden Früherkennungsstrategie der nicht-urologischen Fachkollegenschaft in zwei deutschen Bundesländern (Berlin, Brandenburg) sowie die Einordnung dieser Ergebnisse in den internationalen Vergleich.

Hierzu wurde ein 16 Items umfassender Fragebogen (FB) entwickelt, der an Hausärzte*innen (Allgemeinmediziner*innen, praktische Ärzte*innen), niedergelassene Internisten*innen sowie an in der Klinik tätige Internisten*innen gerichtet ist. Der FB umfasst die Abfrage der absolvierten medizinischen Ausbildung,

die Art der individuell erfolgten PCA-spezifischen Weiterbildung und der Vorgehensweise bei PSA-basierter PCA-Früherkennung. Zudem prüft der FB, ob die H/I anhand der aktuellen Datenlage die Absenkung der PCA-bezogenen Mortalität durch ein PSA-Screening als erwiesen ansehen. Für die vorliegende Arbeit wurden sechs Indikatorfragen (IF) ausgewählt.

Vor Versendung des Fragebogens wurde ein ethischer und rechtlicher Beratungsantrag bei der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg gestellt, in deren Folge ein Unbedenklichkeitsvotum durch die brandenburgische Ethik-Kommission abgegeben wurde (EK/ED-Nr. 12381/13).

Zwischen Mai und Dezember 2012 wurde der FB an alle in Niederlassung tätigen H/I in Cottbus (Hausärzte: n=54 + Internisten: n=45) sowie in den Landkreisen Ostprignitz-Ruppin (n=47 + n=21), Spree-Neiße (n=44 + n=21), Oder-Spree (n=77 + n=33) und Havelland (n=50 + n=28) des Bundeslandes Brandenburg versandt. Zudem wurden alle allgemeinmedizinischen Lehrpraxen des Universitätsklinikums Charité zu Berlin angeschrieben (n=113), sodass insgesamt 533 FB im ambulanten Sektor versandt wurden.

Die Gesamtrücklaufquote der FB betrug 65,3% (392/600), wobei der Rücklauf zwischen den Fachrichtungen differierte. Bei Allgemeinmediziner*innen und Praktischen Ärzten*innen, ambulant tätigen Internisten*innen bzw. Klinikinternisten*innen konnten Rücklaufquoten von 73% (282/385), 53% (78/148) respektive 48% (32/67) erreicht werden.

PSA-basierte Früherkennung des Prostatakarzinoms durch den Hausarzt: Erste deutsche Ergebnisse im internationalen Vergleich (Publikation VII)

Die deskriptiven Studienergebnisse der für diese Arbeit relevanten Items sind in Tabelle 7 dargestellt. 317 der 392 antwortenden Ärzte*innen führten eine PCA-Früherkennung mittels PSA-Bestimmung durch (81%); diese bildeten die Studiengruppe der Untersuchung. Von diesen H/I hielten 38% den Altersbereich 41-50 Jahre für geeignet, um mit der Früherkennung zu beginnen. Knapp 7% hingegen (n=21) beginnen erst im Altersbereich 61-70 Jahre mit der PCA-Früherkennung, 53% bzw. 14% der H/I führen PSA-basierte Früherkennung des PCA bis zum 80. und 90.

Lebensjahr durch. 47% der beteiligten H/I sehen einen starren PSA-Grenzwert von 4 ng/ml als sinnvoll an, hingegen favorisieren 16% altersabhängige PSA-Grenzwerte. 69% der H/I würden den Patienten bei Feststellung eines pathologischen PSA-Wertes unverzüglich dem urologischen Facharzt/in vorstellen. Andererseits kontrollieren 10% (n=32) zunächst eigenständig den erhöhten PSA-Wert nach 3-12 Monaten. 14% und 50% der H/I halten die Senkung der PCA-Mortalität durch PSA-Screening für erwiesen bzw. für möglich, wobei die zweite Gruppe hierfür eine robustere Datenlage einfordert. Die Kenntnisse der Ärzteschaft zur PCA-Diagnostik stützen sich auf hausärztliche Weiterbildung (33%), persönlichen Kontakt mit Urologen*innen (6%) und Leitlinienstudium (4%). 53% geben mehrere Weiterbildungs-Quellen an, nur 4% bleiben ohne PCA-spezifische Weiterbildung.

Items/Indikatorfragen	Alle teilnehmenden Ärzte (n = 392, 100%) n (%)	Ärzte mit PSA Screening-Erfahrung (n = 317; 80,9%) n (%) [SG]	Ärzte ohne PSA Screening-Erfahrung (n = 75; 19,1%) n (%) [Nicht-SG]
Fachrichtung (Item 1.1)			
Allgemeinmedizin (ambulant)	255 (65,1%)	219 (69,1%)	36 (48,0%)
Internist (ambulant)	78 (19,9%)	58 (18,3%)	20 (26,7%)
Praktischer Arzt (ambulant)	27 (6,9%)	13 (4,1%)	14 (18,7%)
Internist (Klinik)	32 (8,2%)	27 (8,5%)	5 (6,7%)
Abstand z. Ausbildung (Item 1.2)			
≤5 Jahre	50 (12,8%)	35 (11,0%)	15 (20,0%)
6-10 Jahre	63 (16,1%)	48 (15,1%)	15 (20,0%)
11-20 Jahre	93 (23,7%)	81 (25,6%)	12 (16,0%)
21-30 Jahre	120 (30,6%)	94 (29,7%)	26 (34,7%)
>30 Jahre	66 (16,8%)	59 (18,6%)	7 (9,3%)
Start mit PSA-Screening (IF 1.4)			
≤40 Jahre	7 (1,8%)	7 (2,2%)	0
41-50 Jahre	139 (35,5%)	120 (37,9%)	19 (25,3%)
51-60 Jahre	159 (40,6%)	146 (46,1%)	13 (17,3%)
61-70 Jahre	24 (6,1%)	21 (6,6%)	3 (4,0%)
Überhaupt nicht screenen bzw. so nicht zu beantworten	63 (16,1%)	23 (7,3%)	40 (53,3%)
Ende mit PSA-Screening (IF 1.5)			
Bis 60 Jahre screenen	7 (1,8%)	4 (1,3%)	3 (4,0%)
Bis 70 Jahre screenen	75 (19,1%)	64 (20,2%)	11 (14,7%)
Bis 80 Jahre screenen	179 (45,7%)	167 (52,7%)	12 (16,0%)
Bis 90 Jahre screenen	46 (11,7%)	43 (13,6%)	3 (4,0%)

Überhaupt nicht screenen bzw. so nicht zu beantworten	85 (21,6%)	39 (12,3%)	46 (61,3%)
Path. PSA-Grenzwert (IF 1.6)			
>2,5 ng/ml	31 (7,9%)	25 (7,9%)	6 (8,0%)
>4 ng/ml	164 (41,8%)	149 (47,0%)	15 (20,0%)
>6 ng/ml	13 (3,3%)	12 (3,8%)	1 (1,3%)
Altersabhängige GW	57 (14,5%)	52 (16,4%)	5 (6,7%)
DRU und f-PSA abhängige GW	66 (16,8%)	50 (15,8%)	16 (21,3%)
Kann so nicht beantwortet werden	61 (15,6%)	29 (9,1%)	32 (42,7%)
Vorgehen bei path. PSA (IF 1.7)			
PSA-Kontrolle in 2-4 Wochen	27 (6,9%)	24 (7,6%)	3 (4,0%)
Antibiotikum, dann PSA-Kontrolle	9 (2,3%)	9 (2,8%)	0
PSA-Kontrolle in 3-6 Monaten	42 (10,7%)	31 (9,8%)	11 (14,7%)
PSA-Kontrolle in 7-12 Monaten	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,3%)
Urinkultur	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,3%)
Überweisung zum Urologen	269 (68,6%)	219 (69,1%)	50 (66,7%)
Kann so nicht beantwortet werden	41 (10,5%)	32 (10,1%)	9 (12,0%)
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening (IF 1.11)			
Ja (bewiesen)	47 (12,0%)	43 (13,6%)	4 (5,3%)
Möglich (mehr Studiendaten nötig)	178 (45,4%)	160 (50,5%)	18 (24,0%)
Nein (bewiesen)	63 (16,1%)	31 (9,8%)	32 (42,7%)
Kann so nicht beantwortet werden	104 (26,5%)	83 (26,2%)	21 (28,0%)
PSA-Wissenserwerb (Item 1.14)			
Fachliteratur/Leitlinien	19 (4,8%)	14 (4,4%)	5 (6,7%)
HÄ-/Internistische Weiterbildungen	111 (28,3%)	103 (32,5%)	8 (10,7%)
Urologische Weiterbildungen	9 (2,3%)	2 (0,6%)	7 (9,3%)
Kontakt mit Urologen	40 (10,2%)	18 (5,7%)	22 (29,3%)
Mehrere der Optionen	195 (49,7%)	167 (52,7%)	28 (37,3%)
Keine der Optionen	18 (4,6%)	13 (4,1%)	5 (6,7%)

Tabelle 7. Verteilung der Ausbildungscharakteristik der teilnehmenden Ärzte (n=392) und der Antworten auf die einzelnen 5 Indikatorfragen (Items) zwischen Ärzten mit (n=317, 81%) bzw. ohne (n=75, 19%) PCA-Screeningerfahrung durch PSA-Bestimmung (IF 1.3).

Legende: SG, Studiengruppe; IF, Indikatorfrage; PCA, Prostatakarzinom; PSA, Prostataspezifisches Antigen; f-PSA, freies PSA; HÄ, Hausärzte; DRU, digital-rektale Untersuchung; GW, Grenzwerte; path., pathologischen

Die Ergebnisse unserer Studie stellen erste verfügbare Daten zum Umgang der H/I mit dem PSA-Test zur PCA-Früherkennung in Deutschland dar. Eine PSA-basierte PCA-

Früherkennung wird durch etwa vier von fünf H/I durchgeführt. Etwa sieben von 10 screenenden Ärzten*innen stellen Patienten mit pathologischen PSA-Werten anschließend unmittelbar dem Urologen*innen vor. Andererseits kontrollieren 10% zunächst eigenständig den PSA-Wert erneut nach 3-12 Monaten. Etwa 14% der mit Hilfe des PSA-Wertes vorsorgenden H/I sehen die Senkung der PCA-Mortalität durch das PCA-Screening als erwiesen an. Die Art der periodischen Weiterbildung der H/I übt hierbei einen Einfluss auf die Beantwortung dieser Frage aus, da H/I mit alleiniger hausärztlich-internistischer Weiterbildung den Nutzen des PCA-Screenings zur Absenkung der PCA-Mortalität höher einschätzen ($p=0,022$). Die auch im internationalen Vergleich hohe Rücklaufquote der vorliegenden Studie (65% gesamt, 73% der Allgemeinmediziner und praktischen Ärzte) spiegelt das ausgeprägte Interesse der befragten Berufsgruppe an Fragen der PSA-basierten PCA-Früherkennung wider. Gerade im Licht uneinheitlicher internationaler Empfehlungen und des immer häufiger auch öffentlich formulierten Verdachts eines nicht indizierten PSA-Screenings, sollte der Dialog mit den nicht-urologischen Fachkollegen*innen auf Gebieten mit urologischer Kernkompetenz, zu denen die PCA-Früherkennung gehört, gemeinsam durch die Gremien der urologischen und entsprechenden allgemeinmedizinischen bzw. internistischen Fachgesellschaften gesteuert werden, um diesem starken Interesse auf hohem fachlichen und ethischen Niveau gerecht zu werden.

Bewertung der Verwendung von prostataspezifischem Antigen als Instrument zur Früherkennung von Prostatakrebs bei Allgemeinmediziner*innen und Internisten*innen: Ergebnisse einer repräsentativen Querschnittsfragebogenstudie (Publikation VIII)

Ziel dieser zweiten Arbeit der bereits oben beschriebenen Fragebogenstudie an Hausärztinnen und Hausärzte und Klinikinternisten*innen war die repräsentative Untersuchung der auf PSA basierenden Screeningstrategie von nichturologischen Fachkollegen in zwei deutschen Bundesländern sowie die Evaluation der Kriterien, die die Anwendung des PSA-Tests als Früherkennungs-Instrument des PCAs definieren.

Das primäre Studienziel und Unterscheidungsmerkmal bildete die Beantwortung der Frage, ob die Hausärzte*innen oder Klinikinternisten*innen das PSA als Screeninginstrument für das PCA einsetzen. Zwischen der Beantwortung dieser Frage und diversen anderen vorher dichotomisierten Items (siehe unten) wurden bivariate Korrelationen berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach Kendall (T) stellt hierbei eine dimensionslose Zahl mit einem Spektrum zwischen -1 und 1 dar. Unter Berücksichtigung der Ausrichtung der zu korrelierenden Items zeigt $T < 0$ bzw. $T > 0$ einen negativen respektive positiven Zusammenhang an. Zusätzlich wurde die unterschiedliche Verteilung der dichotomisierten Antwortmöglichkeiten von ausgewählten Items auf die zwei Optionen von Item 1.3 anhand des Fisher's Exakt-Tests geprüft. Schlussendlich wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell (MLRM) gebildet, welches den unabhängigen Einfluss verschiedener Kriterien auf die Entscheidung des Hausarztes/in oder Klinikinternisten*innen prüft, PSA als Screeninginstrument einzusetzen (die Beantwortung dieser Frage stellt somit die abhängige Variable dar). Sofern es hierfür eine Rationale gab und die prozentuale Zuordnung zu der Screening-Frage es sinnvoll erscheinen ließ, wurden verschiedene Antwortmöglichkeiten in den im MLRM berücksichtigten Items zusammengelegt. Dadurch konnten die unabhängigen Variablen regulär dichotom ins MLRM eingeschlossen werden. Die Güte der Anpassung des MLRM wurde mit der Likelihood-Funktion beurteilt, das nach Nagelkerke wiedergegebene Bestimmtheitsmaß R^2 drückt hingegen den Anteil der durch die logistische Regression erklärten Varianz aus (ideal: R^2 von 1, entspricht dann 100%). Mit anderen Worten fungiert das Bestimmtheitsmaß als Surrogat dafür, wie Fit das MLRM ist. Bei der Generierung des

MLRM wurde zumindest ein R^2 von 0,35 vorausgesetzt (Forderung: $R^2 \geq 0,35$). Der Einfluss der verschiedenen unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable wird mit der Odds-Ratio (OR) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls dargestellt. Die interne Validität der einzelnen Variablen (Indikatorfragen) im MLRM wurde mittels der Bootstrap-Technik geprüft (anhand von 1000 Stichproben). Die hierbei nachweisbare Abweichung des finalen Regressionskoeffizienten wurde als Slope-Index (Minderungs-Index) berechnet und repräsentiert den Betrag der Überschätzung. Normalerweise rangieren die Slope-Indizes zwischen 0 und 1, wobei ein Slope-Index von 1 eine Überschätzung ausschließt.

Die deskriptiven Studienergebnisse wurden in Tabelle 8 dargestellt. 81% der befragten Ärzte*innen führen ein PCA-Screening mittels PSA-Bestimmung durch (317/392). Von den Kollegen*innen, die sich auf ein Patientenalter als Startpunkt des PSA-Screenings festlegten ($n=329$), bewerteten 7,3% ($n=24$) ein Alter von 61 Jahren als sinnvoll. Insgesamt 331 Ärzte*innen beantworteten die Frage, welcher PSA-Wert als pathologischer Grenzwert anzusehen ist. Von ihnen gaben 49,5% ($n=164$) den Leitlinien-konformen Grenzwert von 4 ng/ml an, 57 Kollegen sprachen sich für altersabhängige Grenzwerte aus (17,2%). Bei Feststellung eines pathologischen PSA-Wertes würden 269 von 351 Kollegen eine sofortige Überweisung zum Urologen veranlassen (76,6%). Andererseits geben 44 (12,5%) der antwortenden Ärzte*innen an, erst einmal eine eigenständige PSA-Kontrolle nach 3-12 Monaten durchzuführen. Fällt die Kontrolle eines primär pathologischen PSA-Wertes dann normal aus, würden 97 (39,4%) der 246 hierzu antwortenden Kollegen eine abermalige PSA-Bestimmung nach 7-12 Monaten durchführen und 37,4% ($n=92$) den Patienten trotzdem zum Urologen überweisen. 63 (21,9%) der 288 hierzu eindeutig antwortenden Ärzte*innen halten es für bewiesen, dass es keine PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening gibt. Andererseits würden 35,5% der Kollegen (126/355) die Festlegung eines jährlichen PSA-Tests ab dem 50. Lebensjahr in der Leitlinie begrüßen (bei Risiko ab dem 45. Lebensjahr). Bei einem 62jährigen Patienten ohne Komorbidität mit Niedrigrisiko-PCA raten 35,3% (66/187) zu einer aktiven Beobachtung. Von den aktiven Therapieverfahren erhält in diesem klinischen Szenario die RALP die meisten Empfehlungen ($n=42$). 111 Kollegen (28,3%) beziehen ihr Wissen zum PSA-Screening alleinig aus den hausärztlichen bzw. internistischen Weiterbildungen. Die Zertifizierung einer Klinik als PCA-Zentrum wird von nahezu allen Kollegen als positiv eingeschätzt.

179 Ärzte (45,7%) orientieren sich in der Empfehlung für oder gegen eine Klinik alleinig an der Tatsache, ob diese Klinik eine Zertifizierung zum PCA-Zentrum aufweist.

In der Tabelle 9 wurden vorher ausgewählte Indikatorfragen dichotomisiert dargestellt und ihr Einfluss auf die Bereitschaft der Ärzte*innen zum PSA-Screening berechnet. Die größte PCA-Screening-Erfahrung weisen folgende Gruppen auf: Allgemeinmediziner/in und Klinikinternisten*innen (86%; $p < 0,001$); Ärzte*innen, bei denen die Ausbildung mehr als 10 Jahre zurückliegt (84%; $p = 0,023$); Ärzte*innen, die eine PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening als erwiesen oder möglich ansehen (90%; $p < 0,001$); Ärzte, die bei Niedrigrisiko-PCA eine Prostatektomie oder perkutane Radiotherapie empfehlen (91%; $p = 0,001$); Ärzte*innen, die den jährlichen PSA-Test ab dem 50. Lebensjahr favorisieren (91%; $p < 0,001$) und Ärzte, die ausschließlich an hausärztlichen oder internistischen Weiterbildungen zum PSA-Screening teilnehmen (93%; $p < 0,001$).

Anschließend wurden diese dichotomisierten Indikatorfragen in ein MLRM eingeschlossen, wobei das Bestimmtheitsmaß definitionsgemäß oberhalb von 0,35 lag ($R^2 = 0,39$). Den größten unabhängigen Einfluss auf die positive Einstellung der nichturologischen Kollegen zum PSA-Screening wiesen die Kriterien Fachrichtung (OR 3,12; $p < 0,001$), ausschließlich hausärztlicher oder internistischer Wissenserwerb (OR 3,95; $p = 0,002$) und Befürwortung einer jährlichen PSA-Bestimmung ab dem 50. Lebensjahr (OR 6,85; $p < 0,001$) auf (Tabelle 10). Das MLRM zeigte eine hohe interne Validität (Slope-Indizes 0,93-0,98).

Items/indicator questions	All participating physicians (n = 392; 100%)	Physicians with PSA-based early detection experience (n = 317; 80.9%)	Physicians without PSA-based early detection experience (n = 75; 19.1%)
Specialisation (item 1)			
GP (board-certified)	255 (65.1%)	219 (69.1%)	36 (48.0%)
IS (office-based)	78 (19.9%)	58 (18.3%)	20 (26.7%)
GP (non-certified)	27 (6.9%)	13 (4.1%)	14 (18.7%)
IS (working in hospitals)	32 (8.2%)	27 (8.5%)	5 (6.7%)
Time since specialisation (item 2)			
≤5 years	50 (12.8%)	35 (11.0%)	15 (20.0%)
6–10 years	63 (16.1%)	48 (15.1%)	15 (20.0%)
11–20 years	93 (23.7%)	81 (25.6%)	12 (16.0%)
21–30 years	120 (30.6%)	94 (29.7%)	26 (34.7%)
>30 years	66 (16.8%)	59 (18.6%)	7 (9.3%)
Age of starting PSA-based early detection (item 4)			
≤40 years	7 (1.8%)	7 (2.2%)	0
41–50 years	139 (35.5%)	120 (37.9%)	19 (25.3%)
51–60 years	159 (40.6%)	146 (46.1%)	13 (17.3%)
61–70 years	24 (6.1%)	21 (6.6%)	3 (4.0%)
No early detection at all or no answer	63 (16.1%)	23 (7.3%)	40 (53.3%)
Age of stopping PSA-based early detection (item 5)			
Until the age of 60	7 (1.8%)	4 (1.3%)	3 (4.0%)
Until the age of 70	75 (19.1%)	64 (20.2%)	11 (14.7%)
Until the age of 80	179 (45.7%)	167 (52.7%)	12 (16.0%)
Until the age of 90	46 (11.7%)	43 (13.6%)	3 (4.0%)
No early detection at all or no answer	85 (21.6%)	39 (12.3%)	46 (61.3%)
PSA cut-off (item 6)			
>2.5 ng/ml	31 (7.9%)	25 (7.9%)	6 (8.0%)
>4 ng/ml	164 (41.8%)	149 (47.0%)	15 (20.0%)
>6 ng/ml	13 (3.3%)	12 (3.8%)	1 (1.3%)
Age-adjusted PSA cut-off	57 (14.5%)	52 (16.4%)	5 (6.7%)
DRE and free PSA adjusted cut-off	66 (16.8%)	50 (15.8%)	16 (21.3%)
No answer	61 (15.6%)	29 (9.1%)	32 (42.7%)
Management of pathological PSA (item 7)			
PSA monitoring after 2–4 weeks	27 (6.9%)	24 (7.6%)	3 (4.0%)
Antibiotics, then PSA re-assessment	9 (2.3%)	9 (2.8%)	0
PSA monitoring after 3–6 months	42 (10.7%)	31 (9.8%)	11 (14.7%)
PSA monitoring after 7–12 months	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)
Urine culture	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)
Referral to a board-certified urologist	269 (68.6%)	219 (69.1%)	50 (66.7%)
No answer	41 (10.5%)	32 (10.1%)	9 (12.0%)
PSA re-assessment normal (item 8)			
PSA re-assessment after 2–4 weeks	4 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (1.3%)
PSA re-assessment after 3–6 months	53 (13.5%)	46 (14.5%)	7 (9.3%)
PSA re-assessment after 7–12 months	97 (24.7%)	82 (25.9%)	15 (20.0%)
Referral to a board-certified urologist	92 (23.5%)	74 (23.3%)	18 (24.0%)
No answer	146 (37.2%)	112 (35.3%)	34 (45.3%)
PSA re-assessment pathological (item 9)			
PSA re-assessment after 2–4 weeks	0	0	0
Antibiotics, then PSA re-assessment	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
PSA re-assessment after 3–6 months	4 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (1.3%)
PSA re-assessment after 7–12 months	1 (0.3%)	0	1 (1.3%)
Urine culture	1 (0.3%)	0	1 (1.3%)
Referral to a board-certified urologist	255 (65.1%)	209 (65.9%)	46 (61.3%)
No answer	129 (32.9%)	103 (32.5%)	26 (34.7%)

Items/indicator questions	All participating physicians (n = 392; 100%)	Physicians with PSA-based early detection experience (n = 317; 80.9%)	Physicians without PSA-based early detection experience (n = 75; 19.1%)
Which antibiotics (item 10)			
Quinolones	72 (18.4%)	58 (18.3%)	14 (18.7%)
Sulfamethoxazole-trimethoprim	13 (3.3%)	8 (2.5%)	5 (6.7%)
Others	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0
No antibiotics	168 (42.9%)	143 (45.1%)	25 (33.3%)
No answer	134 (34.2%)	103 (32.5%)	31 (41.3%)
PCa mortality reduction by PSA-based early detection (item 11)			
Yes (evidence proof)	47 (12.0%)	43 (13.6%)	4 (5.3%)
Possible (more robust data needed)	178 (45.4%)	160 (50.5%)	18 (24.0%)
No (evidence proof)	63 (16.1%)	31 (9.8%)	32 (42.7%)
No answer	104 (26.5%)	83 (26.2%)	21 (28.0%)
Therapy recommendations for a 62-year-old man with low-risk PCa (item 12)			
Prostatectomy (open surgery)	12 (3.1%)	10 (3.2%)	2 (2.7%)
Prostatectomy (robot-assisted)	42 (10.7%)	40 (12.6%)	2 (2.7%)
Prostatectomy (laparoscopic)	29 (7.4%)	27 (8.5%)	2 (2.7%)
Percutaneous radiotherapy	32 (8.2%)	28 (8.8%)	4 (5.3%)
Brachytherapy	6 (1.5%)	3 (0.9%)	3 (4.0%)
Active surveillance	66 (16.8%)	43 (13.6%)	23 (30.7%)
No answer	205 (52.3%)	166 (52.4%)	39 (52.0%)
Annual PSA test beginning at the age of 50 (45 for men at risk) (item 13)			
Yes	126 (32.1%)	119 (37.5%)	7 (9.3%)
Yes, interval adjusted to PSA levels	152 (38.8%)	135 (42.6%)	17 (22.7%)
No	77 (19.6%)	41 (12.9%)	36 (48.0%)
No answer	37 (9.4%)	22 (6.9%)	15 (20.0%)
Knowledge acquisition on PSA-based early detection (item 14)			
Literature/guidelines	19 (4.8%)	14 (4.4%)	5 (6.7%)
GP/IS training	111 (28.3%)	103 (32.5%)	8 (10.7%)
Urological training	9 (2.3%)	2 (0.6%)	7 (9.3%)
Personal contact with urologists	40 (10.2%)	18 (5.7%)	22 (29.3%)
Numerous options	195 (49.7%)	167 (52.7%)	28 (37.3%)
None of options mentioned	18 (4.6%)	13 (4.1%)	5 (6.7%)
Consequences of a certification as PCa centre (item 15)			
Better quality of therapy	151 (38.5%)	123 (38.8%)	28 (37.3%)
Poorer quality of treatment	7 (1.8%)	7 (2.2%)	0
Treatment outcome more transparent	184 (46.9%)	151 (47.6%)	33 (44.0%)
No answer	50 (12.8%)	36 (11.4%)	14 (18.7%)
Recommendation of treatment in a PCa centre (item 16)			
Yes	179 (45.7%)	142 (44.8%)	37 (49.3%)
No, on the contrary	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Recommendation irrespective of status as PCa centre	211 (53.8%)	173 (54.6%)	38 (50.7%)

DRE = Digital rectal examination.

Tabelle 8. Verteilung der Ausbildungscharakteristik der teilnehmenden Ärzte (n=392) und der Antworten auf die einzelnen Indikatorfragen (Items) sowie Darstellung der Antwortverteilung zwischen Ärzten mit (n=317, 81%) bzw. ohne (n=75, 19%) PCA-Screeningerfahrung durch PSA-Bestimmung (Item 3)

Dichotomisierte Items/ Indikatorfragen	Ärzte mit PSA Screening-Erfahrung (n = 317; 80,9%) n (%) [Bezug: Item 3]	Ärzte ohne PSA Screening-Erfahrung (n = 75; 19,1%) n (%) [Bezug: Item 3]	Unterschied (U) bzw. Korrelation (K)
Fachrichtung (Item 1) Prakt. Arzt o. ambulanter Internist Allgemeinmed. o. Klinikinternist	71 (67,6%) 246 (85,7%)	34 (32,4%) 41 (14,3%)	U: p<0,001 K: $\tau=0,204$ (p<0,001)
Abstand zur Ausbildung (Item 2) ≤10 Jahre ≥11 Jahre	83 (73,4%) 234 (83,9%)	30 (26,6%) 45 (16,1%)	U: p=0,023 K: $\tau=0,120$ (p=0,017)
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening (Item 11) Nicht Bewiesen o. keine Aussage Bewiesen o. möglicherweise	114 (68,3%) 203 (90,2%)	53 (31,7%) 22 (9,8%)	U: p<0,001 K: $\tau=0,276$ (p<0,001)
Therapieempfehlung bei PCA mit Niedrigrisiko, 62 Jahre (Item 12) BT, Beobachten o. keine Aussage Prostatektomie o. perkutane RT	212 (76,5%) 105 (91,3%)	65 (23,5%) 10 (8,7%)	U: p=0,001 K: $\tau=0,171$ (p<0,001)
Jährlicher PSA-Test ab dem 50. Lbj. [45. Lbj. bei Risiko] (Item 13) Nein o. keine Aussage Ja o. dann werteabhängig	63 (55,3%) 254 (91,4%)	51 (44,7%) 24 (8,6%)	U: p<0,001 K: $\tau=0,417$ (p<0,001)
PSA-Wissenserwerb (Item 14) Jede andere Option Ausschließlich HÄ- oder intern. WB	214 (76,2%) 103 (92,8%)	67 (23,8%) 8 (7,2%)	U: p<0,001 K: $\tau=0,191$ (p<0,001)

Tabelle 9. Verteilung der dichotomisierten Antwortmöglichkeiten von ausgewählten Items auf die zwei Optionen von Item 1.3. Die Auswahl der Items und der Art der Dichotomisierung erfolgte anhand sinnvoll erscheinender Kombinationen gemäß den Ergebnissen von Tabelle 1. Das Ausmaß des Unterschieds wurde mit dem Fisher-Exakt-Test, die Ermittlung der Übereinstimmung mit dem Kendall-Tau (τ)-Rangkorrelationskoeffizienten geprüft.

Legende: PCA, Prostatakarzinom; PSA, Prostataspezifisches Antigen; HÄ, Hausärzte; o., oder; BT, Brachytherapie; RT, Radiotherapie; intern. WB, internistische Weiterbildung

Dichotomisierte Items/ Indikatorfragen	OR (95%-KI)	p	Slope-Index
Fachrichtung (Item 1) Allgemeinmed. oder Klinikinternist (Referent: andere Option)	3,12 (1,66 – 5,89)	<0,001	0,97
Abstand zur Ausbildung (Item 2) ≥11 Jahre (Referent: ≤10 Jahre)	1,86 (0,99 – 3,49)	0,055	0,95
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening (Item 11) Bewiesen oder möglicherweise (Referent: andere Option)	2,03 (1,07 – 3,88)	0,031	0,98
Therapieempfehlung bei PCA mit Niedrigrisiko, 62 Jahre (Item 12) Prostatektomie oder perkutane RT (Referent: andere Option)	3,43 (1,51 – 7,81)	0,003	0,93
Jährlicher PSA-Test ab dem 50. Lbj. [45. Lbj. bei Risiko] (Item 13) Ja oder dann wertabhängig (Referent: andere Option)	6,85 (3,61 – 12,98)	<0,001	0,96
PSA-Wissenserwerb (Item 14) Ausschließlich HÄ- oder intern. WB (Referent: andere Option)	3,95 (1,67 – 9,33)	0,002	0,94

Tabelle 10. Multivariates logistisches Regressionsmodell (MLRM) zur Überprüfung des unabhängigen Einflusses verschiedener dichotomisierter Indikatorfragen auf die Bereitschaft des Nichturologen zum PCA-Screening mittels PSA. Der Einschluss von Indikatorfragen in das MLRM erfolgte unter der Voraussetzung, dass ein Bestimmtheitsmaß von mindestens 35% zu existieren hat.

Legende: PCA, Prostatakarzinom; PSA, Prostataspezifisches Antigen; HÄ, Hausärzte; RT, Radiotherapie; intern. WB, internistische Weiterbildung; OR, Odds-Ratio; KI, Konfidenzintervall

Zusammenfassend bleibt aus den Ergebnissen dieser Studie bestehen, dass etwa vier von 5 nichturologischen Kollegen*innen aus den Fachgebieten Allgemeinmedizin und Innere Medizin eine auf PSA-Bestimmung basierende PCA-Früherkennung durchführen. Mehr als drei von 4 Ärzten*innen würden die Patienten mit pathologischen PSA-Werten unverzüglich dem Urologen zur weiterführenden Diagnostik vorstellen. Etwa 13% der nichturologischen Kollegen*innen warten möglicherweise zu lange mit der Reevaluation des erhöhten PSA-Wertes. Einen unabhängigen Einfluss auf die positive Einstellung der nichturologischen Kollegen*innen zum PSA-Screening übten u.a. die Fachrichtung (höhere Screening-Bereitschaft bei Allgemeinmedizinern und Klinikinternisten), der ausschließlich hausärztliche oder internistische Wissenserwerb und die Befürwortung einer jährlichen PSA-Bestimmung ab dem 50. Lebensjahr aus. Die spezifische Weiterbildung der nichturologischen Fachkollegen*innen auf Gebieten mit urologischer Kernkompetenz, zu denen die Früherkennung des PCAs gehört, sollte gemeinsam durch die Gremien der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der entsprechenden allgemeinmedizinischen bzw. internistischen Fachgesellschaften gesteuert werden.

6. Diskussion und Ausblick

Operative Therapie des BPS

Bei der Therapie des BPS sind momentan keine richtungsweisenden Veränderungen im Bereich der medikamentösen Therapie in Aussicht. Bei den operativen Verfahren sind jedoch in den letzten Jahren eine Vielzahl von neuen Methoden (z.B. Wasserdampfablation (Rezüm®) und Wasserstrahlablation (AquaAblation®), UroLift® oder die Prostataembolisation) auf den Markt gekommen oder stehen kurz vor der Einführung in die klinische Routineanwendung.

Verfahren	Vorteile	Effizienz (IPSS in Punkten)	Kontraindikationen	Sicherheitsprofil	Narkose
PRX302/NX1207	E+/k. A. zu E+	-7,6/a/-5,2/a	Keine	Günstig, k.Z.	LA
Urolift®	E+	-11,7/3m	PC > 100 cm ³ , ML	Günstig	LA
iTIND®	k. A. zu E+	-7/3a	ML	k. A., k.Z.	LA
Rezüm®	E+	-50 %/3m	Keine	Günstig	LA
Aquablation	E+, PV > 80cm ³	-15,1/a	Keine	Günstig	Keine LA
Prostataembolisation	E+, PV > 80 cm ³	-13/3m	Keine	Günstig	LA

a Jahr, *E+* Erektions- und Ejakulationserhalt, *k.Z.* keine Zulassung in Deutschland, *LA* Lokalanästhesie, *m* Monate, *ML* Mittellappen, *k. A.* keine Angabe
PV Prostatavolumen, *IPSS* „International Prostate Symptom Score“

Tabelle 11: neue minimal-invasive Therapien des BPS [51], [52]

Neben dem Ausreizen medikamentöser Therapien erklärt evtl. auch die schrittweise Implementierung neuer interventioneller Therapieansätze die Abnahme der absoluten Anzahl jährlicher Eingriffe in dem von uns ausgewerteten Beobachtungszeitraum. Alle Verfahren werden mit einer mehr oder weniger großen finanziellen Potenz der Industrie auf dem Markt platziert. Eine objektive Beurteilung der Ergebnisse dieser neuen Techniken ist bei monozentrischen und weitestgehend Single-Surgeon Studien außerordentlich schwierig. Daher ist eine Auswertung von Real-Life Daten, wie sie bei den Versicherungsträgern im Rahmen von Abrechnungsdaten in großer Zahl vorliegen (trotz des Fehlens einiger wesentlicher Aspekte wie z.B. den funktionellen Ergebnissen und auch den histopathologischen Befunden), eine wichtige weiterführende Datenquelle zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse nach Einführung in die klinische Anwendung.

Weiter konnte in den Publikationen I und II dargestellt werden, dass die Laserverfahren (und hier vor allem die Laserenukeation) in Relation zur TUR-P sich zunehmend durchsetzen. Zu berücksichtigen ist sicher, dass die Laserenukeation erst in den letzten Jahren eine wachsende Bedeutung gewonnen hat und dass wir die Daten im weiteren Verlauf reevaluieren sollten, da wahrscheinlich besonders bei dieser OP-Technik aus einer Zunahme der Fallzahl (bei längerer Lernkurve dieser Technik) evtl. eine niedrigere Komplikationsrate resultieren könnte. Gemäß unserer Daten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es bei den ausgewerteten Verfahren keinen generellen „Primus inter pares“ gibt, der in allen durch uns analysierten Endpunkten den anderen Verfahren überlegen ist. Die durch uns generierten Erkenntnisse sehen wir als so robust an, dass sie -neben dem Patientenwunsch, der individuellen Expertise des Operateurs und anatomischen Faktoren (z.B. Prostatagröße)- in die Wahl des geeigneten OP-Verfahrens mit einfließen sollten. In die Operations-Aufklärung sollten die unterschiedlichen Komplikationsraten und die Reinterventionswahrscheinlichkeit unter besonderer Berücksichtigung der zu erzielenden Langzeitergebnisse mit dem Patienten besprochen werden. Die höhere Komplikationsrate der Adenomenukeation (Bluttransfusionen und Mortalität) in Kombination mit der geringsten Reinterventionsrate im Langzeitverlauf könnte perspektivisch ggf. zu einer breiteren Implementierung der „da Vinci-assistierten“ laparoskopischen Adenomektomie bei großem Adenomvolumen führen. Durch diesen Eingriff könnte ggf. das Beste aus beiden Welten miteinander kombiniert werden: die niedrige Reinterventionsrate auf der einen Seite mit dem deutlich niedrigeren Blutungsrisiko von laparoskopischen Eingriffen sowie der geringen Gefahr von Harnröhrenverletzungen (Strikturen) andererseits [53]. Des Weiteren ist es sicher sinnvoll, die in Tabelle 11 genannten Verfahren in weitere Analysen mit einzubeziehen, um dadurch statistisch verwertbare Daten aus der Routineanwendung zu generieren.

Der PSA-Wert und die Früherkennung

Zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist weiterhin die Bestimmung des PSA-Wertes als Screening-Instrument umstritten. Durch die Messung des PSA-Wertes im Blut kann ein PCA schon in einem frühen Stadium entdeckt und die Wahrscheinlichkeit daran zu sterben um etwa 30% abgesenkt werden. Allerdings besteht andererseits das Risiko, dass ein erhöhter PSA-Wert zur Diagnose eines PCA führt, welches für den

Betroffenen nicht lebensbedrohend ist. Daher würde ein breites unselektioniertes auf PSA-Abnahme basierendes PCA-Screening bei einer erheblichen Anzahl von Männern eine Diagnose sichern, an der diese Männer niemals erkrankt wären. Aus diesem Grund kann eine generelle Empfehlung zur Umsetzung solch einer Screeningstrategie nicht gegeben werden [54].

In den Publikationen 7 und 8 konnten wir darstellen, dass 81% der von uns befragten Hausärztinnen und Hausärzte und Internisten*innen eine PCA-Früherkennung mittels PSA-Bestimmung durchführen. Der aktuelle Wissensstand der analysierten Hausärzte*innen bezüglich der Einordnung pathologischer PSA-Werte war unzureichend. Es wurde hierbei deutlich, dass die kontroversen Diskussionen über den PSA-Wert sowie die durchaus unterschiedlichen nationalen und internationalen Empfehlungen zu einer signifikanten Verunsicherung bezüglich des adäquaten Umganges mit diesem Tumormarker in dieser Berufsgruppe beitrugen. Gerade auch vor diesem Hintergrund erwarten wir wichtige Erkenntnisse von der Deutschen PROBASE-Studie (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a "baseline" PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial), bei der ein sehr zeitgemäßes Konzept zur gestaffelten PSA-basierten Früherkennung des PCA untersucht wird. Der erste PSA-Test erfolgt hierbei in Abhängigkeit vom individuellen Risiko des Mannes mit 45 bzw. 50 Jahren. Erste Daten der Studie wurden nun auf dem Deutschen Krebskongress 2020 vorgestellt. Nach Rekrutierung von fast 47.000 Männern im Alter von 45 Jahren zeigte die Analyse der ersten Screeningrunde überraschende Ergebnisse: Etwa 90% der Männer lagen mit ihrem Basis-PSA-Wert im Niedrigrisikobereich und daher konnte bei ihnen die Wiederholung des PSA-Tests auf 5-jährliche Abstände prolongiert werden. Nur bei etwa der Hälfte der Männer in der Hochrisikogruppe (PSA >3 ng/ml) bestätigte sich dieser Wert in einer Kontrolluntersuchung. So wurde insgesamt nur für 0,8% aller 45-jährigen Männer eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Diese zeigte dann bei etwa einem Drittel dieser Männer ein PCA, wobei die meisten dieser durch risiko-adaptierte Früherkennung gefundenen Karzinome einen geringen Aggressivitätsgrad aufwiesen. In weiterführenden Analysen wird sich nun zeigen, ob sich diese Beobachtung bestätigen lässt und damit der Beginn einer risiko-adaptierten Früherkennung nach hinten verlagert werden kann [55].

So steht momentan auch der (vorläufige) Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bezüglich "Prostatakrebscreening mittels PSA-Test", der auch die Grundlage einer möglichen Kostenübernahme des PSA-Tests durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) bilden sollte, stark in der Kritik. Leider wurde vom IQWiG zwar die Plausibilität des Konzepts einer PSA-basierten Früherkennung dezidiert bestätigt, letztendlich aber auf die 2028 zu erwartenden Ergebnisse der finnischen ProScreen-Studie und der Göteborg-Studie verwiesen, anstatt hierfür die ersten Ergebnisse der PROBASE-Studie zu berücksichtigen, die noch Ende des Jahres publiziert werden sollen [56].

Der medizinische Nutzen des risikoadaptiert eingesetzten PSA-Tests als Baustein der PCA-Früherkennung bleibt (zumindest aus urologischer Sicht) unbestritten. Es zeigt sich aber auch, dass der korrekte Umgang mit dem PSA-Wert komplex ist und immer wieder die Berücksichtigung neuer Erkenntnisse aus der urologischen Fachliteratur erfordert. Diese zunehmende Komplexität in der Abwägung von Vor- und Nachteilen der PSA-basierenden PCA-Früherkennung sollte dazu führen, dass der diesbezügliche Dialog mit dem Patienten noch enger durch einen urologischen Facharzt/in zu steuern ist.

Die roboterassistierte radikale Prostatektomie bei adipösen Patienten

Die radikale Prostatektomie (RP) ist die am häufigsten durchgeführte therapeutische Intervention bei Patienten mit einem lokal begrenzten PCA und einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [37]. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie hat sich in den letzten 15 Jahren auch in Deutschland zu einer Standardtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms entwickelt. So war im Jahr 2018 die absolute Zahl der offenen Prostatektomien und die der RARP's erstmals ausgeglichen (Tabelle 12,[26]); wobei davon auszugehen ist, dass in der Zukunft, ähnlich wie schon jetzt in den USA, die RARP die operativen Therapieverfahren des lokal-begrenzten Prostatakarzinoms dominiert.

OPS	5-604	5-604.1-2	5-604.4-5	5-987	5-604 + 5-987
Eingriff	RPE (insgesamt)	ORP	LRP (inklusive RARP)	Roboterassistierte Eingriffe (insgesamt)	RARP
2005	26.165	21.219	2.850	1.079	11
2006	28.665	23.338	3.251	997	182
2007	31.879	25.582	4.197	1.562	516
2008	30.484	24.117	4.632	2.125	1.137
2009	28.342	21.139	5.892	3.540	2.406
2010	28.337	20.075	7.134	5.233	3.731
2011	28.583	19.156	8.459	7.740	5.380
2012	25.677	16.505	8.438	8.590	5.857
2013	22.223	14.089	7.488	8.556	5.542
2014	20.733	12.630	7.607	9.855	5.951
2015	20.935	12.227	8.303	11.474	6.492
2016	22.830	12.472	9.984	14.242	7.967
2017	24.268	12.517	11.412	18.271	9.705
2018	25.064	11.667	13.047	23.743	11.440

Tabelle 12: Verteilung der radikalen Prostatektomien im Zeitraum 2005 bis 2018 in Deutschland [57]

Die Adipositas (Body-Mass-Index/BMI ≥ 30 kg/m²) betrifft immer mehr Menschen in den westlichen Industrienationen und stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Operationen bei diesen Patienten sind für Operierende eine besondere Herausforderung und sollten nur von erfahrenen Operierenden durchgeführt werden, wie es z.B. von dem Pasadena-Consensus-Panel empfohlen wurde [58].

Neben den sicher sehr wichtigen funktionellen Kriterien Kontinenz und Potenz spielen natürlich auch die onkologischen Ergebnisse eine wesentliche Rolle für die Beurteilung und den Vergleich verschiedener OP-Techniken. So haben Patel et al. 2011 erstmals die Pentafecta-Kriterien zur Beurteilung eines OP-Ergebnisses beschrieben: 1) kein PSA-Rezidiv 2) vollständige Erlangung der Harnkontinenz 3) Erektionsfähigkeit 4) negativer chirurgischer Schnittrand und 5) keine postoperativen Komplikationen [59]. In den zwei dargestellten Publikationen (V und VI) haben wir speziell den Einfluss des Body-Mass-Index bzw. der Adipositas vornehmlich auf den positiven chirurgischen Schnittrand, aber auch auf Komplikationen und andere histopathologische Befunde untersucht. Insbesondere die Datenlage zum Einfluss des BMI auf den chirurgischen Schnittrand im Rahmen der RARP zeigte bislang kein kohärentes Bild. Es konnte

jedoch in beiden unserer Studien gezeigt werden, dass die R1-Rate bei Patienten mit Adipositas höher ist. Daher sollte diese Erkenntnis bei der Entscheidung einer nervenerhaltenden Operationstechnik, da hierfür eine Präparation unmittelbar am Gefäß-Nervenbündel erforderlich ist, mit berücksichtigt werden. In den Ergebnissen unserer prospektiven PIANOFORTE-Studie wurde erstmals in der verfügbaren Literatur das Verhältnis des BMI zur Lokalisation positiver Schnittränder untersucht und hierbei festgestellt, dass insbesondere dorsolaterale R1-Befunde (also jene in Nähe zum Gefäß-Nervenbündel) bei adipösen Patienten bestanden. Um den BMI abschließend mit in die Operationsplanung und Patientenaufklärung einzubeziehen, sind weitere ergänzende Studien zur Lokalisation und Häufigkeit der R1 Befunde erforderlich.

Rauchen bei urologischen Patienten

Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung und Prognose eines Urothel-Karzinoms und spielt eine wichtige Rolle in der Onkogenese des Nierenzellkarzinoms und des Peniskarzinoms [60], [61].

Neuere Studien haben zeigen können, dass das Progressionsverhalten des Prostatakarzinoms (PCa) durch den Nikotinkonsum beeinflusst wird [62]. Damit beeinflusst das Rauchen mindestens vier urologische Malignome, woraus folgt, dass urologische Tumorpatienten durch eine Veränderung ihrer Rauchgewohnheiten die allgemeine und tumorbedingte Gesundheit ganz wesentlich mitbestimmen können. In unserer KRAUT-Studie konnte eindeutig aufgezeigt werden, dass urologische Patienten*innen sich dessen nur unzureichend bewusst sind und sich diesbezüglich auch nicht ausreichend von ihren betreuenden Ärzten*innen aufgeklärt fühlen. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass 65% der Patienten*innen mit einem Bronchialkarzinom Rauchen als den Hauptrisikofaktor nannten, 10% hielten es für einen möglichen Risikofaktor und 25% wussten die Antwort nicht. Beim Urothelkarzinom benannten nur 10 % das Rauchen als den Hauptrisikofaktor, 22% bezeichneten es als möglichen Risikofaktor und 53% wussten es nicht. Daraus muss eindeutig eine Aufforderung an uns Ärzte*innen/ Urologen*innen abgeleitet werden, eine deutliche Verbesserung der Aufklärung bzw. Informationsweitergabe an den Patient/in zu garantieren. Es ist hierbei hilfreich ein Programm zur Förderung des

Bewusstseins eines negativen Einflusses des Rauchens auf die Entstehung und auch auf das Rezidivverhalten urologischer Tumor-Erkrankungen zu entwickeln (sog. „Awareness-Programme“) [63][64]. Hierfür kann es ergänzend beispielsweise sinnvoll sein, wenn z.B. die Deutsche Gesellschaft für Urologie, die Deutsche Krebshilfe oder ähnliche Institutionen (z.B. auch Krankenkassen) eine Strategie für eine Aufklärungskampagne einerseits für Ärzte, aber auch für Raucher*innen/ Patient/in (Informationsbroschüre, Internetplattform, spezielle Ärzteschulungen o.ä.) erarbeiten. Zudem sollte motivierten Patienten*innen Möglichkeiten der Raucherentwöhnung angeboten werden, die von den Krankenkassen (im Erfolgsfall) finanziell unterstützt werden.

Der Einfluss des Rauchens auf das Urothelkarzinom, das Nierenzellkarzinom und das Peniskarzinom, die erektile Dysfunktion und die kardiovaskuläre Komorbidität ist seit vielen Jahren bekannt. Neue Daten zur um 24% höheren erkrankungsbezogenen Mortalität für Patienten mit PCA sind indessen fest in der Literatur hinterlegt [9]. Es ist nun endlich an der Zeit, über diese für den urologischen Klinikalltag wichtigen Erkenntnisse des detrimentalen Einflusses des Rauchens auf den Behandlungserfolg einen effizienten Dialog mit unseren urologischen Patienten*innen zu führen [65].

Ausblick auf weiterführende aktuelle Projekte

Als Ausblick auf laufende eigene Forschungs-Projekte zum Thema der Versorgungsrealität bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen der Prostata sollen exemplarisch folgende drei Projekte kurz dargestellt werden:

- 1) Aktuell wird ein Update der multizentrischen prospektiv-randomisierten und verblindeten Pianoforte-Studie durchgeführt (dargestellt in der Publikation VI), bei dem die Studienendpunkte zu den in diese Studie eingeschlossenen Patienten im Langzeit-Follow-up (36 Monate) evaluiert werden. Aus dieser systematischen Nachuntersuchung unserer Patienten könnten durchaus weitere wichtige Erkenntnisse erwachsen. So ist eine Evaluation des PSA-Wert-Verlaufs bei Patienten mit R1-Befund (in Kombination mit dem BMI) geplant, um dadurch die onkologische Signifikanz des R1-Befundes besser einschätzen zu können. Zudem erfolgt eine Untersuchung zum Verlauf von primär

asymptomatischen Lymphocelen im Langzeitverlauf, worüber es bisher keine detaillierten Auswertungen gibt.

- 2) Ein weiteres und bereits begonnenes Projekt ist die Durchführung einer retrospektiven Fragebogenstudie bei Patienten, die eine radikale Prostatektomie zur Therapie eines Prostatakarzinoms erhalten haben. Diese multizentrische Studien mit dem Studientitel „Bedeutung verschiedener unterstützender Maßnahmen im Rahmen der radikalen Prostatektomie aus Patientensicht“ (**Importance of various supportive measures in the context of radical prostatectomy from the patient's perspective**) = **IMPROVE-Studie** hat ein Positivvotum einer Ethikkommission und soll unter anderem die Frage beantworten, in welchem Umfang Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhielten, diverse unterstützende, perioperative Hilfsangebote erhalten und wahrgenommen haben und wie sie die Umsetzung dieser Hilfsangebote in funktionellen Aspekten und auch in ihrer Lebensqualität beeinflusst haben.
- 3) Es ist eine prospektive Validierung des van der Poel-Scores [66] (Ausmaß eines Fascienerhaltes) auf die onkologischen und funktionellen Langzeitergebnisse in der Straubinger da Vinci- Prostatektomiekohorte geplant, die mittlerweile über 1000 Patienten erfasst.

7. Literaturverzeichnis

- [1] C. Fitzmaurice *u. a.*, „Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-Adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study“, *JAMA Oncol.*, 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- [2] S. D. Lokeshwar *u. a.*, „Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia“, *Translational Andrology and Urology*. 2019, doi: 10.21037/tau.2019.10.01.
- [3] T. Bschiepfer *u. a.*, „S2e guideline of the German urologists: Instrumental treatment of benign prostatic hyperplasia“, *Urologe*, Bd. 55, Nr. 2, 2016, doi: 10.1007/s00120-015-3983-0.
- [4] S. Madersbacher, G. Alivizatos, J. Nordling, C. R. Sanz, M. Emberton, und J. J. M. C. H. De La Rosette, „EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines)“, *Eur. Urol.*, Bd. 46, Nr. 5, 2004, doi: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
- [5] C. Gilfrich *u. a.*, „Morbidity and mortality after surgery for lower urinary tract symptoms: A study of 95 577 cases from a nationwide German health insurance database“, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2016, doi: 10.1038/pcan.2016.33.
- [6] C. Gilfrich *u. a.*, „Surgical Re-intervention Rates After Invasive Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Syndrome: A Comparative Study of More than 43,000 Patients with Long-Term Follow-Up“, *J. Urol.*, 2020, doi: 10.1097/ju.0000000000001463.
- [7] D. M. *u. a.*, „Influence of Gender and Age on the Willingness to Reduce Nicotine Consumption—Results of a Survey in Urological Cancer Patients (KRAUT Study)“, *Clin. Genitourin. Cancer*, 2018.
- [8] M. May *u. a.*, „What do prostate cancer patients know about smoking?: Results of a bicentric questionnaire study (KRAUT study) TT - Was wissen Patienten mit einem Prostatakarzinom ueber das Rauchen?“, *Der Urol. Ausg. A.*, 2016.

- [9] F. Islami, D. M. Moreira, P. Boffetta, und S. J. Freedland, „A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies“, *European Urology*. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.059.
- [10] S. D., R. A.C., M. L.Z., T. B.J., und P. C.P., „Laparoscopic and robotic radical prostatectomy outcomes in obese and extremely obese men“, *Urology*, 2013.
- [11] Z. D.E., T. M., Y. D., F. M.N., und A. D.M., „Does body mass index have an impact on the rate and location of positive surgical margins following robot assisted radical prostatectomy?“, *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, 2012.
- [12] H. Abdul-Muhsin *u. a.*, „Perioperative and early oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in morbidly obese patients: A propensity score-matched study“, *BJU Int.*, 2014, doi: 10.1111/j.1464-410X.2013.11798.x.
- [13] C. Gilfrich *u. a.*, „Einfluss des body-mass-index auf histopathologische und intraoperative kriterien in einer konsekutiven serie von patienten mit roboterassistierter radikaler prostatektomie“, *Aktuelle Urol.*, 2014, doi: 10.1055/s-0034-1394427.
- [14] G. S. Christopher Goßler, Matthias May, Bernd Rosenhammer, Johannes Breyer, M. B. Steffen Weikert, Sebastian Lenart, Anton Ponholzer, Christina Dreissig, und J. B. Christian Gilfrich, „Obesity leads to a higher rate of positive surgical margins in the context of robot-assisted radical prostatectomy. Results of a prospective multicenter study“, *Cent Eur. J Urol.*, Bd. 73, 2020, doi: doi: 10.5173/cej.2020.0265.R1.
- [15] J. Bründl *u. a.*, „Peritoneal flap in robot-assisted radical prostatectomy: Results of a multicenter, randomized, single-blind study (PIANOFORTE) of the efficacy in reducing postoperative lymphocele“, *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2020, doi: 10.3238/arztebl.2020.0243.
- [16] S. Lebentrau *u. a.*, „Rates of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. A first comparison of German results with current international data“, *Urologe*, 2014, doi: 10.1007/s00120-014-3453-0.

- [17] C. Gilfrich *u. a.*, „Evaluating the use of prostate-specific antigen as an instrument for early detection of prostate cancer beyond urologists: Results of a representative cross-sectional questionnaire study of general practitioners and internal specialists“, *Urol. Int.*, 2014, doi: 10.1159/000356367.
- [18] B. für B. und Forschung, „No Title“, *Aktionsplan Versorgungsforschung*, 2016. https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Aktionsplan_Versorgungsforschung_barrierefrei.PDF (zugegriffen Dez. 06, 2020).
- [19] E. Graef *u. a.*, „Evidence-based health services research - A short review and implications“, *Gesundheitswesen*, 2015, doi: 10.1055/s-0034-1382042.
- [20] E. B. UG, „Was ist Versorgungsforschung“, *www.EdRiDus.de*, 2017. <http://edridus.de/Versorgungsforschung.php> (zugegriffen Nov. 20, 2020).
- [21] T. H. Schiebler, *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*, 9. Ausgabe. Springer, 2005.
- [22] S. J. Zwergel U., „Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der Prostata“, in *Benigne Prostatahyperplasie*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1999, S. 1–16.
- [23] R. R. Berges, L. Pientka, K. Höfner, T. Senge, und U. Jonas, „Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany“, *Eur. Urol.*, 2001, doi: 10.1159/000052527.
- [24] C. R. Chapple *u. a.*, „Lower Urinary Tract Symptoms Revisited: A Broader Clinical Perspective“, *European Urology*. 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.109.
- [25] C. Gratzke *u. a.*, „EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction“, *European Urology*. 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.

- [26] S. Bundesamt, „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)“, *Gesundheit 2019*, 2020.
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401197014.pdf?__blob=publicationFile (zugegriffen Nov. 29, 2020).
- [27] H. Leicht *u. a.*, „Prostataoperationen“, in *Versorgungs-Report 2015/2016*, Schattauer, Stuttgart, 2016, S. 363–388.
- [28] M. A. Reuter, M. A. Reuter, R. Hubmann, D. Echte, und V. Poulakis, „Die Entwicklung spezieller Techniken in der Urologie“, in *Urologie in Deutschland*, 2007.
- [29] I. für Q. und W. im Gesundheitswesen, „Nichtmedikamentöse Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms – Rapid Report“, 2016.
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/n15-07-nichtmedikamentoeseverfahren-zur-behandlung-des-benignen-prostatasyndroms- bps-rapid-report.6913.html#overview> (zugegriffen Dez. 03, 2020).
- [30] C. Gratzke, F. Strittmatter, O. Reich, A. Bachmann, C. G. Stief, und M. Seitz, „Surgical treatment of male lower urinary tract symptoms (LUTS)“, *Urologe*, 2012, doi: 10.1007/s00120-012-2959-6.
- [31] R. K. Institut, „Prostata“, in *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgab., Z. F. K. U. DER und G. D. E. K. I. D. E.V, Hrsg. Robert Koch Institut, 2019, S. 98.
- [32] J. Hur und E. Giovannucci, „Racial differences in prostate cancer: does timing of puberty play a role?“, *British Journal of Cancer*. 2020, doi: 10.1038/s41416-020-0897-4.

- [33] S. D. Brookman-May *u. a.*, „Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of “, *European Urology Focus*. 2019, doi: 10.1016/j.euf.2018.02.007.
- [34] R. Campi *u. a.*, „Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology“, *European Urology Focus*. 2019, doi: 10.1016/j.euf.2018.04.001.
- [35] Z. F. Krebsregisterdaten, „Prostatakrebs (Prostatakarzinom)“, 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html (zugegriffen Okt. 12, 2020).
- [36] A. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL“, *Leitlinienprogramm Onkologie*, 2019. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (zugegriffen Okt. 12, 2020).
- [37] A. Heidenreich *u. a.*, „EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013“, *Eur. Urol.*, 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- [38] H. H. Young, „The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905.“, *J. Urol.*, 2002, doi: 10.1016/S0022-5347(05)64542-9.
- [39] J. Binder und W. Kramer, „Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy“, *BJU Int.*, 2001, doi: 10.1046/j.1464-410X.2001.00115.x.
- [40] O. Reich, C. Gratzke, und C. G. Stief, „Techniques and Long-Term Results of Surgical Procedures for BPH“, *European Urology*. 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.072.

- [41] A. S.A. *u. a.*, „Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement“, *Eur. Urol.*, 2010.
- [42] K. Eredics, D. Wachabauer, F. Röthlin, S. Madersbacher, und I. Schauer, „Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade?“, *Urology*, 2018, doi: 10.1016/j.urology.2018.04.032.
- [43] F. Sun, X. Sun, Q. Shi, und Y. Zhai, „Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications“, *Medicine (United States)*. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000013360.
- [44] M. Cynk, „Holmium laser enucleation of the prostate: A review of the clinical trial evidence“, *Therapeutic Advances in Urology*. 2014, doi: 10.1177/1756287213511509.
- [45] W. H. Organization, „Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity“, *World Health Organization*, 2020.
www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/ (zugegriffen Okt. 09, 2020).
- [46] A. Schienkiewitz, G. Mensink, R. Kuhnert, und C. Lange, „Journal of Health Monitoring | 2017/2 | Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen“, *J. Heal. Monit.*, 2017.
- [47] W. H. Organization, „Global Health Observatory data repository: Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized Estimates by country“. www.apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2450A?lang=en.
- [48] J. N. Cornu *u. a.*, „Impact of Body Mass Index, Age, Prostate Volume, and Genetic Polymorphisms on Prostate-specific Antigen Levels in a Control Population“, *Eur. Urol.*, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.027.
- [49] F. Nik-Ahd *u. a.*, „Obese men undergoing radical prostatectomy: Is robotic or retropubic better to limit positive surgical margins? Results from SEARCH“, *Int. J. Urol.*, 2020, doi: 10.1111/iju.14307.

- [50] J. Lakes und C. Arsov, „PSA screening and molecular markers“, *Urologe* . 2019, doi: 10.1007/s00120-019-0900-y.
- [51] G. Magistro, C. G. Stief, und C. Gratzke, „Novel minimally invasive treatment options for male lower urinary tract symptom“, *Urologe* . 2019, doi: 10.1007/s00120-019-0876-7.
- [52] D. S. Schöb, A. C. Reichelt, A. J. Gross, D. Abt, A. Miernik, und C. Gratzke, „Neue operative Techniken zur Therapie des benignen Prostatasyndroms Novel surgical techniques for treatment of benign prostatic hyperplasia“, *Urologe*, 2020, doi: 10.1007/s00120-020-01149-1.
- [53] P. Mourmouris *u. a.*, „A prospective comparative analysis of robot-assisted vs open simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia“, *BJU Int.*, 2019, doi: 10.1111/bju.14531.
- [54] H. U. K. U. H. Gutzler, „Risiko-adaptierte Prostatakarzinom (PCA)-Früherkennung durch eine ‚Basis‘-PSA Bestimmung bei jungen Männern - die PROBASE-Studie“, 2020. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/chirurgische-klinik-zentrum/urologische-klinik/forschung/klinische-studien/prostatakrebs/probase> (zugegriffen Dez. 18, 2020).
- [55] Deutsche Krebshilfe, „Deutscher Krebskongress 2020: Prävention hat Potenzial – durch Aufklärung und Forschung Krebsrisiko senken“, *krebshilfe.de*, 2020. <https://www.krebshilfe.de/informieren/presse/pressemitteilungen/deutscher-krebskongress-2020-pressekonferenz-praevention/> (zugegriffen Dez. 09, 2020).
- [56] D. G. für Urologie, „Stellungnahme IQWiG Abschlussbericht“, *Stellungnahme IQWiG Abschlussbericht*, 2020. <https://www.urologenportal.de/pressebereich/pressemitteilungen/aktuell/stellungnahme-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie-zum-abschlussbericht-des-iqwig-psa-screening-25052020.html> (zugegriffen Dez. 12, 2020).
- [57] Statistisches Bundesamt, „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik“, *Destatis*, 2015.

- [58] F. Montorsi *u. a.*, „Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: Recommendations of the Pasadena consensus panel“, *European Urology*, 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.057.
- [59] V. R. Patel *u. a.*, „Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy“, *Eur. Urol.*, 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.032.
- [60] A. Agudo *u. a.*, „Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study“, *J. Clin. Oncol.*, 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.41.0183.
- [61] J. R. Daling *u. a.*, „Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer“, *Am. J. Epidemiol.*, 1992, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116270.
- [62] M. Huncharek, K. Sue Haddock, R. Reid, und B. Kupelnick, „Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies“, *Am. J. Public Health*, 2010, doi: 10.2105/AJPH.2008.150508.
- [63] M. May *u. a.*, „What do prostate cancer patients know about smoking?: Results of abicentric questionnaire study (KRAUT study)“, *Urologe*, 2016, doi: 10.1007/s00120-016-0165-7.
- [64] E. Westhoff *u. a.*, „Low awareness, adherence, and practice but positive attitudes regarding lifestyle recommendations among non–muscle-invasive bladder cancer patients“, *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, 2019, doi: 10.1016/j.urolonc.2019.04.016.
- [65] C. Gilfrich, O. Maurer, P. J. Spachmann, M. K. Dombrowski, M. Burger, und M. May, „Wake-up call for more doctor–patient communication and an increase in public information campaigns on the risk factor of smoking with regard to the development and prognosis of bladder cancer“, *World Journal of Urology*, 2019, doi: 10.1007/s00345-018-2435-z.
- [66] H. G. van der Poel, W. de Blok, N. Joshi, und E. van Muilekom, „Preservation of Lateral Prostatic Fascia is Associated with Urine Continence after Robotic-Assisted Prostatectomy“, *Eur. Urol.*, 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.021.

8. Danksagung

Meine Familie hat mich in meinem Vorhaben der Habilitation immer maximal unterstützt und hat mir alle Möglichkeiten gegeben, diese umsetzen zu können. Ich danke und widme diese Arbeit meiner

Ohne Eure Unterstützung wäre dieses Werk nicht entstanden.

Ich möchte mich auch ausdrücklich bei meinen Eltern bedanken, die mir jederzeit mit gutem Rat zur Seite standen, die mir die Ausbildung ermöglicht haben und immer eine große Unterstützung waren und damit den Grundstein für alles weitere gelegt haben.

Mein besonderer Dank gilt auch

der immer ein Motor und Ideengeber für zahlreichen wissenschaftlichen Projekte war und ist, ohne Ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

hat mir die große Begeisterung für das Fach Urologie vermittelt und meine operative Ausbildung nachhaltig bereichert.

danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit unter seiner Führung diese Habilitation umsetzen zu können, und die Möglichkeit an der Urologischen Universitätsklinik Mainz als Lehrender tätig zu sein.

danke ich für seine uneingeschränkte Unterstützung während meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs. Er hat mich als klinischer Lehrer und Mentor immer positiv bestärkt und geleitet. Seine Unterstützung war mir in allen Situationen stets gewiss.

9. Faksimile der acht ausgewählten Publikationen



ORIGINAL ARTICLE

Morbidity and mortality after surgery for lower urinary tract symptoms: a study of 95 577 cases from a nationwide German health insurance database

C Gilfrich¹, H Leicht², C Fahlenbrach³, E Jeschke², G Popken⁴, JU Stolzenburg⁵, L Weißbach⁶, C Zastrow⁷ and C Günster²

BACKGROUND: Little real-world data is available on the comparison of different methods in surgery for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction in terms of complications. The objective was to evaluate the proportions of TURP, open prostatectomy (OP) and laser-based surgical approaches over time and to analyse the effect of approach on complication rates.

METHODS: Using data of the German local healthcare funds (Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK)), we identified 95 577 cases with a primary diagnosis of hyperplasia of prostate who received TURP, laser vaporisation (LVP), laser enucleation (LEP) of the prostate or OP between 2008 and 2013. Univariable logistic regression was used to analyse proportions of surgical approach over time, and the effect of surgical method on outcomes was analysed by means of multivariable logistic regression.

RESULTS: The proportion of TURP decreased from 83.4% in 2008 to 78.7% in 2013 ($P < 0.001$). Relative to TURP and adjusting for age, co-morbidities, AOK hospital volume, year of surgery and antithrombotic medication, OP had increased mortality (odds ratio (OR) 1.47, $P < 0.05$), transfusions (OR 5.20, $P < 0.001$) and adverse events (OR 2.17, $P < 0.001$), and lower re-interventions for bleeding (OR 0.75, $P < 0.001$) and long-term re-interventions (OR 0.55, $P < 0.001$). LVP carried a lower risk of transfusions (OR 0.57, $P < 0.001$) and re-interventions for bleeding (OR 0.76, $P < 0.001$), but a higher risk of long-term re-interventions (OR 1.43, $P < 0.001$). LEP had increased re-interventions for bleeding (OR 1.35, $P < 0.01$). Complications were also dependent on age and co-morbidity. Limitations include the lack of clinical information and functional results.

CONCLUSIONS: OP has the greatest risks of complication despite a low re-intervention rate. LVP demonstrated favourable results for transfusion and bleeding, but increased long-term re-interventions compared with TURP, while LEP showed increased re-interventions for bleeding. Findings support a careful indication and choice of method for surgery for LUTS, taking age and co-morbidities into account.

Prostate Cancer and Prostatic Diseases advance online publication, 9 August 2016; doi:10.1038/pcan.2016.33

INTRODUCTION

Monopolar TURP (M-TURP) remains the standard operative therapy for men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic obstruction (BPO) and a prostate volume between 30 and 80 ml according to the current European guidelines.¹ Its efficacy in reducing LUTS has been amply demonstrated, and M-TURP is currently the only endoscopic surgical treatment of LUTS for which efficacy has been shown over a follow-up period of >20 years.^{2,3} However, even this highly standardized therapy has a 30-day postoperative mortality between 0.1 and 0.4% and an overall morbidity of >10%.^{4–6} Common complications include TUR syndrome, blood transfusion, clot retention and acute urinary retention during the perioperative period, and bladder neck stenosis, urethral stricture or re-intervention in the longer term.^{1,2} Open prostatectomy (OP) is still recommended for LUTS patients with a prostate volume of >80 ml in the EAU guidelines due to its high efficacy,¹ but mention is made of the significant therapy-associated morbidity. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP),

which is equivalent in terms of efficacy but associated with lower morbidity, is recommended with the same level of evidence and grade of recommendation for a prostate volume >80 ml.¹

HoLEP is one of the alternatives to M-TURP and OP which have been developed with a view to lowering the level of therapy-associated complications while maintaining efficacy. Besides bipolar transurethral resection, the current focus in alternative methods is on laser-based approaches, which also include laser resection and photoselective laser vaporisation of the prostate (LVP).

Both HoLEP and LVP have demonstrated favourable results compared with M-TURP especially with regard to perioperative outcomes such as blood loss, transfusion and clot retention,^{2,6–9} and laser-based methods have already been adopted by numerous hospitals.

However, most of the available studies were conducted in specialised centres, and the numbers of patients enrolled in published randomised controlled trials to evaluate laser-based approaches remain limited.¹⁰ More real-world data are required to

¹Department of Urology, St. Elisabeth Klinikum Straubing, Straubing, Germany; ²Research Institute of the Local Health Care Funds (WIdO), Berlin, Germany; ³Federal Association of the Local Health Care Funds (AOK), Berlin, Germany; ⁴Department of Urology, Ernst von Bergmann Hospital, Potsdam, Germany; ⁵Department of Urology, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁶Foundation Men's Health (Stiftung Männergesundheit), Berlin, Germany and ⁷Medical Review Board of the Social Health Insurance Funds, Hannover, Germany. Correspondence: Dr C Gilfrich, Department of Urology, St. Elisabeth Klinikum Straubing, St. Elisabeth-Straße 23, Straubing 94315, Germany.

E-mail: christian.gilfrich@klinikum-straubing.de

Received 4 April 2016; revised 10 June 2016; accepted 8 July 2016

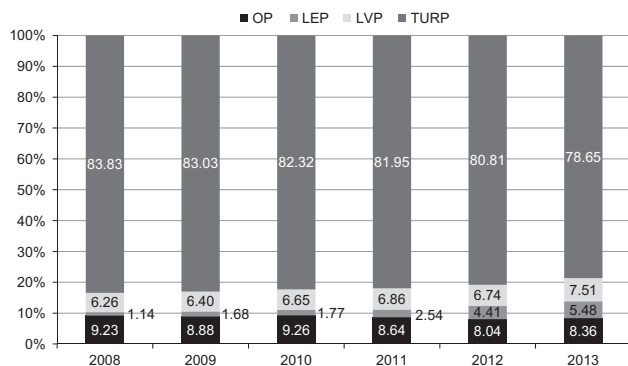


Figure 1. Types of surgical procedure for management of LUTS by year (claims data of the German local healthcare funds 2008–2013). LEP, laser enucleation; LUTS, lower urinary tract symptoms; LVP, laser vaporisation; OP, open prostatectomy.

afford a reliable comparison of TURP, OP and more recent surgical approaches in terms of morbidity and mortality.

The present study uses claims data of Germany’s largest provider of statutory health insurance. The analysis is based on the records of > 95 000 BPS cases who received TURP, OP, LVP or laser enucleation of the prostate (LEP) between 2008 and 2013. The aim of the study was to evaluate the effect of the surgical approach on 30-day mortality, 30-day transfusions, 30-day re-interventions for bleeding, 1-year re-interventions and 30-day adverse events. The proportion of laser-based therapy was expected to have increased over time, and we expected favourable outcomes in laser-based approaches and a greater risk of complications in OP relative to TURP.

MATERIALS AND METHODS

Database

We used anonymized nationwide administrative claims data for inpatient episodes (including diagnoses, procedures, length of stay, transfers and discharge type) and core data (including age, sex, insurance status and survival status) of the German local healthcare funds (Allgemeine Ortskrankenkassen, AOK), which provide statutory health insurance for roughly 30% of the German population.^{11,12} Using the Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) classification, which is the German modification of the international classification of procedures in medicine, we identified male AOK cases from age ≥ 40 years who underwent monopolar or bipolar TURP (OPS 5-601.0/.1), LVP (OPS 5-601.42), LEP (OPS 5-601.7) or OP (OPS 5-603) between 2008 and 2013 (based on date of discharge) and had BPH as a primary diagnosis (ICD-10 code: N40). Simple laparoscopic prostatectomies were not considered, since a definite OPS code for this procedure was only introduced in 2011 in Germany and yielded a total of only 28 cases in the period under evaluation. Further, we excluded cases with any prostatic surgery in the year preceding admission, a simultaneous diagnosis of prostate cancer (PCA) or a PCA diagnosis in the 2 years preceding admission or neuromuscular dysfunction of the bladder.

Outcome

The endpoints in the analysis of BPS surgery by approach are complications based on the definitions of hospital quality indicators for prostate surgery for LUTS due to BPO which were developed by the Research Institute of the Local Health Care Funds (WIdO).¹³ These indicators are 30-day mortality, 30-day transfusions, 30-day re-interventions for bleeding, 1-year re-interventions and 30-day adverse events, as well as 1-year overall complications, which combine the five separate indicators. Thirty-day re-interventions for bleeding include procedures to address clot retention or bleeding within 30 days and repeated prostate surgery within 5 days of the initial surgery. One-year re-interventions include in-house revisions, repeated prostate surgery (day 6 to 1 year), readmission for any procedure concerning the urethra (90 days) and readmission with placement of a ureteral stent or dilatation of the urethra

(1 year). In addition to the WIdO definition, re-interventions for bladder neck contracture (BNC, 1 year) were included under 1-year re-interventions. Re-interventions for recurrence of symptoms and for BNC, which are the most frequent long-term re-interventions, were also evaluated separately. Thirty-day adverse events include severe non-urological diagnoses such as myocardial infarction, sepsis, stroke, pulmonary embolism, thrombosis or acute renal failure. In addition, we evaluated re-interventions for urinary incontinence within 1 year of surgery, including insertion of an artificial urinary sphincter, sling procedures and urethral bulking injections, which are not covered by the WIdO indicators.

Statistical analysis

Case numbers for TURP and laser-based surgery (combining LVP and LEP) by year were analysed by means of univariable logistic regression, using year of surgery recoded as 2008 = 0 to 2013 = 5 as the predictor. To analyse outcomes by surgical approach, we used multivariable logistic regression models with random intercepts for hospitals. Surgery for LUTS was divided into the four categories TURP, LVP, LEP and OP, which were entered as dummy-coded variables using TURP as the reference category.

We present odds ratios for the effects of surgical approach on the separate endpoints from models without risk adjustment, risk adjustment for age and full risk adjustment. The full models were adjusted for patient age, prior antithrombotic medication, co-morbid conditions, year of surgery and 6-year hospital AOK case load. Age was entered as a dummy-coded categorical variable expressing patient quintiles. Antithrombotic medication was defined as a minimum of 90 defined daily doses of drugs with the codes B01AA, B01AB, B01AC, B01AE, B01AF or B01AX05 according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System prescribed within a 180-day interval before BPS surgery. Co-morbid conditions were identified using the definitions proposed by Elixhauser *et al.*¹⁴ and entered as separate variables. However, the Elixhauser variable ‘fluid and electrolyte disorders’ was excluded since it includes the ICD code used to record the TUR syndrome, and the variable ‘pulmonary circulation disorders’ was excluded from risk adjustment for adverse events and overall complications, since it includes diagnoses defined as adverse events. Diverticulum of the urinary bladder (ICD code N32.3) was identified as an additional risk factor. Six-year hospital AOK case load was entered as a dummy-coded categorical variable expressing case-based quintiles. Hospitals were ranked by AOK case volume, and cut-off points were defined to obtain five groups of approximately equal numbers.

Patient records were censored if AOK membership ended and no defined complication occurred during the follow-up period. For the fully risk-adjusted models, model selection was done manually. A complete model was estimated using all risk adjustment factors. Subsequently, Elixhauser categories which were not significant at the 5% level were dropped from the respective model. Likelihood ratio tests were then performed which confirmed that removing these sets of predictors did not result in a loss in predictive accuracy for any of the models. All analyses were performed using STATA 11.2 (Stata, College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 95 577 AOK cases from 541 German hospitals were identified who underwent TURP ($n = 78\ 192$; 81.8%), LVP ($n = 6409$; 6.7%), LEP ($n = 2600$; 2.7%) or OP ($n = 8376$; 8.8%) between 2008 and 2013 (see Table 1). The median age was 72 years (interquartile range (IQR) 66–77; quintiles: 40–64, 65–70, 71–74, 75–78, 79–102). The median 6-year AOK hospital volume was 154 (IQR 84–244; quintiles: 1–153, 154–220, 222–278, 279–379, 384–882). Details regarding co-morbidities are presented in Table 1.

The proportion of TURP declined significantly from 83.38% in 2008 to 78.65% in 2013, and the combined proportion of LVP and LEP increased from 7.40 to 12.99% ($P < 0.001$, respectively, data not shown), while OP remained at 8–9% (Figure 1, Table 2).

Unadjusted 30-day mortality and 1-year overall complication rate were 0.36% and 18.88%, respectively. Unadjusted rates for 30-day transfusions, 30-day re-interventions for bleeding, 1-year re-interventions and 30-day adverse events were 4.32%, 7.26%, 8.16% and 3.26%, respectively. Across surgical methods, a large proportion of 1-year re-interventions were due to recurrence of symptoms, which occurred in 6.16% of patients overall, followed by re-interventions for BNC in 1.80% of patients

Table 1. Descriptive characteristics and co-morbidities of 95 577 cases ≥ 40 years old undergoing either TURP, LVP, LEP or OP for management of LUTS (claims data of the German local healthcare funds 2008–2013)

n	Total	TURP	LVP	LEP	OP
	95 577	78 192	6409	2600	8376
Age, median (IQR)	72 (66–77)	72 (66–77)	72 (67 - 78)	72 (67–77)	73 (68–77)
Length of hospital stay, median (IQR)	7 (5–9)	6 (5–8)	5 (4–8)	5 (4–7)	12 (10–15)
<i>Co-morbid conditions, n (%)</i>					
Diverticulum of the bladder	1136 (1.2)	917 (1.2)	55 (0.9)	20 (0.7)	144 (1.7)
Diabetes	19 128 (20.0)	15 470 (19.8)	1485 (23.2)	494 (19.0)	1679 (20.1)
Congestive heart failure	5221 (5.5)	4073 (5.2)	575 (9.0)	123 (4.7)	450 (5.4)
Cardiac arrhythmias	9557 (10.0)	7362 (9.4)	982 (15.3)	302 (11.6)	911 (10.9)
Coronary heart disease	13 826 (14.5)	10 945 (14.0)	1421 (21.2)	384 (14.8)	1076 (12.9)
Prior stroke or cerebral haemorrhage	1387 (1.5)	1091 (1.4)	173 (2.7)	31 (1.2)	92 (1.1)
Chronic renal failure	7129 (7.5)	5649 (7.2)	762 (10.5)	166 (6.4)	642 (7.7)
Chronic pulmonary disease	7760 (8.1)	6360 (8.1)	710 (11.1)	192 (7.4)	498 (6.0)
Obesity (body mass index ≥ 35 kg/cm ²)	5131 (5.4)	4121 (5.3)	330 (5.2)	68 (2.6)	612 (7.3)
Antithrombotic treatment, n (%)	20 757 (21.7)	16 441 (21.0)	2170 (33.9)	614 (23.6)	1532 (18.3)

Abbreviations: IQR, interquartile range; LEP, laser enucleation; LUTS, lower urinary tract symptoms; LVP, laser vaporisation; OP, open prostatectomy.

Table 2. Types of surgical procedure by year (study period 2008–2013)

Total, n	Total	2008	2009	2010	2011	2012	2013
	95 577	17 913	17 513	15 916	15 200	14 869	14 166
TURP, n (%)	78 192 (81.81)	14 935 (83.38)	14 541 (83.03)	13 102 (82.32)	12 457 (81.95)	12 016 (80.81)	11 141 (78.65)
LVP, n (%)	6409 (6.71)	1121 (6.26)	1121 (6.40)	1058 (6.65)	1043 (6.86)	1002 (6.74)	1064 (7.51)
LEP, n (%)	2600 (2.72)	204 (1.14)	295 (1.68)	282 (1.77)	386 (2.54)	656 (4.41)	777 (5.48)
OP, n (%)	8376 (8.75)	1653 (9.23)	1556 (8.88)	1474 (9.26)	1314 (8.64)	1195 (8.04)	1184 (8.36)

Abbreviations: LEP, laser enucleation; LVP, laser vaporisation; OP, open prostatectomy.

Table 3. Complication rates in 95 577 cases ≥ 40 years old undergoing either TURP, LVP, LEP or OP for management of LUTS (claims data of the German local healthcare funds 2008–2013)

	By approach				Total
	TURP	LVP	LEP	OP	
N (%)	78 192 (81.81)	6409 (6.71)	2600 (2.72)	8376 (8.76)	95 577 (100.0)
Mortality (30 days)	252 (0.32)	37 (0.58)	7 (0.27)	43 (0.51)	339 (0.36)
Transfusion (30 days)	2639 (3.40)	175 (2.77)	73 (2.82)	1207 (14.49)	4094 (4.32)
Re-intervention due to bleeding (30 days)	5708 (7.36)	438 (6.94)	233 (9.01)	495 (5.97)	6874 (7.26)
Re-intervention (1 year)	6168 (8.22)	724 (12.06)	172 (6.89)	408 (5.04)	7472 (8.16)
of which: for recurrence of symptoms (1 year)	4653 (6.21)	607 (10.13)	130 (5.22)	242 (2.99)	5632 (6.16)
of which: for BNC (1 year)	1345 (1.80)	139 (2.33)	39 (1.57)	122 (1.51)	1645 (1.80)
Adverse events (30 days)	2255 (2.91)	249 (3.93)	71 (2.74)	516 (6.19)	3091 (3.26)
Overall complications (1 year)	13 730 (18.10)	1313 (21.48)	454 (17.98)	2007 (24.42)	17 504 (18.88)

Abbreviations: BNC, bladder neck contracture; LEP, laser enucleation; LUTS, lower urinary tract symptoms; LVP, laser vaporisation; OP, open prostatectomy.

(Table 3). Re-interventions for urinary incontinence were recorded in only 0.14% of patients overall (TURP: 0.14%, LVP: 0.29%, LEP: 0.20%, OP: 0.09%). Due to their very rare occurrence, we did not conduct regression analyses for re-interventions for urinary incontinence.

Relative to TURP, OP was associated with an increased risk of 30-day mortality (OR 1.47, $P=0.024$), 30-day transfusions (OR 5.20,

$P < 0.001$), 30-day adverse events (OR 2.17, $P < 0.001$) and overall 1-year complications (OR 1.40, $P < 0.001$), but carried a lower risk of 30-day re-interventions for bleeding (OR 0.75, $P < 0.001$) and 1-year re-interventions (OR 0.55, $P < 0.001$). The latter is evident with regard to re-interventions for recurrence of symptoms (OR 0.43, $P < 0.001$), as well as BNC (OR 0.79, $P < 0.05$; see Table 4). LVP was associated with a lower risk of 30-day transfusions (OR 0.57,

Table 4. Uni- and multivariable logistic regression analyses of the effect of surgical approach on complications in 95 577 cases ≥ 40 years old undergoing either TURP, LVP, LEP or OP for management of LUTS (claims data of the German local healthcare funds 2008–2013)

	No risk adjustment (univariable)		Risk-adjusted for age		Risk-adjusted for age, co-morbidity, antithrombotic medication, year and AOK case load	
	OR (95% CI), P	C-statistic (95% CI)	OR (95% CI), P	C-statistic (95% CI)	OR (95% CI), P	C-statistic (95% CI)
30-day mortality (ref.: TURP)						
LVP	1.81 (1.27–2.59) , $P < 0.01$	0.54 (0.52–0.57)	1.61 (1.13–2.30) , $P < 0.01$	0.71 (0.68–0.74)	1.30 (0.90–1.88), $P = 0.158$	0.83 (0.80–0.85)
LEP	0.85 (0.39–1.86), $P = 0.678$		0.83 (0.38–1.82), $P = 0.648$		0.86 (0.39–1.90), $P = 0.711$	
OP	1.59 (1.14–2.20) , $P < 0.01$		1.44 (1.04–2.00) , $P < 0.05$		1.47 (1.05–2.06) , $P < 0.05$	
30-day transfusion (ref.: TURP)						
LVP	0.81 (0.69–0.95) , $P < 0.01$	0.61 (0.61–0.62)	0.74 (0.63–0.87) , $P < 0.01$	0.70 (0.69–0.70)	0.57 (0.48–0.68) , $P < 0.001$	0.78 (0.77–0.78)
LEP	0.86 (0.66–1.13), $P = 0.286$		0.84 (0.64–1.10), $P = 0.209$		0.85 (0.64–1.12), $P = 0.240$	
OP	5.07 (4.69–5.48) , $P < 0.001$		4.82 (4.46–5.22) , $P < 0.001$		5.20 (4.79–5.65) , $P < 0.001$	
30-day re-intervention for bleeding (ref.: TURP)						
LVP	0.91 (0.81–1.01), $P = 0.084$	0.51 (0.51–0.52)	0.88 (0.79–0.98) , $P < 0.05$	0.54 (0.54–0.55)	0.76 (0.68–0.86) , $P < 0.001$	0.61 (0.60–0.61)
LEP	1.47 (1.24–1.74) , $P < 0.001$		1.46 (1.23–1.73) , $P < 0.001$		1.35 (1.14–1.60) , $P < 0.01$	
OP	0.79 (0.71–0.87) , $P < 0.001$		0.77 (0.70–0.85) , $P < 0.001$		0.75 (0.68–0.83) , $P < 0.001$	
1-year re-intervention (ref.: TURP)						
LVP	1.51 (1.38–1.65) , $P < 0.001$	0.53 (0.53–0.54)	1.48 (1.36–1.63) , $P < 0.001$	0.55 (0.55–0.56)	1.43 (1.31–1.57) , $P < 0.001$	0.58 (0.57–0.58)
LEP	0.97 (0.81–1.17), $P = 0.760$		0.97 (0.81–1.16), $P = 0.709$		0.99 (0.82–1.18), $P = 0.876$	
OP	0.56 (0.50–0.62) , $P < 0.001$		0.55 (0.49–0.61) , $P < 0.001$		0.55 (0.49–0.61) , $P < 0.001$	
...of which: for recurrence of symptoms (ref.: TURP)						
LVP	1.69 (1.53–1.86) , $P < 0.001$	0.55 (0.54–0.55)	1.65 (1.49–1.82) , $P < 0.001$	0.57 (0.57–0.58)	1.57 (1.42–1.74) , $P < 0.001$	0.59 (0.59–0.60)
LEP	0.99 (0.80–1.22), $P = 0.915$		0.98 (0.79–1.20), $P = 0.827$		1.00 (0.81–1.23), $P = 0.980$	
OP	0.44 (0.39–0.50) , $P < 0.001$		0.43 (0.38–0.49) , $P < 0.001$		0.43 (0.38–0.49) , $P < 0.001$	
...of which: for BNC (ref.: TURP)						
LVP	1.26 (1.04–1.53) , $P < 0.05$	0.51 (0.50–0.52)	1.28 (1.06–1.56) , $P < 0.05$	0.54 (0.53–0.55)	1.30 (1.07–1.58) , $P < 0.01$	0.57 (0.55–0.58)
LEP	1.02 (0.70–1.47), $P = 0.934$		1.02 (0.71–1.47), $P = 0.918$		1.05 (0.73–1.51), $P = 0.804$	
OP	0.77 (0.64–0.94) , $P < 0.01$		0.79 (0.65–0.96) , $P < 0.05$		0.79 (0.65–0.96) , $P < 0.05$	
30-day adverse events (ref.: TURP)						
LVP	1.38 (1.19–1.59) , $P < 0.001$	0.55 (0.54–0.56)	1.30 (1.13–1.50) , $P < 0.001$	0.62 (0.61–0.63)	1.05 (0.91–1.22), $P = 0.510$	0.73 (0.72–0.74)
LEP	1.01 (0.77–1.32), $P = 0.936$		0.99 (0.76–1.30), $P = 0.969$		0.94 (0.72–1.23), $P = 0.663$	
OP	2.26 (2.04–2.50) , $P < 0.001$		2.12 (1.91–2.35) , $P < 0.001$		2.17 (1.95–2.42) , $P < 0.001$	
1-year overall complication (ref.: TURP)						
LVP	1.22 (1.14–1.31) , $P < 0.001$	0.52 (0.52–0.53)	1.18 (1.10–1.27) , $P < 0.001$	0.56 (0.56–0.57)	1.05 (0.98–1.13), $P = 0.156$	0.61 (0.61–0.62)
LEP	1.19 (1.04–1.34) , $P < 0.01$		1.17 (1.03–1.32) , $P < 0.05$		1.14 (1.01–1.30) , $P < 0.05$	
OP	1.45 (1.37–1.54) , $P < 0.001$		1.40 (1.33–1.48) , $P < 0.001$		1.40 (1.32–1.48) , $P < 0.001$	

Abbreviations: AOK, Allgemeine Ortskrankenkassen; BNC, bladder neck contracture; CI, confidence interval; LEP, laser enucleation; LUTS, lower urinary tract symptoms; LVP, laser vaporisation; OP, open prostatectomy; OR, odds ratio. Models were adjusted for age, prior antithrombotic medication, co-morbid conditions, year of surgery and hospital 6-year AOK case load. Significant odds ratios are highlighted in bold.

$P < 0.001$) and 30-day re-interventions for bleeding (OR 0.76, $P < 0.001$), but carried a greater risk of 1-year re-interventions (OR 1.43, $P < 0.001$), which is reflected in a higher risk of both re-interventions for recurrence of symptoms (OR 1.57, $P < 0.001$) and BNC (OR 1.30, $P < 0.01$). LEP patients had a higher risk of 30-day re-interventions for bleeding (OR 1.35, $P < 0.001$) and 1-year overall complications (OR 1.14, $P < 0.05$). No other significant effects were observed for surgical approach. In addition, complication rates were influenced by patient age and co-morbidities, such as cardiac conditions, coagulopathy, drug abuse, anaemia or renal failure (data not shown). The predictive accuracy (PA) of the fully adjusted models for quality indicators as expressed by the C-statistic was between 0.58 (1-year re-interventions) and 0.83 (30-day mortality, see Table 4). PA increased with risk adjustment for age and with additional adjustment for co-morbidities, antithrombotic medication, year and AOK case load across models. For instance, the full model for 30-day mortality showed a 12% gain in PA compared with the age-adjusted model, which is mostly due to the inclusion of co-morbidity (see Table 4).

DISCUSSION

Our findings indicate that TURP remains by far the most common approach in surgical treatment for LUTS in Germany, but its proportion decreased from 83% in 2008 to 79% in 2013, which is due to the increasing use of LVP and LEP. Similar trends can be seen in national German data provided by the Federal Statistical Office, where the proportion of TURP declined from 85 to 81% between 2008 and 2013.¹⁵ However, these data do not allow for the elimination of multiple codes per case or for the condition of a concurrent diagnosis of hyperplasia of prostate. Thus, while the use of laser procedures in Germany is increasing, their proportion is still much lower than in the United States, where administrative data from California indicated a share of 25% for laser procedures in 2005,¹⁶ and a share of 44.5% for laser procedures has been reported on the basis of administrative data for the years 2009–2011 in the state of New York.¹⁷

Thirty-day mortality at 0.4% and 1-year overall complications at 18.9% were within the upper range of previously published findings.^{1–6,18} OP had the highest risk of 30-day mortality, 30-day transfusions and 30-day adverse events. By contrast, the risk of 30-day re-interventions for bleeding and 1-year re-interventions was significantly lower than in TURP. LVP carried a lower risk of 30-day transfusions and 30-day re-interventions for bleeding than TURP, as well as an increased risk of 1-year re-interventions. LEP had no favourable outcomes relative to TURP, but carried an increased risk of 30-day re-interventions for bleeding.

The results for OP are in accordance with findings cited in the EAU guidelines, which include increased therapy-associated morbidity, but also better effectiveness compared with TURP.¹ The good effectiveness of OP, also reported by Madersbacher *et al.*¹⁹ in a study based on Austrian administrative data, is reflected in the decreased risk of 1-year re-interventions, which are mostly due to BPO recurrence, followed by BNC. The lower risk of transfusions and re-interventions for bleeding in LVP relative to TURP in our data corresponds to previous reports of less blood loss, and fewer transfusions or instances of clot retention in LVP.^{7,9,20} Results have been mixed with respect to re-intervention rates,^{2,21} but our findings confirm previous reports of a higher rate of reoperation in LVP relative to TURP.^{2,7,20} HoLEP is at least as efficacious as M-TURP^{8,10,22,23} with comparable late complications,^{2,6,8,23} and has generally been found to be superior regarding perioperative complications such as blood loss and transfusions.^{1,2,8} Thus our finding of a comparable risk of transfusion and an elevated risk of re-interventions for bleeding in LEP is not consistent with the literature. However, LEP was performed in only 2.7% of the cases in our data set, which may have differed with regard to characteristics which our analysis was unable to adjust

for. For instance, evidence supports HoLEP in patients with large prostate volume,¹⁰ which might have an impact on outcome. Also, technical challenges of HoLEP^{10,21} may be reflected in real-world outcomes comparatively soon after its adoption more than in data produced by experienced surgeons. Recent findings from US administrative data bases have shown comparative in-hospital and perioperative outcomes for laser procedures and TURP,^{16,17} without being able to identify different types of laser surgery. Strobe *et al.*¹⁶ also reported a higher long-term re-intervention rate for laser procedures compared with TURP. Bhojani *et al.*¹⁸ have reported lower 30-day transfusion and re-intervention rates for both LVP and LEP using the ACS-NSQIP database, but were unable to rule out a potential bias towards larger centres in the data due to voluntary participation in NSQIP.

Besides surgical approach, the risk of complication was dependent on patient age and co-morbidities, which has also been found by Jeldres *et al.*⁵ and Bhojani *et al.*¹⁸ These results support a careful indication and choice of method for surgery for LUTS, especially in patients of higher age or with relevant co-morbidities, which is gaining importance since surgeons are increasingly confronted with older and more co-morbid patients, as well as more advanced BPO due to the aging of the population and the tendency to postpone operative treatment of BPO in favour of prior drug therapy.^{24,25}

Strengths and limitations

As the largest provider of statutory health insurance in Germany, the AOK covers ~24 million subjects.^{11,12} The resulting data set with >95 000 cases in a 6-year period is a major strength of this study. Another advantage is the broad coverage of hospitals, including both major centres and smaller local hospitals, since choice of hospital is free under German statutory health insurance, which affords real-world findings that are unbiased by the degree of hospital specialisation in surgery for LUTS. Finally, barring termination of AOK membership, subjects can be traced continuously after discharge, which eliminates problems related to sample attrition and provides complete follow-up information irrespective of whether complications were treated by the same or a different hospital.

The use of data from a single provider might be considered a limitation. However, AOK membership is open to anyone regardless of factors such as professional affiliation. While the population covered by the AOK has somewhat higher co-morbidity compared with other German providers of statutory health insurance,²⁶ our analyses were adjusted specifically to take potential effects of co-morbidity and age into account.

A general limitation of claims data is the lack of clinical information, such as prostate volume and functional results. Also, the OPS system used to record procedures in German claims data does not currently allow for a differentiation of monopolar and bipolar TURP or specific types of laser, so that certain additional differences between surgical approaches may be obscured in our data.^{27,28} Finally, the TUR syndrome could not be recorded as a complication, because it does not correspond to a specific ICD code.

In conclusion, TURP remains the method of choice for surgery for LUTS in Germany, although a gradual shift from TURP to laser-based approaches is evident. While patient safety appears sufficient across surgical methods, OP was associated with the greatest risk of mortality, transfusion and overall complications despite favourable outcomes with regard to re-intervention rates. Relative to TURP, LVP exhibited a lower risk of transfusion and bleeding, but increased long-term interventions, while the only effect in LEP compared with TURP was an increased rate of short-term re-interventions due to bleeding. Findings suggest further that patient age and co-morbidity should be taken into account in the indication of surgery for LUTS due to BPO and the choice of surgical method.

CONFLICT OF INTEREST

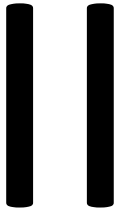
The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The work was performed at: Department of Urology, St Elisabeth-Hospital Straubing, Straubing, Germany Research Institute of the Local Health Care Funds (WIdO), Berlin, Germany.

REFERENCES

- 1 Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015; **64**: 118–140.
- 2 Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010; **58**: 384–397.
- 3 Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006; **49**: 970–978.
- 4 Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008; **180**: 246–249.
- 5 Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, Zini L, Bhojani N, Shariat SF et al. Development and external validation of a highly accurate nomogram for the prediction of perioperative mortality after transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2009; **182**: 626–632.
- 6 Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gillig P, Gratzke C et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; **67**: 1066–1096.
- 7 Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP, Al-Rumaihi K, Ghafouri A, Gul T et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol* 2010; **58**: 349–355.
- 8 Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006; **97**: 85–89.
- 9 Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol* 2012; **62**: 315–323.
- 10 Cynk M. Holmium laser enucleation of the prostate: a review of the clinical trial evidence. *Ther Adv Urol* 2014; **6**: 62–73.
- 11 Federal Ministry of Health. Statutory Health Insurance Statistics KM1/13: Annual average 2012. 2013; https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2012.pdf (accessed on 31 July 2015).
- 12 Federal Statistical Office. Statistical Yearbook 2014. 2014; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Statistisches_Jahrbuch/StatistischesJahrbuch.html (accessed on 31 July 2015).
- 13 WIdO. Entwicklung des Leistungsbereichs "Prostataoperation bei Benigner Prostataobstruktion": Abschlussbericht, 2014; <http://qualitaetsicherung-mit-rou-tinedaten.de/methoden/bereiche/index.html> (accessed on 11 August 2015).
- 14 Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; **36**: 8–27.
- 15 Statistisches Bundesamt (2015). Daten der Jahr 2008–2013 nach 21 KHEntG des Statistischen Bundesamtes. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Germany.
- 16 Strobe SA, Yang L, Nepple KG, Andriole GL, Owens PL. Population-based comparative effectiveness of transurethral resection of the prostate and laser therapies for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2012; **187**: 1341–1345.
- 17 Chughtai BI, Simma-Chiang V, Lee R, Isaacs A, Te AE, Kaplan SA et al. Trends and utilization of laser prostatectomy in ambulatory surgical procedures for the treatment of benign prostatic hyperplasia in New York State (2000–2011). *J Endourol* 2015; **29**: 700–706.
- 18 Bhojani N, Gandaglia G, Sood A, Rai A, Pucheril D, Chang SL et al. Morbidity and mortality after benign prostatic hyperplasia surgery: data from the American College of Surgeons national surgical quality improvement program. *J Endourol* 2014; **28**: 831–840.
- 19 Madersbacher S, Lackner J, Brössner C, Röhlich M, Stancik I, Willinger M et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005; **47**: 499–504.
- 20 Teng J, Zhang D, Li Y, Yin L, Wang K, Cui X et al. Photoselective vaporization with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012; **111**: 312–323.
- 21 Naspro R, Bachmann A, Gillig P, Kuntz R, Madersbacher S, Montorsi F et al. A review of the recent evidence (2006–2008) for 532-nm photoselective laser vaporisation and holmium laser enucleation of the prostate. *Eur Urol* 2009; **55**: 1345–1357.
- 22 Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2007; **52**: 1456–1463.
- 23 Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; **172**: 1926–1929.
- 24 Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU Int* 2012; **110**: 1595–1601.
- 25 Chen JS, Chen JS, Chang CH, Yang WH, Kao YH. Acute urinary retention increases the risk of complications after transurethral resection of the prostate: a population-based study. *BJU Int* 2012; **110**: E896–E901.
- 26 Hoffmann F, Icks A. Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor. *Gesundheitswesen* 2012; **74**: 291–297.
- 27 Omar MI, Lam TB, Alexander CE, Graham J, Mamoulakis C, Imamura M et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int* 2014; **113**: 24–35.
- 28 Gravas S, Bachmann A, Reich O, Roehrborn CG, Gillig PJ, de la Rosette J. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2011; **107**: 1030–1043.





Surgical Reintervention Rates after Invasive Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Syndrome: A Comparative Study of More than 43,000 Patients with Long-Term Followup

Christian Gilfrich,* Matthias May, Claus Fahlenbrach, Christian Günster, Elke Jeschke, Graf Popken, Jens-Uwe Stolzenburg, Lothar Weissbach, Christoph von Zastrow and Hanna Leicht

From the Department of Urology (CGI, MM), St. Elisabeth-Hospital Straubing, Straubing, Germany, Federal Association of the Local Health Care Funds (AOK) (CF), Berlin, Germany, Research Institute of the Local Health Care Funds (WIdO) (CGü, EJ, HL), Berlin, Germany, Department of Urology (GP), Ernst von Bergmann Hospital, Potsdam, Germany, Department of Urology (J-US), University of Leipzig, Leipzig, Germany, Gesundheitsforschung für Männer (LW), Berlin, Germany, and Medical Review Board of the Social Health Insurance Funds (CvZ), Hannover, Germany

Purpose: No large-scale comparison of the 4 most established surgical approaches for lower urinary tract symptoms due to benign prostate obstruction in terms of long-term efficacy is available. We compared photoselective vaporization, laser enucleation and open simple prostatectomy to transurethral resection with regard to 5-year surgical reintervention rates.

Materials and Methods: A total of 43,041 male patients with lower urinary tract symptoms who underwent transurethral resection (34,526), photoselective vaporization (3,050), laser enucleation (1,814) or open simple prostatectomy (3,651) between 2011 and 2013 were identified in pseudonymized claims and core data of the German local health care funds and followed for 5 years. Surgical reinterventions for lower urinary tract symptoms, urethral stricture or bladder neck contracture were evaluated. Surgical approach was related to reintervention risk using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards models.

Results: A total of 5,050 first reinterventions were performed within 5 years of primary surgery (Kaplan-Meier survival without reintervention: 87.5%, 95% CI 87.2%–87.8%). Photoselective vaporization carried an increased hazard of reintervention (HR 1.31, 95% CI 1.17–1.46, $p < 0.001$) relative to transurethral resection, open simple prostatectomy carried a lower hazard (HR 0.43, 95% CI 0.37–0.50, $p < 0.001$) and laser enucleation of the prostate did not differ significantly (HR 0.84, 95% CI 0.66–1.08, $p = 0.2$). This pattern was more pronounced regarding reintervention for lower urinary tract symptom recurrence (photoselective vaporization: HR 1.52, 95% CI 1.35–1.72, $p < 0.001$; laser enucleation of the prostate: HR 0.84, 95% CI 0.63–1.14, $p = 0.3$; open simple prostatectomy: HR 0.38, 95% CI 0.31–0.46, $p < 0.001$ relative to transurethral resection).

Conclusions: Five-year reintervention rates of transurethral resection and laser enucleation did not differ significantly, while photoselective vaporization had a substantially higher rate. Open simple prostatectomy remains superior to transurethral resection with respect to long-term efficacy.

Abbreviations and Acronyms

AOK = Allgemeine Ortskrankenkassen (German local health care funds)
 BNC = bladder neck contracture
 BPO = benign prostatic obstruction
 LEP = laser enucleation of the prostate
 LUTS = lower urinary tract symptoms
 OSP = open simple prostatectomy
 PVP = photoselective vaporization of the prostate
 SHR = subdistribution hazard ratio
 TURP = transurethral resection of the prostate
 US = urethral stricture

Accepted for publication September 30, 2020.
 * Correspondence: Department of Urology, Klinikum St. Elisabeth Straubing, St. Elisabeth-Strasse 23, Straubing, Bavaria 94315, Germany (telephone: +4994217101700; FAX: +4994217101717; email: Christian.Gilfrich@klinikum-straubing.de)

Key Words: prostatic hyperplasia, transurethral resection of prostate, prostatectomy, laser therapy, urethral stricture

OVER the past decades, transurethral prostatectomy on the one hand and open simple prostatectomy for large prostate volumes (>80 cc) on the other have been the gold standard in surgery for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction.^{1,2} More recently, a trend toward less invasive treatments, in particular photoselective vaporization of the prostate and laser enucleation of the prostate, has emerged.³⁻⁵ These techniques need to be evaluated against the therapeutic gold standard in terms of safety and efficacy.^{1,2,6,7} The surgical reintervention rate is considered the most robust long-term quality indicator.⁶⁻⁸ Surgical reinterventions after procedures for lower urinary tract symptoms may be due either to recurrence or persistence of symptoms or to complications, most importantly urethral stricture or bladder neck contracture.⁷⁻⁹

Recently, Eredics et al published an analysis of 21,674 cases from a nationwide Austrian database with TURP (94%) or OSP (6%) performed between 2002 and 2006, and reported 8-year reintervention rates of 12.7% and 8.8%, respectively.⁶ However, to date there have been no comparable large-scale studies of the long-term outcome of PVP or LEP as compared to TURP or OSP, resulting in a lack of evidence regarding their long-term merit relative to the largely favorable results of TURP and OSP.^{9,10}

The present study uses claims data of Germany's largest provider of statutory health insurance (AOK). It is based on the records of >40,000 patients who received TURP, OSP, PVP or LEP for LUTS due to BPO between 2011 and 2013. The study aimed to compare PVP, LEP and OSP against TURP with regard to 5-year rates of reintervention for LUTS recurrence or persistence, US or BNC.

MATERIALS AND METHODS

Database

We used pseudonymized nationwide administrative claims data for inpatient episodes (including diagnoses, procedures, length of stay, transfers and discharge type) and core data (including age, sex, insurance status and survival status) of the German local healthcare funds, which provide statutory health insurance for roughly 30% of the German population.^{11,12} Using the German modification of the international classification of procedures in medicine (Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS), male AOK patients aged 40 years and over were identified who underwent TURP (OPS 5-601.0/1), PVP (OPS 5-601.42), LEP (OPS 5-601.7) or OSP (OPS 5-603, excluding simple laparoscopic prostatectomy, 5-603.11) and cases with additional codes for minimally invasive (5-986) or robot-assisted surgery (5-987) between 2011 and 2013 (based on date of discharge) and had benign prostatic hyperplasia as their primary diagnosis (ICD-10 code: N40). Patients were excluded if they had a diagnosis of neuromuscular dysfunction of the bladder, any prostatic

surgery in the year preceding admission, a hospital diagnosis of prostate cancer either simultaneously or within 2 years prior to admission, or previous surgery for LUTS within 5 years prior to admission (fig. 1). Simple laparoscopic prostatectomies and OSP with additional codes for minimally invasive or robot-assisted surgery were excluded since these remain uncommon procedures in Germany (28 and 7, respectively, in the period under evaluation). Neither individual written consent nor ethical approval was required as the data were pseudonymized and no link to primary data was intended.

Outcome

Patients were followed from the date of index surgery (first date of TURP, LVP, LEP or OSP). We investigated 3 end points within up to 5 years (1,825 days) from the primary procedure: first overall surgical reintervention, first reintervention for LUTS recurrence (repeated TURP, PVP, LEP or OSP; from day 6 after primary surgery since earlier re-treatment was considered likely due to bleeding) and first reintervention for US or BNC (OPS 5-573.1 (bladder neck incision), 5-58 (urethral surgery), 8-139.0 (dilation of the urethra); from readmission since US and BNC are expected to occur after primary discharge). Overall reinterventions combine and are limited to surgery for LUTS recurrence and surgery for US or BNC.

Statistical Analysis

Baseline characteristics of the population are described in terms of medians, IQR and proportions. Unadjusted 5-year survival without overall reintervention, without reintervention for LUTS recurrence and without reintervention for US or BNC was estimated using the Kaplan-Meier method, with stratification by type of primary surgery. For all 3 outcomes, observations were censored at death or at admission for prostate or bladder cancer (competing risks), at the end of the last documented quarter of AOK membership, or at day 1,825 from primary surgery, whichever came first. Multivariable Cox proportional hazards models were estimated to evaluate the effect of surgical approach on risk of reintervention while adjusting for patient risk factors. We used cluster-robust standard errors in order to account for clustering of patients in hospitals. Surgical approach was represented by dummy-coded variables for TURP (reference), PVP, LEP and OSP. Models were adjusted for age (in quintiles, with 40-64 reference, of 65-70, 71-74, 75-78 and 79-98 years), antithrombotic medication and comorbid conditions. Antithrombotic medication was defined as a minimum of 90 defined daily doses of drugs with the codes B01AA, B01AB, B01AC, B01AE, B01AF or B01AX05 according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System prescribed within 180 days before primary surgery. Comorbid conditions were defined as binary variables according to the definitions of Elixhauser et al using secondary diagnoses.^{14,15} Only those conditions with $p < 0.1$ on prior univariate analysis were included in the multivariable model. The proportional hazards assumption was evaluated visually on plots of Schoenfeld residuals against time, which indicated no major deviations from the proportional hazards assumption

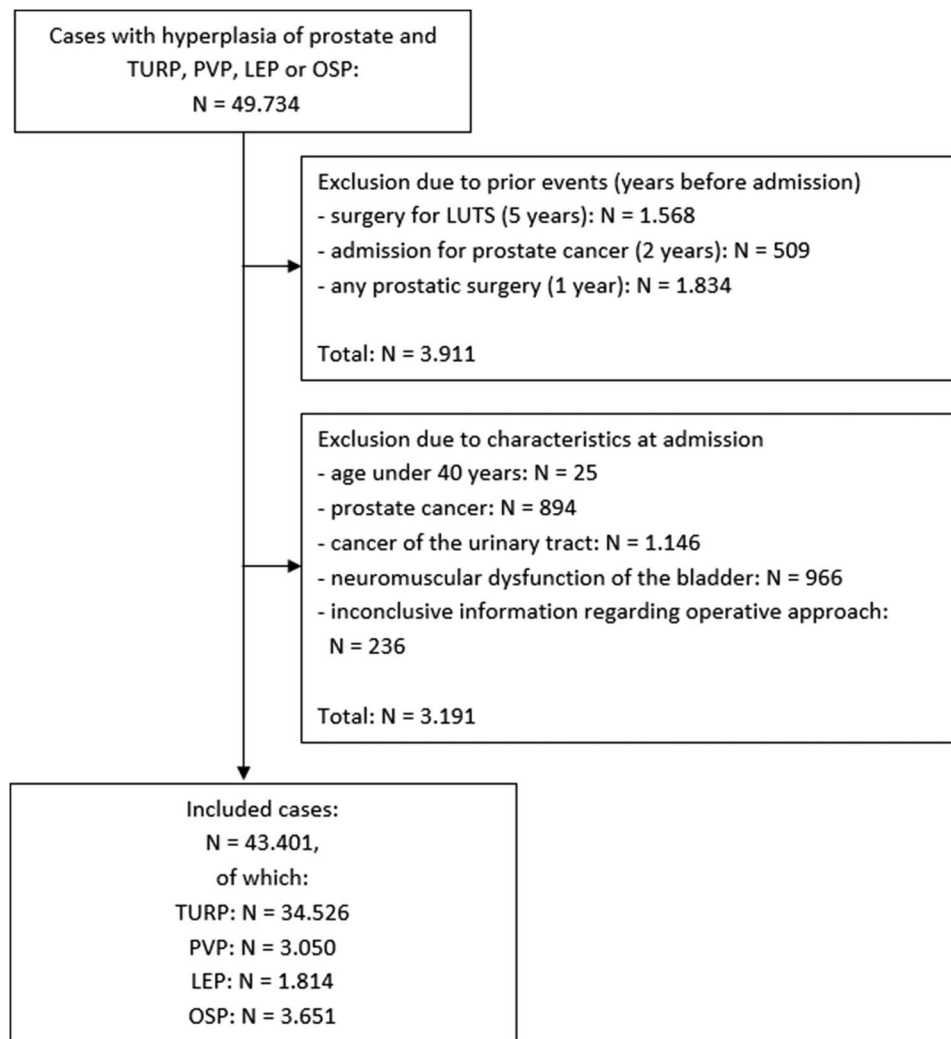


Figure 1. Selection criteria

(results not shown). In addition to Cox proportional hazard models, which estimate the cause-specific hazard that this analysis is focused on,¹³ Fine-Gray subdistribution models, which would be indicated for the estimation of incidence, were estimated as sensitivity analyses, and built accordingly. All analyses were performed using Stata® 16.0. Alpha level was set to 0.05 for all analyses.

RESULTS

Study Cohort

A total of 43,041 AOK cases from 516 German hospitals fulfilled the inclusion criteria for TURP (34,526; 80.2%), PVP (3,050; 7.1%), LEP (1,814; 4.2%) or OSP (3,651; 8.5%) between 2011 and 2013

Table 1. Patient characteristics at time of primary surgery

	TURP	PVP	LEP	OSP
No. pts	34,526	3,050	1,814	3,651
Median yrs age (IQR)	72 (65–77)	73 (67–78)	72 (66–77)	73 (68–78)
No. comorbidity (%):				
Diabetes	7,298 (21.1)	773 (25.3)	353 (19.5)	801 (21.9)
Congestive heart failure	1,767 (5.1)	268 (8.8)	80 (4.4)	201 (5.5)
Cardiac arrhythmias	3,420 (9.9)	490 (16.1)	203 (11.2)	436 (11.9)
Coronary heart disease	4,822 (14.0)	724 (24.3)	255 (14.1)	471 (12.9)
Prior stroke or cerebral hemorrhage	479 (1.4)	82 (2.7)	17 (0.9)	42 (1.2)
Chronic renal failure	2,684 (7.8)	350 (11.5)	122 (6.7)	309 (8.5)
Chronic pulmonary disease	2,799 (8.1)	342 (11.2)	121 (6.7)	202 (5.5)
Obesity	1,820 (5.3)	161 (5.3)	56 (3.1)	260 (7.1)
Antithrombotic medication prior to surgery	7,710 (22.3)	1,182 (38.8)	436 (24.0)	719 (19.7)

Table 2. Unadjusted followup data by type of surgery

	TURP	PVP	LEP	OSP
No. pts	34,526	3,050	1,814	3,651
No. cases censored prior to day 1,825:	7,370	896	335	642
Death	5,550	704	258	492
Prostate or bladder Ca	1,464	158	57	113
Termination of AOK insurance	356	34	20	37
No. first reintervention:	4,188	473	189	200
For LUTS	2,840	380	128	119
For US/BNC	2,349	204	111	116
Median yrs to reintervention (IQR)	0.6 (0.1–1.8)	0.6 (0.1–1.9)	0.6 (0.1–1.7)	0.3 (0.1–1.0)
Median yrs followup for cases without reintervention (IQR)	5.0 (5.0–5.0)	5.0 (3.4–5.0)	5.0 (5.0–5.0)	5.0 (5.0–5.0)
Kaplan-Meier survival without reintervention (95% CI)	87.1 (86.7–87.5)	82.7 (81.3–84.1)	89.0 (87.4–90.4)	94.3 (93.5–95.0)

(fig. 1). The median age was 72 years (IQR 66–77; table 1). The degree of comorbidity differed between subgroups, with the greatest extent of comorbidity in PVP patients (table 1). LEP increased from 2.6% in 2011 to 5.6% in 2013, while TURP decreased from 81.7% (2011) to 78.3% (2013), and PVP (6.9% vs 7.6%) and OSP (8.8 vs 8.5%) remained fairly stable.

Overall Reinterventions

A total of 5,050 first overall reinterventions occurred within 5 years of LUTS surgery. In addition, 9,243 patients were censored prior to day 1,825 (7,004 deaths, 1,792 cases of incident prostate or bladder cancer and 447 cases where AOK insurance ended). Median followup for patients without reintervention was 5 years (IQR 5.0–5.0). The unadjusted Kaplan-Meier estimate for survival without reintervention after 5 years was 87.5% (95% CI 87.2%–87.8%) with significant differences between types of surgery (log-rank test $p < 0.001$). Details by type of surgery are provided in table 2 and fig. 2.

Reintervention for LUTS Recurrence

A total of 3,467 patients had first reinterventions for LUTS recurrence. A total of 9,564 patients were censored prior to day 1,825 (7,236 deaths, 1,865 cases of incident prostate or bladder cancer and 463 cases where AOK insurance ended). Median followup for patients without reintervention was 5 years (IQR 5.0–5.0). The unadjusted Kaplan-Meier estimate for survival without reintervention for LUTS recurrence after 5 years was 91.5% (95% CI 91.2%–91.7%). Again, types of surgery differed significantly (log-rank test $p < 0.001$). Details by type of surgery are provided in table 2 and fig. 3.

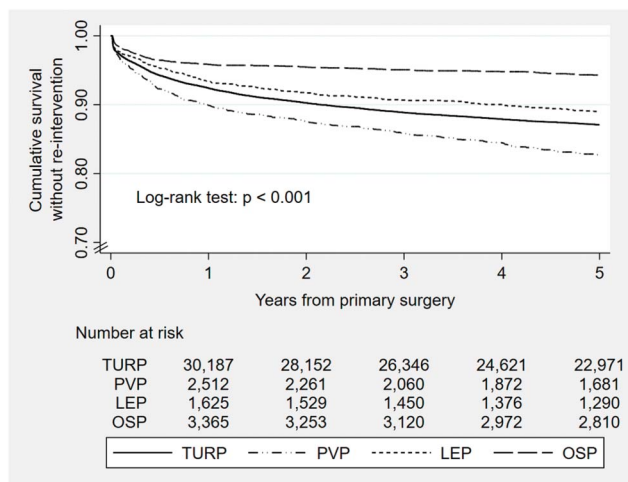
Reintervention for Urethral Stricture or Bladder Neck Contracture

A total of 2,780 patients had first reinterventions for US or BNC. A total of 9,832 patients were censored prior to day 1,825 (7,467 deaths, 1,897 cases of incident prostate or bladder cancer and 468 cases where AOK insurance ended). Median followup for patients without reintervention was 5 years (IQR 5.0–5.0). The unadjusted Kaplan-Meier estimate for

survival without reintervention for US or BNC after 5 years was 93.0% (95% CI 92.8%–93.3%), also with significant differences by type of surgery (log-rank test $p < 0.001$). Details by type of surgery are provided in table 2. The Kaplan-Meier plot (fig. 4) indicates that the reintervention hazard was initially lower after LEP than after OSP, but this pattern was reversed during the first postoperative year.

Multivariate Analysis

Multivariate survival analysis demonstrated that PVP carried a significantly increased hazard of overall reinterventions (HR 1.31, 95% CI 1.17–1.46, $p < 0.001$) relative to TURP, while OSP was associated with a significantly lower hazard (HR 0.43, 95% CI 0.37–0.50, $p < 0.001$). This pattern was more pronounced with respect to reintervention for LUTS recurrence (PVP: HR 1.52, 95% CI 1.35–1.72, $p < 0.001$; OSP: HR 0.38, 95% CI 0.31–0.46, $p < 0.001$; table 3). Regarding reinterventions for US or BNC, OSP was associated with a significantly lower hazard (HR 0.45, 95% CI 0.37–0.55, $p < 0.001$), while PVP did not differ from TURP. Overall, LEP did not differ from TURP regarding the reintervention hazard. Fine-

**Figure 2.** Kaplan-Meier 5-year survival without reintervention by type of surgery.

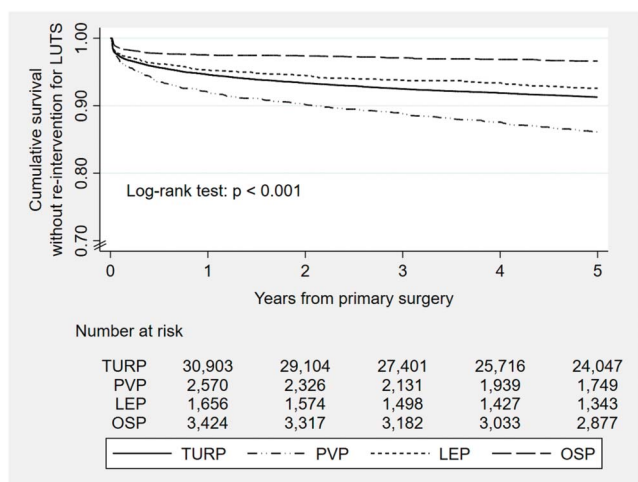


Figure 3. Kaplan-Meier 5-year survival without re-intervention for LUTS recurrence by type of surgery.

Gray subdistribution hazard models produced essentially the same results (table 4). In addition to type of surgery, the hazard of overall reinterventions increased with antithrombotic medication prior to surgery, depression, coagulopathy and renal failure (for details see table 3).

DISCUSSION

The long-term surgical re-intervention rate is considered a good indicator for the efficacy of surgery for LUTS due to BPO.^{6–8} This study compared PVP, LEP and OSP to TURP in terms of 5-year surgical re-intervention rates, based on a nationwide German administrative database. Our findings underline the importance of long-term studies, since a continuous increase in re-interventions was evident up to the fifth year from initial surgery for all 4 approaches (fig. 2). However, few large-scale studies with long-term follow-up exist. In an early multinational landmark study, Roos et al reported re-intervention rates of 12% vs 4.5% after TURP and OSP for 36,703 Danish patients.¹⁶ Eredics et al reported 8-year rates for secondary TURP, urethrotomy or bladder neck incision of 12.7% for TURP and 8.8% for OSP in an analysis of 21,674 cases from a nationwide Austrian database.⁶ Regarding the more recent laser techniques, most long-term studies have been smaller in scale.^{17–20} Mordasini et al reported 5-year re-intervention rates of 11.9% and 14.3% for TURP and PVP, without a significant difference.¹⁷ For 180 W GreenLight™ PVP, Calves et al reported a re-intervention rate of 7.2% after a mean followup of 57 months, while Park et al reported a rate of 4.4% at 60 months after 120 W GreenLight PVP.^{18,19} For thulium LEP, Gross et al reported a 5-year re-intervention rate of 8.4%.²⁰ Sun et al compiled long-term re-intervention rates from 37 prospective controlled studies of different surgical

approaches between 1995 and 2016. Findings were somewhat inhomogeneous, but re-intervention rates were highest for PVP and lowest for LEP.⁹ In the only large-scale comparison of TURP and laser surgery, Welk et al evaluated 45,910 TURP and 6,838 PVP cases from Canadian administrative data and reported significantly increased surgical re-interventions in PVP (13.2%) compared to TURP (10.9%) after a median followup of 53 months.²¹

With 5-year risks of re-intervention of 12.9%, 17.3%, 11% and 5.7% for TURP, PVP, LEP and OSP, our results for TURP and OSP correspond broadly to other findings. However, previous studies mostly reported lower re-intervention rates for PVP and LEP. Regarding LEP, our cohort may reflect relatively early results for this most recent surgical technique. Generally, higher re-intervention rates after laser surgery in claims data may result from the fact that these are real-world data, while other studies reflect outcomes in specialized hospitals with more expertise. Perioperative complications due to bleeding were not part of our analysis, but would increase overall re-intervention rates. In a previous study of AOK patients with primary surgery for LUTS between 2008 and 2013, we found 30-day re-intervention rates for bleeding of 7.4% for TURP, 6.9% for PVP, 9.0% for LEP, and 6.0% for OSP.⁸

While long-term re-interventions provide a good indicator of efficacy, this outcome may run counter to others. Of note, OSP has reliably demonstrated a better long-term efficacy than transurethral approaches,^{6,16} but is associated with higher perioperative mortality, morbidity and risk of transfusion.⁸ Perioperative risks might be addressed by robot-assisted simple prostatectomy. However, this procedure remains rare in Germany. Generally, the optimal choice of surgical approach needs to include

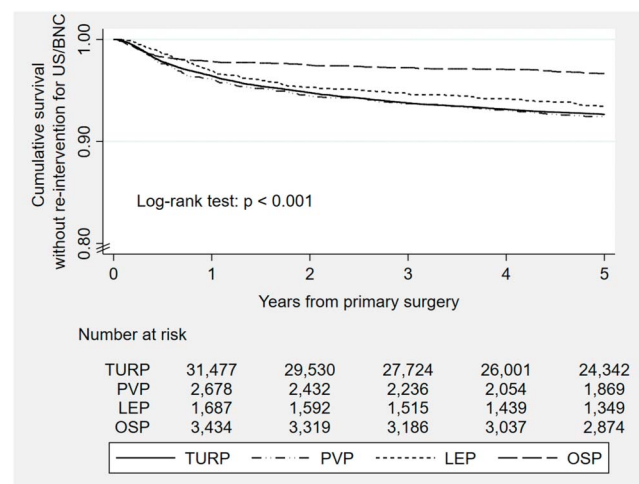


Figure 4. Kaplan-Meier 5-year survival without re-intervention for US or BNC by type of surgery.

Table 3. Effect of type of surgery on hazard of surgical reintervention after primary surgery for LUTS

	Overall			For LUTS Recurrence			For US or BNC		
	HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
Type of surgery:*									
PVP	1.31	1.17–1.46	<0.001	1.52	1.35–1.72	<0.001	1.03	0.87–1.22	0.7
LEP	0.84	0.66–1.08	0.2	0.84	0.63–1.14	0.3	0.88	0.67–1.17	0.4
OSP	0.43	0.37–0.50	<0.001	0.38	0.31–0.46	<0.001	0.45	0.37–0.55	<0.001
Age (yrs):*									
65–70	0.96	0.88–1.06	0.4	1.01	0.90–1.12	0.9	0.93	0.83–1.05	0.3
71–74	1.01	0.93–1.10	0.8	1.02	0.92–1.13	0.7	1.01	0.90–1.13	0.9
75–78	1.02	0.94–1.11	0.6	1.07	0.96–1.18	0.2	0.94	0.84–1.06	0.3
79–98	1.02	0.93–1.12	0.7	1.07	0.96–1.21	0.2	0.85	0.76–0.96	0.01
Antithrombotic medication	1.08	1.00–1.17	0.041	1.13	1.03–1.24	0.009	0.97	0.87–1.08	0.5
Comorbid conditions:									
Alcohol abuse	–	–	–	0.52	0.28–0.96	0.037	–	–	–
Psychoses	–	–	–	–	–	–	1.49	0.97–2.27	0.07
Depression	1.35	1.16–1.57	<0.001	1.40	1.17–1.68	<0.001	1.36	1.09–1.70	0.006
Metastatic Ca	1.89	0.90–3.95	0.09	2.23	1.03–4.84	0.042	–	–	–
Coagulopathy	1.21	1.04–1.42	0.016	1.22	1.01–1.48	0.039	–	–	–
Wt loss	–	–	–	1.60	0.92–2.80	0.1	–	–	–
Blood loss anemia	–	–	–	1.67	0.87–3.20	0.1	–	–	–
Deficiency anemia	1.29	0.91–1.83	0.15	–	–	–	–	–	–
Chronic pulmonary disease	1.07	0.97–1.18	0.2	1.05	0.94–1.18	0.4	1.11	0.97–1.28	0.1
Diabetes (uncomplicated)	1.05	0.98–1.13	0.2	–	–	–	–	–	–
Hypothyroidism	–	–	–	1.12	0.97–1.29	0.13	–	–	–
Renal failure	1.16	1.05–1.29	0.004	1.21	1.07–1.37	0.003	1.15	1.00–1.31	0.045
Congestive heart failure	1.01	0.87–1.17	0.9	1.02	0.87–1.20	0.8	–	–	–
Cardiac arrhythmias	0.96	0.88–1.06	0.4	1.01	0.91–1.13	0.8	–	–	–
Valvular disease	1.17	0.99–1.38	0.07	1.27	1.05–1.55	0.014	–	–	–
Pulmonary circulation disorders	1.18	0.79–1.77	0.4	1.20	0.75–1.92	0.4	–	–	–
Peripheral vascular disorders	1.06	0.92–1.22	0.4	1.00	0.84–1.17	1	1.15	0.95–1.39	0.2
Hypertension (uncomplicated)	1.04	0.97–1.11	0.2	–	–	–	1.09	1.01–1.19	0.036
Hypertension (complicated)	1.09	0.93–1.29	0.3	1.13	0.94–1.36	0.2	–	–	–
Paralysis	–	–	–	–	–	–	0.66	0.43–1.02	0.06

Multivariable Cox proportional hazard models were used to calculate ORs and 95% CIs.

* Reference for type of surgery was TURP. Reference for age was 40–64 years.

Table 4. Sensitivity analysis: effect of type of surgery on hazard of surgical reintervention after primary surgery for LUTS

	Overall			For LUTS Recurrence			For US or BNC		
	SHR	95% CI	p Value	SHR	95% CI	p Value	SHR	95% CI	p Value
Type of surgery:*									
PVP	1.27	1.14–1.42	<0.001	1.48	1.31–1.68	<0.001	1.01	0.85–1.19	0.9
LEP	0.85	0.67–1.09	0.2	0.85	0.64–1.15	0.3	0.90	0.68–1.19	0.4
OSP	0.44	0.38–0.51	<0.001	0.39	0.32–0.47	<0.001	0.47	0.38–0.57	<0.001
Age (yrs):*									
65–70	0.95	0.87–1.05	0.3	1.00	0.90–1.11	0.9	0.92	0.82–1.04	0.2
71–74	0.99	0.91–1.07	0.8	0.99	0.90–1.10	0.9	0.98	0.88–1.10	0.8
75–78	0.99	0.91–1.07	0.8	1.03	0.93–1.15	0.5	0.91	0.81–1.03	0.1
79–98	0.94	0.85–1.03	0.2	1.00	0.98–1.12	1	0.79	0.70–0.89	<0.001
Antithrombotic medication	1.07	0.99–1.15	0.08	1.12	1.02–1.22	0.016	0.99	0.89–1.10	0.8
Comorbid conditions:									
Alcohol abuse	–	–	–	0.49	0.27–0.90	0.02	–	–	–
Psychoses	–	–	–	–	–	–	1.43	0.94–2.19	0.1
Depression	1.32	1.13–1.54	<0.001	1.38	1.15–1.66	<0.001	1.33	1.06–1.66	0.012
Coagulopathy	1.15	0.98–1.34	0.08	1.19	0.98–1.44	0.08	–	–	–
Diabetes (uncomplicated)	1.04	0.97–1.12	0.2	–	–	–	–	–	–
Hypothyroidism	–	–	–	1.12	0.97–1.29	0.1	–	–	–
Renal failure	1.11	1.01–1.23	0.03	1.16	1.03–1.32	0.018	–	–	–
Congestive heart failure	–	–	–	0.99	0.84–1.15	0.9	–	–	–
Cardiac arrhythmias	–	–	–	1.00	0.89–1.11	1	0.88	0.77–1.00	0.051
Valvular disease	1.15	0.97–1.37	0.1	1.27	1.04–1.54	0.016	–	–	–
Hypertension (uncomplicated)	1.04	0.98–1.11	0.2	–	–	–	1.11	1.02–1.20	0.015
Hypertension (complicated)	–	–	–	1.15	0.95–1.39	0.2	–	–	–
Paralysis	–	–	–	–	–	–	0.63	0.41–0.97	0.04

Multivariable Fine-Gray subdistribution hazard models were used to calculate ORs and 95% CIs.

* Reference for type of surgery was TURP. Reference for age was 40–64 years.

long-term efficacy alongside short-term risks and benefits given individual patient characteristics. However, there is a lack of studies of long-term functional outcomes, which would have to be addressed by comparative studies in order to obtain a more comprehensive basis for the choice of approach.

To our knowledge, this is the only study to date with a 5-year followup for the 4 most established approaches in LUTS surgery. A major strength is the large data set of more than 43,000 patients from 516 hospitals. Since choice of hospital is free under German statutory health insurance, our data set includes hospitals ranging from major tertiary referral centers to smaller regional hospitals, which affords real-world data unbiased by the degree of hospital specialization in surgery for LUTS. Barring termination of AOK membership, subjects can be traced continuously after discharge, which allows for extended followup periods. Also, followup information is independent of whether reinterventions were handled by the same or a different hospital, so that followup to first reintervention or a competing event is virtually complete.

The use of data from a single provider constitutes a potential limitation. However, AOK membership is open to anyone regardless of factors such as professional affiliation. While the population covered by the AOK has somewhat higher comorbidity compared with other German providers of statutory health insurance, our analyses were adjusted to take potential effects of comorbidity and age into account.²² Since this is a retrospective, non-randomized study, we were unable to rule out selection bias in the choice of surgical approach. Our data indicate, for instance, that PVP patients had higher comorbidity and were more likely to have had antithrombotic medication prior to primary

surgery (table 1). A general limitation of claims data is the lack of clinical information, such as prostate volume, International Prostate Symptom Score, and functional results, so that no information was available concerning the indication for primary surgery, or either indication for or outcome of surgical reintervention.²³ Surgeon experience was also unavailable. Especially in the case of LEP, the number of interventions performed has an impact on the complication rate.²⁴ Finally, the German procedure classification (OPS) used to record procedures in claims data does not differentiate between monopolar and bipolar TURP, so that possible differences within the TURP cohort cannot be traced in our data, nor does it allow for differentiation within PVP (80–180 W) or between types of laser (holmium vs thulium) in LEP.

CONCLUSIONS

The surgical reintervention rate after surgery for LUTS due to BPO is a robust criterion of the quality of treatment. Our results demonstrate that the reintervention rate continues to increase up to 5 years from primary surgery, which underscores the importance of studies with long followup periods in order to establish the long-term effectiveness of different surgical approaches. Compared to TURP, which continues to be the gold standard in BPO surgery, OSP had a lower 5-year reintervention rate. The long-term reintervention rate was similar after LEP, but significantly higher after PVP.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Janine Kröger, PhD for a critical discussion of the methods used in this analysis.

REFERENCES

- Rieken M and Kaplan SA: Enucleation, vaporization, and resection: how to choose the best surgical treatment option for a patient with male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus* 2018; **4**: 8.
- Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A et al: A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; **67**: 1066.
- Patel RM and Bariol S: National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in Australia. *ANZ J Surg* 2019; **89**: 345.
- Anderson BB, Heiman J, Large T et al: Trends and perioperative outcomes across major benign prostatic hyperplasia procedures from the ACS-NSQIP 2011-2015. *J Endourol* 2019; **33**: 62.
- Chughtai BI, Simma-Chiang V, Lee R et al: Trends and utilization of laser prostatectomy in ambulatory surgical procedures for the treatment of benign prostatic hyperplasia in New York state (2000-2011). *J Endourol* 2015; **29**: 700.
- Eredics K, Wachabauer D, Röthlin F et al: Reoperation rates and mortality after transurethral and open prostatectomy in a long-term nationwide analysis: have we improved over a decade? *Urology* 2018; **118**: 152.
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A et al: EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015; **67**: 1099.
- Gilfrich C, Leicht H, Fahlenbrach C et al: Morbidity and mortality after surgery for lower urinary tract symptoms: a study of 95577 cases from a nationwide German health insurance database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; **19**: 406.
- Sun F, Sun X, Shi Q et al: Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**: e13360.
- Cynk M: Holmium laser enucleation of the prostate: a review of the clinical trial evidence. *Ther Adv Urol* 2014; **6**: 62.
- Federal Ministry of Health: Statutory Health Insurance Statistics KM/13: Annual average 2012. 2013. Available at https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2012.pdf. Accessed May 29, 2020.

12. Federal Statistical Office: Statistical Yearbook 2014. 2014. Available at https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie_serie_00000498. Accessed May 29, 2020.
13. Austin PC, Lee DS and Fine JP: Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation* 2016; **133**: 601.
14. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR et al: Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; **36**: 8.
15. Quan H, Sundararajan V, Halfon P et al: Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; **43**: 1130.
16. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ et al: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1120.
17. Mordasini L, Di Bona C, Klein J et al: 80-W GreenLight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic obstruction: 5-year outcomes of a single-center prospective randomized trial. *Urology* 2018; **116**: 144.
18. Calves J, Thoulouzan M, Perrouin-Verbe MA et al: Long-term patient-reported clinical outcomes and reoperation rate after photovaporization with the XPS-180W GreenLight laser. *Eur Urol Focus* 2019; **5**: 676.
19. Park J, Cho SY, Cho MC et al: 5-year long-term efficacy of 120-W GreenLight photoselective vaporization of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *PLoS One* 2017; **12**: e0184442.
20. Gross AJ, Orywal AK, Becker B et al: Five-year outcomes of thulium vapoenucleation of the prostate for symptomatic benign prostatic obstruction. *World J Urol* 2017; **35**: 1585.
21. Welk B, Reid J, Ordon M et al: Population-based assessment of re-treatment and healthcare utilisation after photoselective vaporisation of the prostate or electrosurgical transurethral resection of the prostate. *BJU Int* 2019; **124**: 1047.
22. Hoffmann F and Icks A: Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor. *Gesundheitswesen* 2012; **74**: 291.
23. Lewis AL, Young GJ, Abrams P et al: Clinical and patient-reported outcome measures in men referred for consideration of surgery to treat lower urinary tract symptoms: baseline results and diagnostic findings of the urodynamics for prostate surgery trial; randomised evaluation of assessment methods (UPSTREAM). *Eur Urol Focus* 2019; **5**: 340.
24. Elzayat EA and Elhilali MM: Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. *Eur Urol* 2007; **52**: 1465.

EDITORIAL COMMENTS



As noted by the authors of this large study, re-intervention rates for benign prostatic hyperplasia procedures are regarded as a good marker of their efficacy. This paper is a timely reminder of this parameter as one of the more important measures that we should still use to judge new treatments. Despite the current emphasis on International Prostate Symptom Score and retrograde ejaculation as primary end points in the pivotal trials of the newer treatments, durability is the key consideration for most patients, and the trade-off between an inpatient procedure that removes tissue and an office-based one with lesser efficacy is usually straightforward. Few patients want to undergo repeat treatment!

New treatments that do not acutely remove tissue but can be done in the office, such as UroLift®, do benefit from a decrease in procedural morbidity but the patient experience should be similarly uncomplicated when compared to a procedure such as

holmium LEP. The difference between these 2, of course, comes with the need for re-treatment, which is becoming increasingly obvious as these newer procedures reach the 5-year mark. For the UroLift procedure repeat treatments have been estimated at 28.9% when dropouts are considered,¹ whereas for holmium LEP at 6.1 years we found that 1.4% of cases required reoperation, with high patient satisfaction rates.² Others have found a similarly low rate when a complete endoscopic enucleation is done. The Rezūm® procedure seems to provide intermediate results with re-treatments at 4 years of 4.4%,³ and longer term data are awaited from Aquablation® and prostatic artery embolization in this regard.

Peter J. Gilling

*Department of Urology
Tauranga Hospital
Tauranga, New Zealand*

REFERENCES

1. Miller LE, Chughtai B, Dornbier RA et al: Surgical re-intervention rate after prostatic urethral lift: systematic review and meta-analysis involving over 2,000 patients. *J Urol* 2020; **204**: 1019.
2. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM et al: Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol* 2008; **53**: 744.
3. McVary KT, Rogers T and Roehrborn CG: Rezūm water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: 4-year results from randomized controlled study. *Urology* 2019; **126**: 171.

While we often rely on data from well controlled, randomized clinical trials with specific inclusion criteria, real life is often more complicated.

Surgeries are performed by surgeons with varying levels of skill/experience, at centers that may have small volumes, and in patients who are sicker and



more challenging than the idealized clinical trial participant. Hence, real-world cases from large administrative databases can provide much needed insight.

In this comparative study of 43,000 men undergoing one of 4 BPO surgeries (TURP, PVP, LEP, OSP), there is 5-year followup reporting for surgical reintervention. The authors conclude that OSP has the lowest reintervention rate, while PVP has rates higher than LEP and TURP, which were roughly equivalent. At first glance, this appears informative, as the cohort is very large and the multivariate analysis attempts to smooth out as much bias as possible. We can see that reintervention occurs for all modalities and that overall the majority of men do well. However, we do not have any information regarding how the decision to select a specific modality was made. Additionally, we do not know prostate volumes. These unknowns make it very difficult to use these data to counsel patients. What we do know is that patients selected for PVP were older with higher comorbidity and were more likely to be anticoagulated. Therefore, the surgery may have been a more limited resection due to risk of bleeding and/or frailty of patients (simple PVP

vaporization rather than GreenLight vapor incision technique for greater tissue removal).^{1,2} Furthermore, unfortunately, the German OPS system does not differentiate between 80, 120 and 180 W PVP systems, the older of which were less powerful and more prone to under treatment.³ As such, as this study has the largest cohort and the longest followup, it is meaningful insofar as it demonstrates that with all the tangible and intangible considerations of choosing the right operation for the right patient, reintervention is a possible expected outcome that must be discussed with every patient.

D. Elterman

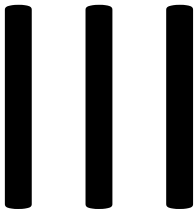
*Division of Urology
University Health Network
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada
and*

K. C. Zorn and N. Bhojani

*Division of Urology
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
University of Montreal
Montreal, Quebec, Canada*

REFERENCES

1. Azizi M, Tholomier C, Meskawi M et al: Safety, perioperative, and early functional outcomes of vapor incision technique using the GreenLight XPS 180 W system: direct comparison with photoselective vaporization of the prostate. *J Endourol* 2017; **31**: 43.
2. Law KW, Elterman DS, Cash H et al: Anatomic GreenLight laser vaporization-incision technique for benign prostatic hyperplasia using the XPS LBO-180W system: how I do it. *Can J Urol* 2019; **26**: 9963.
3. Hueber PA, Liberman D, Ben-Zvi T et al: 180 W vs 120 W lithium triborate photoselective vaporization of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a global, multicenter comparative analysis of perioperative treatment parameters. *Urology* 2013; **82**: 1108.





Influence of Gender and Age on the Willingness to Reduce Nicotine Consumption—Results of a Survey in Urological Cancer Patients (KRAUT Study)

Mirja Dombrowski,^{1,2} Matthias May,³ Philipp Julian Spachmann,¹ Manju Ganesh Kumar,¹ Hans-Martin Fritsche,^{1,4} Sabine Brookman-May,^{5,6} Odilo Maurer,³ Maximilian Burger,¹ Christian Gilfrich³

Abstract

Although it is well-known that smoking can cause lung cancer, the relationship between smoking and urologic cancers seems not as obvious and awareness is not widespread in the general population. For the KRAUT (knowledge of the relation between smoking and urological tumors among patients with a urological tumor disease) study, 258 patients with the diagnosis of urological cancer were interviewed using a questionnaire. Most (72.1%) stated that they never had a conversation regarding this topic with any doctor. Educational work in this field should be intensified to reduce the development and progression of urologic cancer.

Purpose: Our objective was to investigate whether patients with urologic tumors were aware of smoking as a risk factor for the development and progression of several urologic cancers and the extent of the medical education they had received. Another aim was to investigate whether gender or age influenced patients' willingness to change their smoking habits. **Materials and Methods:** Patients with histologically malignant urologic tumors were enrolled in our questionnaire-based study from September 2013 to December 2014 in 2 urology departments. Patients were asked about their smoking habits and their general understanding of the relationship between smoking and the onset of cancer (urologic cancer and lung cancer). Also, the extent of information they had acquired from a physician was assessed. The descriptive and oncologic data of the patients were recorded. **Results:** Of 258 enrolled patients, 186 (72.1%) had never had an informational discussion with a doctor about smoking and their urologic tumor disease. Of the 160 active and former smokers, only 45 (28.1%) were planning to stop or reduce smoking because of their tumor disease. The willingness to change smoking habits was greater for women, with a statistically significant difference (odds ratio, 5.59; $P = .002$). Younger patients aged <58 years were also more willing to reduce or stop smoking.

Conclusion: In our study, most patients with urologic cancer were unaware of smoking as the most probable cause of tumor development. The patients had not received proper counseling from doctors on smoking and the risk it poses for tumor progression. Efforts to balance compliance among the genders and age groups through risk-adapted counseling should be undertaken.

Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 16, No. 6, e1181-7 © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Bladder cancer, Educational work, Patient knowledge, Prostate cancer, Smoking

M.D. and M.M. contributed equally to the present study.

¹Department of Urology, Caritas St Josef Medical Center, University of Regensburg, Regensburg, Germany

²Department of Cardiology, Barmherzige Brüder Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

³Department of Urology, St Elisabeth Hospital Straubing, Straubing, Germany

⁴Department of Urology, Surgical Clinic Munich-Bogenhausen, Munich, Germany

⁵Department of Urology, Ludwig-Maximilians-University, Campus Grosshadern, Munich, Germany

⁶Janssen Pharma Research and Development, Los Angeles, CA

Submitted: Mar 25, 2018; Revised: Jul 26, 2018; Accepted: Jul 29, 2018; Epub: Aug 11, 2018

Address for correspondence: Mirja Dombrowski, Department of Urology, Caritas St Josef Medical Center, University of Regensburg, Landshuter Straße 65, Regensburg 93053, Germany

E-mail contact: mirja.kristin@gmx.de

Willingness of Patients to Quit Smoking

Introduction

Smoking is the main risk factor for the development of urothelial carcinoma (UC). Smoking also plays a major role in the oncogenesis of renal cell carcinoma (RCC) and penile cancer.^{1,2} It has been reported that $\leq 50\%$ of patients with a diagnosis of UC of the bladder revealed a positive smoking history.³ Moreover, in cases of UC, smoking has a significant effect on the course of tumor progression.⁴ Meta-analysis data reported by van Osch et al⁵ have indicated that smokers with UC of the upper urinary tract have $>50\%$ greater risk of death compared with nonsmokers.

Recent studies have also indicated that prostate carcinoma (PCa) progression is influenced by nicotine consumption.⁶ Smoking has been associated with a 24% increase in the risk of disease-specific mortality in patients with PCa according to a recent meta-analysis by Islami et al.⁷ An association was also found between the number of cigarettes smoked daily and PCa mortality. The results of a study by Rieken et al⁸ from 2015 also confirmed this link, demonstrating that patients with PCa after radical prostatectomy who had stopped smoking ≥ 10 years earlier had a lower risk of biochemical recurrence compared with current smokers.

Smoking was also identified as an independent predictor of other-cause mortality after radical prostatectomy and radical cystectomy.⁹ Other independent predictors were age, male sex, angina pectoris, diabetes mellitus, renal disease, and others, with smoking the only self-reversible factor. It is well-known that smoking not only boosts the tumor disease but also increases the risk of cardiovascular and noncardiovascular morbidity.¹⁰⁻¹²

Although the effect of smoking on urologic tumors is well-established in medical science, awareness in the general population has been very low. Several information programs have been instituted to increase awareness of the relationship between smoking and malignant tumors, such as graphic images on cigarette packages. To date, these programs have focused only on lung cancer, with the effect of smoking on urologic tumors remaining untouched. In a questionnaire-based survey from 2012, Guzzo et al¹³ found that 85% of patients with a diagnosis of bladder cancer acknowledged they were aware of smoking as a risk factor for UC. However, the entire patient pool showed awareness of the effect of smoking on lung cancer.¹³ Only 51% acknowledged smoking as the main risk factor.¹³ The study by Westhoff et al¹⁴ from 2016 included 1793 patients with UC. Of their patients, 65% were former smokers and 23% were current smokers; however, merely 11% of the former and current smokers perceived smoking as a risk factor for UC.¹⁴ It seems that, at present, in urology clinics awareness is lacking among patients with a diagnosis of UC regarding the hazardous effects of smoking on tumor progression. To date, very few studies have investigated patients' views of the possible causes of UC and other urologic cancers, as well as their sources of information.^{14,15}

The main objectives of the present study were to investigate the smoking habits of patients with urologic tumors, their current awareness of the relationship between smoking and cancer, and the level of medical education they had received concerning this topic.

A further aim was to investigate whether a substantial difference exists in the awareness across gender or age groups, and whether these characteristics influence patients' willingness to stop or reduce smoking.

Materials and Methods

Study Design

A questionnaire-based survey, referred to as the KRAUT study (knowledge of the relation between smoking and urological tumors among patients with a urological tumor disease), was performed. Two questionnaires were designed ([Supplemental Material](#); available in the online version; English translation of the German version used), because no validated questionnaires were available. An attempt to validate the questionnaire was performed before the start of the study by interviewing 25 urologic patients with a diagnosis of a urologic cancer in a hospital in Straubing, Germany. The questionnaire was administered through face-to-face interviews with these 25 patients, who were not included in the present study, to confirm the comprehensibility and clarity of the questions. The aim of these structured interviews was to determine whether the questions contained a potential bias for cognitive burden or a potential bias for a willingness to disclose sensitive information. The questionnaire was adjusted accordingly and finally circulated among the hospitalized patients who had a diagnosis of various urological tumors such as UC, RCC, PCa, or testicular cancer (TC) between September 1, 2013 and December 31, 2014. The study patients were from 2 urologic clinics in Germany: Caritas St Josef Medical Center, Regensburg (University of Regensburg) and St Elisabeth Medical Center, Straubing. The patients were only included if their inpatient treatment had lasted ≥ 2 days. Diagnosis of a histologically proven malignant urologic tumor, age > 18 years, and German speaking were set as the major study inclusion criteria. Only patients who had the cognitive skills to understand the 23 questions and to distinguish single- from multiple-choice questions and who were also physically able to complete the questionnaire unassisted were included. Patients were recruited consecutively during their preadmission appointment by clinical physicians with "good clinical practice" training. Eligible patients who were willing to participate provided written informed consent. The questionnaires were completed by the patients in private and were collected by the medical staff during their inpatient stay. Every questionnaire underwent a plausibility check by 2 of the study group investigators. The questionnaires were accepted for inclusion when data completeness was $\geq 91\%$ (≥ 21 of 23 questions answered). During the assessment period, 1211 patients with a urologic carcinoma were treated in the 2 clinics with an inpatient stay of ≥ 2 days. The distribution was 256 patients with UC, 571 with PCa, 303 with RCC, and 81 with TC. Of the 1211 patients, 258 agreed to participate and completed the questionnaire with the required data completeness, forming the study group. The primary endpoint of the study was either that the patient has already stopped or reduced smoking because of their urologic tumor disease or the patient had plans to reduce or stop smoking owing to their urological tumor disease. The 2 were considered composite endpoints, such that the endpoint was considered reached if either one had been fulfilled. The ethical review board of the Bavarian State Chamber of Medicine approved the study (BLÄK-EK approval no. 13012).

Survey Design

The first questionnaire consisted of 23 items. The questions were a mix of single and multiple choice and asked participants about

Table 1 Descriptive Presentation of Questionnaire Items and Clinical and Oncologic Data

Variable	Study Group (n = 258)	Male Patients (n = 226)	Female Patients (n = 32)	P Value
Age, y				.140
Median	65	65	64	
IQR	58-71	59-71	55-69	
Body mass index, kg/m ²				.079
Median	27.5	27.7	26.2	
IQR	24.9-30.1	25.5-30.1	22.3-30.6	
Pack-years (only active or former smokers; n = 160)				.327
Median	25	25	22.5	
IQR	15-40.2	15-44	15-30	
First manifestation of cancer (vs. cancer recurrence)	151 (58.5)	124 (54.9)	27 (84.4)	.002
Type of carcinoma				< .001
Urothelial carcinoma	88 (34.1)	71 (31.4)	17 (53.1)	
Renal cell carcinoma	34 (13.2)	19 (8.4)	15 (46.9)	
Prostate cancer/testicular cancer	124/12 (52.7)	136 (60.2)	NA	
Smoking status				.017
Nonsmoker	98 (38)	85 (37.6)	13 (40.6)	
Former smoker	99 (38.4)	93 (41.2)	6 (18.8)	
Active smoker	61 (23.6)	48 (21.2)	13 (40.6)	
Already stopped or reduced smoking or planning to stop or reduce smoking due to tumor disease (only active or former smokers; n = 160)				.001
Yes	45 (28.1)	33 (23.4)	12 (63.2)	
No	115 (71.9)	108 (76.6)	7 (36.8)	
Informational talk with doctor concerning relation between smoking and tumor disease				.638
None	186 (72.1)	165 (73)	21 (65.6)	
With urologist (hospital and/or practice)	49 (19)	42 (18.6)	7 (21.9)	
Yes, but not with urologist (hospital or practice)	23 (8.9)	19 (8.4)	4 (12.5)	
Amount of time for all informational talks with doctors concerning relation between smoking and tumor, min				.581
None	186 (72.1)	165 (73)	21 (65.6)	
<5	43 (16.7)	36 (15.9)	7 (21.9)	
5-10	15 (5.8)	12 (5.3)	3 (9.4)	
>10	14 (5.4)	13 (5.8)	1 (3.1)	
Direct request by doctor to stop smoking or not start smoking due to tumor disease	47 (18.2)	43 (19)	4 (12.5)	.469
Offered medical aids for smoking reduction (n = 160)				.219
Former smoker (n = 99)	5 (5.1)	5 (5.1)	0	
Active smoker (n = 61)	10 (16.4)	10 (20.8)	0	

Data presented as median and IQR or n (%).
Abbreviations: IQR = interquartile range; NA = not applicable.

their current and former smoking habits. Further questions were framed to understand how much knowledge each patient had about smoking and its possible effects on the development of their cancer

and the disease course. Also, the general knowledge about the relationship between smoking and cancer (urologic cancers and lung cancer) was investigated, explicitly distinguishing between different

Willingness of Patients to Quit Smoking

urologic cancers and the effects of smoking on tumor development and the disease course. The last part of the questionnaire asked patients about the extent of information they had received from their doctors, other medical staff, or the media concerning this subject. The patients were also asked whether any of their doctors had directly requested that they quit smoking because of the onset of cancer or had offered specific interventions. A second survey with 7 items was collected that queried the patients' general characteristics and oncologic data, such as height and weight, date of initial diagnosis, histopathologic findings, and TNM classification.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS, version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY). The continuous variables are reported as the median and interquartile range (IQR). The Kruskal-Wallis H-test was used to differentiate the distribution of continuous parameters between the nonsmokers and smokers (active and ex-smokers were merged as the smoker group for this test). The dispersion of categorical variables was compared using the Fisher χ^2 test. The descriptive results of the nominal scale items are summarized in Table 1. Multivariate logistic regression analysis was performed to examine the influence of different variables on the patient's decision to reduce or stop smoking because of their urologic cancer disease. This analysis included only active and former smokers. The dependent variable (endpoint) of the multivariate regression analysis was the patient's decision to stop or reduce smoking because of their urologic tumor disease. The endpoint was composite and was considered reached when the patient had either already stopped or reduced smoking because of their urologic tumor disease or was believably planning to stop or reduce smoking because of their tumor. The endpoint was considered not reached if the patients had stopped or reduced smoking or were planning to stop or reduce smoking for other reasons or the patients had continued smoking despite their urologic tumor. The predictor variables were sex, age (groups formed as quartiles), and smoking pack-years (continuous). The *P* value was evaluated by bootstrapping with 1000 resamples using the bias-corrected and accelerated procedure. The 95% confidence intervals and standard deviations were also calculated using this technique. All indicated *P* values were 2-tailed, with *P* < .05 considered to indicate statistical significance in all tests.

Results

The median age was 65 years (IQR, 58-71 years), 226 patients (87.6%) were men and 32 were women (12.4%). A total of 160 patients (62%) were active smokers (*n* = 61; 23.6%) or ex-smokers (*n* = 99; 38.4%), and 98 patients (38%) were nonsmokers. Of the male patients, 48 were smokers (21.1%), 93 were ex-smokers (41.2%), and 85 were nonsmokers (37.6%). Of the female patients, 13 were smokers (40.6%), 6 were ex-smokers (18.8%), and 13 were nonsmokers (40.6%). The overall median number of pack-years for the active smokers and ex-smokers was 25 pack-years (IQR, 15-40.2), with no statistically significant difference in the number of pack-years between the 2 groups (27 vs. 25; *P* = .819). Also, no statistically significant difference was found between the men and women regarding the number of pack-years (25 vs. 22.5; *P* = .327; Table 1).

Of the 258 patients, 88 (34.1%) had a diagnosis of UC (85 with UC of the bladder, 3 with a UC of the upper urinary tract). Of these 88 patients, 71 were men and 17 were women. RCC had been diagnosed in 34 patients (13.2%), of whom, 19 were men and 15 were women. PCa had been diagnosed in 124 patients and TC in 12 patients (PCa plus TC, 52.7%).

A majority of 186 patients (72.1%) stated they had never had an advisory consultation with a doctor about the relationship between smoking and their urologic tumor disease. Regarding the status of nicotine consumption this were 66 of 99 ex-smokers (66.7%) and 39 of 61 active smokers (63.9%). For 43 patients (16.7%), the informational discussion had lasted < 5 minutes, and for 29 patients (11.2%), the conversation had lasted \geq 5 minutes. Only 49 patients (19%) had had this type of conversation with a urologist, and only 15 (9.4%) of the 160 active or former smokers had been offered a specific intervention to reduce or stop smoking. An explicit request by a doctor to stop smoking or refrain from starting to smoke because of the diagnosed urologic tumor was received by 47 patients (18.2%) (Table 1).

Of the 160 active and former smokers, 45 (28.1%) stated they had stopped or were planning to stop or reduce smoking as a result of their urologic tumor disease. Of these 45 patients, 33 were men (23.4% of all male patients) and 12 were women (63.2% of all female patients) (Table 1). The difference in the willingness to reduce or stop smoking because of a urological tumor was statistically significant, in favor of women (odds ratio [OR], 5.59; *P* = .002; Table 2; Figure 1).

Regarding age, the results showed that younger tumor patients were more willing to reduce or stop smoking. The lowest quartile (Q) (age < 58 years; Q1) was used as the reference. The patients in age Q2 (age, 58-65 years) had a 61% lower willingness to change their smoking habits (OR, 0.39; *P* = .041). In age Q3 (age > 65-71 years), the willingness was 82% less (OR, 0.18; *P* = .001), and in age Q4 (age > 71 years), it was even 96% less (OR, 0.04; *P* = .003; Table 2). The younger patients (Q1 age) with a diagnosis of UC had the strongest willingness to reduce smoking (Figure 2). The number of pack-years had no influence on patients' decision to stop smoking (Table 2).

Discussion

Cigarette smoking remains the leading cause of all UC cases and is also a major risk factor for other urologic tumors.^{1,2,6} The results of our study have distinctly shown that patients with a urologic cancer are mainly unaware of smoking as a possible cause of their tumor development. Patients have not received proper counseling from doctors regarding smoking and the risk factors involved in tumor progression.

The KRAUT study collected information using a questionnaire to interview patients. The questions were framed as closed questions (single choice and multiple choice). Preceding studies in this field also used questionnaires to collect data, which, with the exception of Westhoff et al,¹⁴ also used closed questions. Smoking was less frequently considered a possible cause of bladder cancer when asked in an open-ended question (10% vs. 22%-93%).¹³⁻¹⁸

In the KRAUT study, only 27.9% of all patients had received brief and personal counseling on smoking and its injurious effects on cancer development. Among these patients, 68.1% (or 19% of

Table 2 Multivariate Logistic Regression Analysis Examining Influence of Different Variables on Patients' Decision to Stop or Reduce Smoking Due To a Urologic Tumor

Variable	OR (95% CI)	P Value	P Value (Bootstrap-corrected)
Female gender (reference, male)	5.59 (1.85-16.94)	.002	.002
Age quartile			
Q1 (<58 years)	Reference	NA	NA
Q2 (58-65 years)	0.39 (0.15-0.96)	.041	.031
Q3 (>65-71 years)	0.18 (0.06-0.51)	.001	.001
Q4 (>71 years)	0.04 (0.01-0.35)	.003	.002
Pack-years, continuous, kg/m ²	0.99 (0.98-1.01)	.930	.921

Abbreviations: CI = confidence interval; NA = not applicable; OR = odds ratio; Q = quartile.

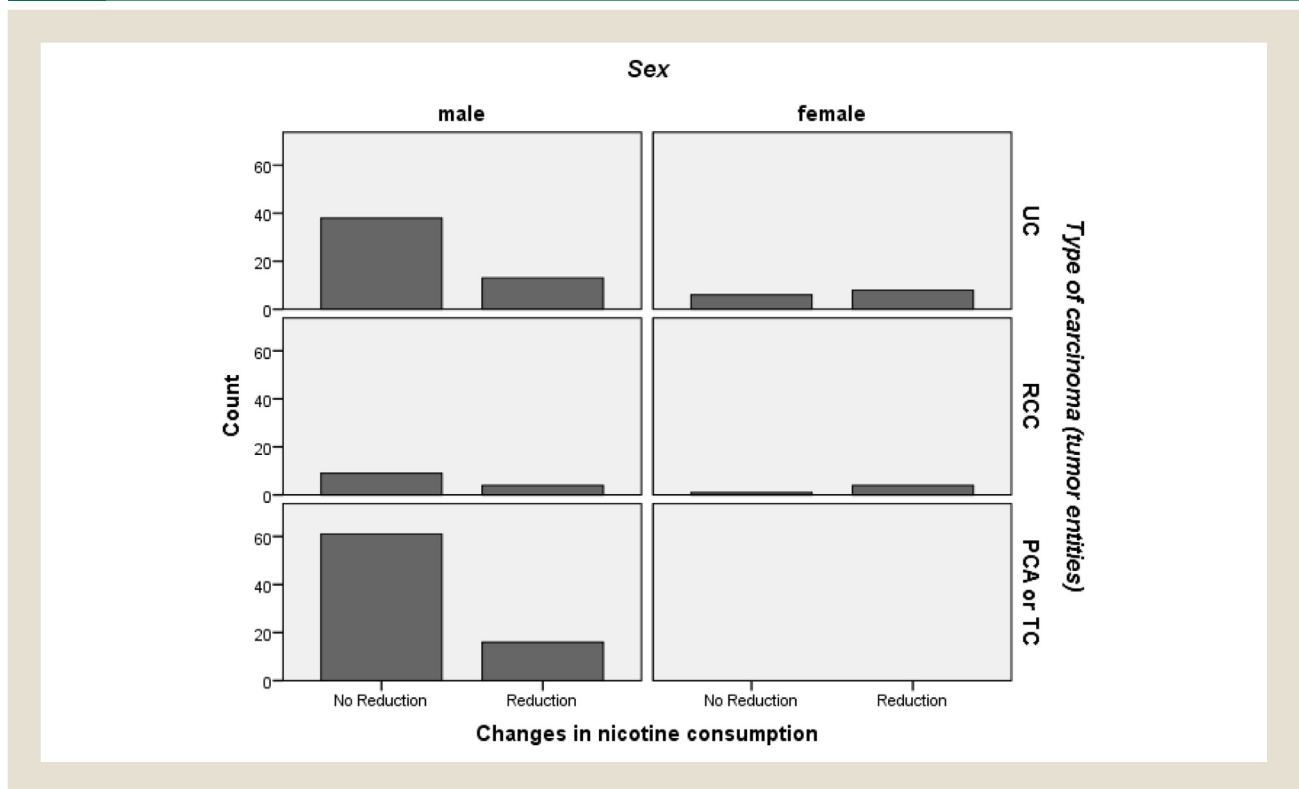
the entire study population) had received this advice from a urologist. Other studies have reported greater rates of information provided by the patients' urologists. In a survey by Bassett et al¹⁵ from 2014, 19% of the 790 patients with UC enrolled in the study were active smokers. Of these active smokers, 82% cited their urologist as their source of information compared with 71% of former smokers and 72% of nonsmokers. In a recently reported study by Yuruk et al,¹⁹ 66.7% of active smokers with UC were advised to quit smoking by their urologist. Both studies only included patients with UC, in contrast to the KRAUT study, which included patients with all types of urologic cancers. Considering only patients with PCa, the KRAUT study showed a low information rate, with only 9.1% of active smokers having had an

advisory consultation with their urologist about the relationship between nicotine consumption and their PCa-related prognosis.²⁰

Only a few active smokers (16.4%) were offered support in the form of medical aids to help them reduce or stop smoking, and only 18.2% of patients were told by their doctor to quit smoking or not to start in case of nonsmokers. This lack of active support was confirmed by the results reported by Yuruk et al.¹⁹ In their cohort, only 4.1% of active and former smokers were referred to smoking cessation programs.¹⁹ Guzzo et al¹³ reported that 24% of the smokers in their study were offered a specific intervention to abstain from smoking.

It is possible that the ease of access to information through the Internet and other media could help raise awareness among patients

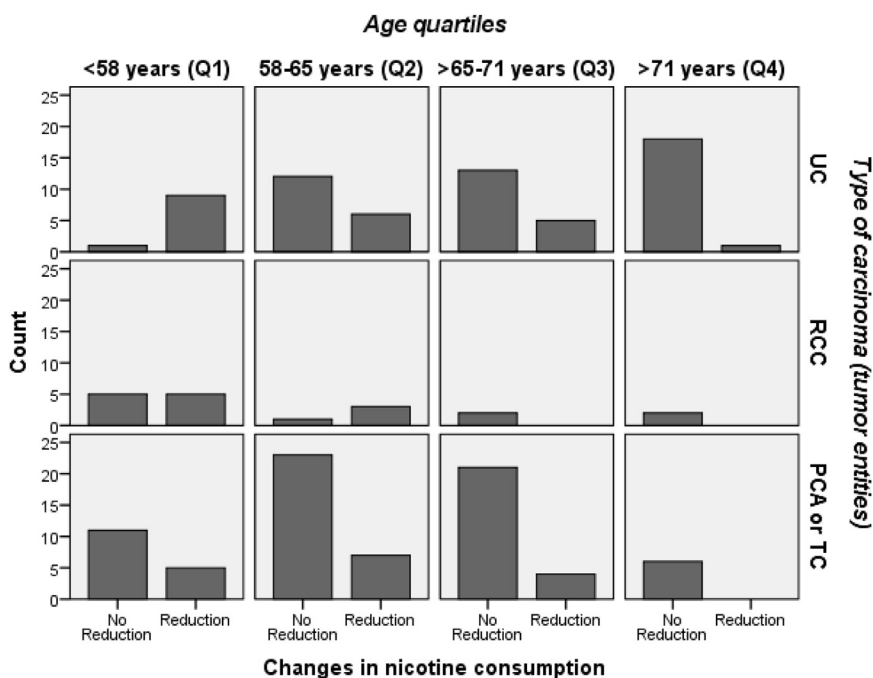
Figure 1 Presentation of Gender-Related Differences in Reduction of Nicotine Consumption Due To Different Urologic Tumor Diseases. Top Row, P = .049; Middle Row, P = .118; Bottom Row, P = NS



Abbreviations: PCa = prostate cancer; RCC = renal cell carcinoma; TC = testicular cancer; UC = urothelial cancer.

Willingness of Patients to Quit Smoking

Figure 2 Presentation of Age-Related Differences in Reduction of Nicotine Consumption Due To Different Urologic Tumors. Top Row, $P < .001$; Middle Row, $P = .184$; Bottom Row, $P = .376$



Abbreviations: PCa = prostate cancer; Q = quartile; RCC = renal cell carcinoma; TC = testicular cancer; UC = urothelial cancer.

and the general population. Bassett et al¹⁵ showed that the Internet and other media were more frequently cited as sources of information by younger patients, although main sources of information have remained the urologist and general practitioner. However, patients, and especially older adults, need to be directly provided with this information.

In contrast to the KRAUT study, none of the cited studies have reported independent variables associated with a greater willingness to stop or reduce smoking by patients with a urologic tumor. The results showed a greater willingness to quit smoking by younger and female patients, with a statistically significant difference, although the number of pack-years had no influence. Smoking is not only a risk factor for several carcinomas but also for respiratory and cardiovascular diseases. It should be a crucial obligation for physicians to advise active smokers to quit smoking. Knowing which section of the population is more likely to follow this advice could be helpful when discussing the topic with patients, for example, knowing how much time to spend to emphasize the importance of quitting or whether medical remedies such as nicotine patches should be offered. Considering the results of the KRAUT study, very few male smokers aged > 65 years intended to quit smoking because of their tumor disease. Thus, broad campaigns with suitable information might persuade such patients to change their minds.

The KRAUT study had several limitations. The study had the typical limitations common for all questionnaire-based studies.

Data were collected using a traditional pencil and paper self-administration method. This placed a cognitive burden on the patients because they must have sufficient visual and reading skills and the physical ability to use a pen and complete the questionnaire. The survey response rate and item response rate might have been increased by conducting face-to-face interviews. Self-administration questionnaires are subject to question order effects and response-choice order effects. Studies have shown that when people are completing questionnaires without supervision, they tend to choose the first agreeable answer and save time by not reading the following answers.²¹ Questionnaires can only deliver subjective information, and it not possible to ascertain whether all questions were understood correctly. The questionnaire was self-designed for the present study because no validated questionnaires were available. Because we included patients with all types of urologic tumors, > 50% of the included patients had a diagnosis for a type of cancer that has no proven association with smoking (eg, PCa and TC). Studies focusing on patients with tumors with a proven associated with smoking might show better results regarding advisory consultations with their doctors. This could also affect the gender discrepancies, because, naturally, the women included had had a diagnosis with a type of tumor that has been associated with smoking (UC and RCC). The level of education of the patients was not surveyed in the questionnaire; thus, a proposition for comparability with the standard population could not be performed. Furthermore, we did not investigate whether the female patients and younger patients

had actually changed their smoking habits more often than had the male patients and older patients.

Conclusion

That smoking is a proven or suspected risk factor for several urologic malignant cancers is discussed too rarely with affected patients. In our study, 50 of 77 patients with a diagnosis of a UC who replied to this question knew that smoking is a risk factor for developing UC (64.9%). However, 100% of these patients knew that smoking is a risk factor for lung cancer. Even fewer of these patients (40 of 67; 59.7%) knew that smoking has an influence on the progression of their disease.²² Patients with urologic tumors must be given direct counseling by their respective urologists on their smoking habits and the effects of smoking on urologic cancer progression. Such counseling could help patients to understand the cause of their disease progression and give them an opportunity to consider refraining from smoking. Our results have shown that the willingness to stop or reduce smoking after a diagnosis of a urologic cancer is greater for younger patients and female patients. Thus, these patients should be directly referred to quitting programs. To increase the willingness to quit by male patients and older patients, advisory consultations with these patients should be more insistent and provided more consistently.

Clinical Practice Points

- Only a few studies have yet investigated the awareness of patients affected by urologic cancer regarding smoking and its effects on the development and progression of their disease.
- The reported studies have generally shown a low awareness rate; in the study by Guzzo et al,¹³ only 51% of the patients with bladder cancer saw smoking as the main risk factor and in the study by Westhoff et al,¹⁴ only 11% of former and current smokers with a diagnosis of UC regarded smoking as a risk factor for their disease.
- In the KRAUT study, most (72.1%) of the 258 patients had never had an advisory consultation with a doctor about the relationship between smoking and their urologic tumor.
- Only 49 patients (19%) had had a conversation of this nature with a urologist, and only 15 of 160 active or former smokers (9.4%) had been offered a specific intervention to reduce or stop smoking.
- The willingness to reduce or stop smoking because of a urologic tumor was greater in women and younger patients, with a statistically significant difference.
- More efforts by urologists to inform their patients about smoking as a risk factor for urologic tumors might influence patients, in particular, female and younger patients, to quit smoking and

thereby lower the rate of urologic tumor development and progression.

Supplemental Data

The supplemental data accompanying this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.031>.

References

1. Agudo A, Boner C, Travier N, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012; 30:4550-7.
2. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135:180-9.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63:234-41.
4. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011; 60:713-20.
5. van Osch FHM, Jochems SHJ, van Schooten FJ, et al. Significant role of lifetime cigarette smoking in worsening bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma prognosis: a meta-analysis. *J Urol* 2016; 195:872-9.
6. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010; 100:693-701.
7. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol* 2014; 66:1054-64.
8. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, et al. Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015; 68:949-56.
9. Froehner M, Koch R, Heberling U, et al. An easily applicable single condition-based mortality index for patients undergoing radical prostatectomy or radical cystectomy. *Urol Oncol* 2016; 35:32.e17-23.
10. Ogunmoroti O, Allen NB, Cushman M, et al. Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:1-17.
11. Miao C, Bao M, Xing A, et al. Cardiovascular health score and the risk of cardiovascular diseases. *PLoS One* 2015; 10:e0131537.
12. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, et al. The global burden of cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10(suppl 2):5-13.
13. Guzzo TJ, Hockenberry MS, Mucksavage P, et al. Smoking knowledge assessment and cessation trends in patients with bladder cancer presenting to a tertiary referral center. *Urology* 2012; 79:166-71.
14. Westhoff E, de Oliveira-Neumayer MJ, Aben KK, et al. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: new evidence and a literature overview. *Eur J Cancer* 2016; 60:136-45.
15. Bassett JC, Gore JL, Kwan L, et al. Knowledge of the harms of tobacco use among patients with bladder cancer. *Cancer* 2014; 120:3914-22.
16. Anastasiou I, Mygdalis V, Mihalakis A, et al. Patient awareness of smoking as a risk factor for bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:309-14.
17. Nieder AM, John S, Messina CR, et al. Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? *J Urol* 2006; 176:2405-8.
18. Dearing J. Disease-centred advice for patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87:85-7.
19. Yuruk E, Tuken M, Colakerol A, et al. The awareness of patients with non-muscle invasive bladder cancer regarding the importance of smoking cessation and their access to smoking cessation programs. *Int Braz J Urol* 2017; 43:607-14.
20. May M, Gilfrich C, Spachmann P, et al. Was wissen Patienten mit einem Prostatakarzinom über das Rauchen? Ergebnisse einer bizenstrischen Fragebogenstudie (KRAUT-Studie) [What do prostate cancer patients know about smoking? Results of a bicentric questionnaire study (KRAUT study)]. *Urologe A* 2016; 55:1078-85 [German].
21. Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health* 2005; 27:281-91.
22. May M, Fritsche HM, Gilfrich C, et al. What do patients with urothelial cancer know about the association of their tumor disease with smoking habits? Results of a German survey study. *Investig Clin Urol* 2018; 59:91-7.

IV



M. May¹ · C. Gilfrich¹ · P. Spachmann² · O. Maurer¹ · M. K. Dombrowski² ·
 H. M. Fritsche² · M. Wöhr³ · S. Brookman-May⁴ · T. Karl¹ · M. Schostak⁵ · M. Burger² ·
 S. Lebentrau⁶

¹ Urologische Klinik, St. Elisabeth-Klinikum Straubing, Straubing, Deutschland

² Urologische Klinik, Universitätsklinikum Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Deutschland

³ Urologische Klinik, RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland

⁴ Urologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

⁵ Urologische Klinik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

⁶ Urologische Klinik, Ruppiner Kliniken Neuruppin, Neuruppin, Deutschland

Was wissen Patienten mit einem Prostatakarzinom über das Rauchen?

Ergebnisse einer bizentrischen Fragebogenstudie (KRAUT-Studie)

Zusatzmaterial online

Den Erfassungsbogen für die patienteneigenen Kriterien und Patientenfragebogen der KRAUT-Studie finden Sie online als „Supplementary Material“ unter doi: [10.1007/s00120-016-0165-7](https://doi.org/10.1007/s00120-016-0165-7).

Einleitung

Mit knapp 64.000 Neuerkrankungen und etwa 13.000 Sterbefällen stand das Prostatakarzinom (PCA) in Deutschland im Jahr 2012 an erster Stelle hinsichtlich der Karzinomhäufigkeit und an dritter Stelle bei den Karzinomtodesursachen der männlichen Bevölkerung [1]. Es konnten mit zunehmendem Patientenalter, nordafrikanischer Ethnie und familiärer Disposition Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einer höheren Entstehung des PCA assoziiert sind [1–3]. Zu den Risikofaktoren, die aus dem Lebensstil, der Ernährung oder der Umwelt herrühren, liegen weiterhin nur unzureichende Erkenntnisse vor. Ernährung, Gewicht und körperliche Bewegung scheinen allerdings einen Einfluss auf die Entste-

hung des PCA zu haben, wohingegen dem Rauchen kein eigenständiger ätiologischer Stellenwert zukommt [1–3].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PCA sind grundsätzlich das Tumorstadium (TNM-System) und bestimmte histopathologische Kriterien (u. a. Gleason-Score, histologischer Typ) prognose-relevant [2, 3]. Im Jahr 2015 überschrieben Kenfield und Stampfer ein Editorial in *European Urology* mit der Frage „Prostate cancer progression: The smoking gun?“ [4]. Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage kommentierten sie in ihrem Editorial eine Arbeit von Rieken et al., die bei ehemaligen Rauchern und aktiven Rauchern eine um 63 % bzw. um 80 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (RPE) im Vergleich zu Nichtrauchern beobachteten (jeweils $p < 0,001$) [5]. So kamen auch Kenfield und Stampfer zu der Schlussfolgerung, dass man Patienten nach Diagnosestellung eines PCA die Beendigung des Tabakkonsums nicht nur aus Gründen der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, sondern auch zur Verbesserung der PCA-spezifischen Prognose empfehlen sollte [4]. In Übereinstimmung hierzu analysierten Islami et al. in einer aktuel-

len Metaanalyse, basierend auf 51 Originalarbeiten an PCA-Patienten ganz unterschiedlicher Tumorstadien, für aktive Raucher eine um 24 % (95 %-Konfidenzintervall/KI, 18–31 %) erhöhte PCA-spezifische Mortalität [6]. Zudem konnten sie in dieser Metaanalyse eine Abhängigkeit der PCA-Mortalität von der kumulativen Dosis des Zigarettenrauchens belegen [6].

Es ist gegenwärtig ungeprüft, inwieweit diese Studienergebnisse ihren Niederschlag in spezifischen Empfehlungen in der ärztlichen Praxis finden und welchen diesbezüglichen Kenntnisstand PCA-Patienten ganz unterschiedlicher Tumorstadien aufweisen. Aus diesem Grund wurde von unserer Arbeitsgruppe eine bizentrische Fragebogenstudie initiiert („Kenntnisse von Malignompatienten in der Urologie über den Zusammenhang zwischen Rauchen und urologischen Tumoren“ [KRAUT-Studie]), die u. a. das Patientenwissen über den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und PCA (Entstehung und Prognose) sowie den bisherigen Umfang ärztlicher Informationsgespräche evaluieren sollte. Folgende drei zu überprüfende Hypothesen lagen der hier vorgestellten Arbeit zugrunde: (1) der

M. May und C. Gilfrich waren zu gleichen Teilen an der Erstellung dieses Artikels beteiligt.

Kenntnisstand der PCA-Patienten über den Zusammenhang zwischen der Prognose ihrer Tumorerkrankung und dem Zigarettenkonsum ist gering, (2) es erfolgte nur in seltenen Fällen eine klare ärztliche Empfehlung zur Interruption des Zigarettenkonsums, (3) es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium des PCA und dem Ausmaß des Zigarettenkonsums.

Material und Methoden

Studienbeschreibung

Es wurde ein 23 Items umfassender Fragebogen mit dem Ziel entwickelt, bei stationär behandelten Patienten mit histologisch gesicherten urologischen Tumorerkrankungen (Urothelkarzinom der harnableitenden Wege/TCC, Nierenzellkarzinom/RCC, PCA, Hodenkarzinom/KZT) den Wissens- und Kenntnisstand über den Zusammenhang ihrer sowie anderer Tumorerkrankungen (hinsichtlich Entstehung und Prognose) mit dem Zigarettenkonsum zu ermitteln. Hierbei waren auch Fragen integriert, die Art und Umfang der diesbezüglich durchgeführten ärztlichen Aufklärungsgespräche sowie die angebotenen Hilfsmittel zur Unterbrechung bzw. Beendigung des Rauchens erfassten. Ehemalige Raucher wurden nach dem Grund der Interruption befragt, aktuelle Raucher nach ihren konkreten weiteren Absichten hinsichtlich des Zigarettenkonsums. Im Vorfeld der Studieninitiierung wurde der Fragebogen in Form eines Interviews an 25 uroonkologischen Patienten hinsichtlich Verständlichkeit und Eindeutigkeit der Fragestellungen validiert. Neben dem Nachweis einer histologisch gesicherten urologischen Tumorerkrankung waren für den Studieneinschluss die Aufklärungsfähigkeit und ein Mindestalter von 18 Jahren Grundvoraussetzungen. Der Studientitel lautete „Kenntnisse von Malignompatienten in der Urologie über den Zusammenhang zwischen Rauchen und urologischen Tumoren“ (KRAUT-Studie), es lag hierfür ein Positivvotum der Ethikkommission der Landesärztekammer des Bundeslandes Bayern vor (BLÄK-EK-Nr. 13012). Die Fragebogenstudie wurde vom 01.09.2013 bis

31.12.2014 in den Urologischen Kliniken des St. Elisabeth-Klinikums Straubing und des Caritas-Krankenhauses St. Josef (Universität Regensburg) durchgeführt. Neben den Antworten zu den 23 Items des Patientenfragebogens wurden die demografischen und klinischen sowie onkologischen Kriterien von insgesamt 258 Patienten (TCC, $n = 88$; RCC, $n = 34$; PCA, $n = 124$; KZT, $n = 12$) aufgezeichnet.

Studiengruppe und Studienkriterien

Die Studiengruppe (SG) bildeten 124 Patienten mit histologisch gesicherten PCA, die im Studienzeitraum in zwei urologischen Kliniken stationär behandelt wurden (Straubing, $n = 64$; Regensburg, $n = 60$). In diesem Zeitraum wurden in beiden Kliniken 571 (124 + 447) PCA-Patienten mit einem stationären Aufenthalt >1 Tag behandelt, so dass insgesamt 21,7 % der möglichen Patienten eingeschlossen werden konnten. Die Items des Fragebogens können als „Supplementary Material“ der elektronischen Version dieses Artikels entnommen werden. Als patienteneigene Kriterien wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses das Alter und der BMI (Body Mass Index) erfasst. Es erfolgten dichotome Unterteilungen der durchgeführten Therapie (RPE vs. andere Therapie), des klinisch-pathologischen Tumorstadiums ($\leq c/pT2$, $c/pN0$, $c/pM0$ vs. lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Tumorstadium) sowie der zeitlichen Latenz zwischen PCA-Diagnosestellung und Studienteilnahme (≤ 3 vs. >3 Monate). Die RPE wurden im Studienzeitraum in beiden Kliniken roboterassistiert durchgeführt, die histologischen Untersuchungen erfolgten in den jeweiligen angeschlossenen pathologischen Instituten. Eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Knochenszintigraphie, Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie wurde risikoadaptiert oder bei entsprechender Symptomatik initiiert [2, 3].

Statistische Analysen

Die Angabe der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Median und Interquar-

tilsabstand (IQR). Zur Unterscheidung der Verteilung von kontinuierlichen Parametern zwischen Nichtrauchern und Rauchern (hier zusammengefasst aktive und ehemalige Raucher) wurde der Kruskal-Wallis-H-Test verwendet. Die Verteilung von kategorialen Variablen in den Gruppen wurde anhand des χ^2 -Tests verglichen. Die deskriptiven Ergebnisse der nominalskalierten Items wurden – wenn sinnvoll – zusammenfassend dargestellt. Es wurden zwei multivariate logistische Regressionsmodelle (MLRM) gebildet, welche den unabhängigen Einfluss des Rauchens auf das dichotomisierte Tumorstadium prüften (das erste MLRM mit Einschluss der Raucher-Statusvariable, das zweite MLRM mit Einschluss der Packyears).

Die für eine wünschenswerte statistische Power von 0,8–0,85 notwendige Stichprobengröße konnte für diese Fragebogenstudie weder a priori noch post-hoc ermittelt werden, da derzeit keinerlei Informationen über die zu veranschlagende Effektgröße verfügbar sind. Diese Angabe wäre für Mortalitätsanalysen ggf. noch aus der Metaanalyse von Islami et al. zu extrahieren gewesen, für die in dieser Studie avisierten Surrogatbetrachtungen (Vergleich von Tumorstadien) war sie jedoch nicht zu belegen [6].

Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 23.0 (IBM Corporation 2014, Armonk, NY, USA). Die angegebenen p -Werte sind stets zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

124 Patienten mit PCA wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 54 (43,5 %), 48 (38,7 %) bzw. 22 (17,8 %) Nichtraucher, Ex-Raucher und aktive Raucher waren. Das mediane Alter der SG betrug 65 Jahre (IQR, 59–69 Jahre), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern (aktive sowie Ex-Raucher) bestand ($p = 0,655$). Die deskriptiven Patientencharakteristiken und der Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern sind in **Tab. 1** dargestellt. Aktive Raucher und Ex-Raucher unterschieden sich nicht signifikant im medianen Patientenalter

M. May · C. Gilfrich · P. Spachmann · O. Maurer · M. K. Dombrowski · H. M. Fritsche · M. Wöhr · S. Brookman-May · T. Karl · M. Schostak · M. Burger · S. Lebertrau

Was wissen Patienten mit einem Prostatakarzinom über das Rauchen? Ergebnisse einer bizen-trischen Fragebogenstudie (KRAUT-Studie)**Zusammenfassung**

Hintergrund. Gemäß einer rezenten Metaanalyse weisen Patienten mit Prostatakarzinom (PCA) ganz unterschiedlicher Tumorstadien und Therapien eine um 24 % höhere PCA-spezifische Mortalität auf, sofern sie Zigarettenraucher sind. Der Einfluss des Zigarettenrauchens auf die Prognose scheint dosisabhängig zu sein. Es ist aktuell vollkommen unklar, inwieweit diese Erkenntnisse den Patienten erreichen und in welcher Qualität diesbezügliche ärztliche Aufklärungsgespräche erfolgen.

Fragestellungen. Es wurden drei Hypothesen formuliert: (1) der Kenntnisstand der PCA-Patienten über den Zusammenhang zwischen Tumorprognose und Zigarettenkonsum ist gering, (2) es erfolgte nur in seltenen Fällen eine klare ärztliche Empfehlung zum Raucherstopp, (3) es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium des PCA und dem Ausmaß des Zigarettenkonsums.

Material und Methoden. Es wurde ein Fragebogen mit 23 Items entwickelt und vor dem Studienstart an 25 uroonkologischen

Patienten durch strukturierte Interviews validiert. Im Zeitraum September 2013 bis Dezember 2014 wurden dann an zwei Kliniken insgesamt 124 PCA-Patienten (Altersmedian 65 Jahre) in diese Fragebogenstudie eingeschlossen.

Ergebnisse. Die Studiengruppe bestand zu 43 % ($n = 54$), 39 % ($n = 48$) bzw. 18 % ($n = 22$) aus Nichtrauchern, Ex-Rauchern und aktive Rauchern. Aktive und ehemalige Raucher unterschieden sich nur insignifikant in der Zahl der Packyears (24,8 vs. 23,7 Jahre; $p = 0,995$). 56 % der Patienten hielten es für möglich, dass Zigarettenkonsum die PCA-spezifische Prognose beeinflusst. Da das aber auch signifikant jene Patienten waren, die im Rauchen fälschlicherweise eine Ursache der PCA-Entstehung vermuteten ($p < 0,001$), basieren die Patientenkenntnisse über die PCA-Prognose mutmaßlich nicht auf einem suffizienten Wissenserwerb. Zwei der 22 aktiven Raucher (9,1 %), 5 der 48 Ex-Raucher (10,4 %) und 2 der 54 Nichtraucher (3,7 %) hatten anamnestisch ein Aufklärungsgespräch mit einem Urologen über den Zusammenhang

zwischen Zigarettenkonsum und PCA-Prognose erhalten (weitere 9,1 %, 4,2 % bzw. 3,7 % bekamen diese Information ausschließlich durch andere fachärztliche Kollegen). Lediglich einem der 22 aktiven Rauchern (4,5 %) wurde von hausärztlicher Seite Hilfsmittel zum Raucherstopp angeboten; von Urologen wurde in keinem Fall Unterstützung angeboten. Es bestand keine Assoziation zwischen der Raucheranamnese bzw. den Packyears und dem Tumorstadium des PCA. **Schlussfolgerungen.** Die ärztliche Aufklärung über den Zusammenhang des Zigarettenrauchens mit der PCA-spezifischen Prognose kommt aktuell zu kurz. Die den neuen Erkenntnissen folgende Beratung der Patienten sollten die Urologen forcieren und somit ihren Stellenwert als primärer Partner zur Festlegung des PCA-Therapiemanagements festigen.

Schlüsselwörter

Zigarettenrauchen · Patientenfragebogen · Tumorstadium · Prognoseeinfluss · Ärztliches Aufklärungsgespräch

What do prostate cancer patients know about smoking? Results of a bicentric questionnaire study (KRAUT study)**Abstract**

Background. According to the results of a recent meta-analysis, cancer-specific mortality of prostate cancer (PCA) patients is enhanced by 24 % in case of a positive smoking history with a dose-dependent impact of smoking. Until now it is unknown whether this information actually reaches the patients and how extensively an informational discussion about this topic is pursued by physicians.

Objective. Three study hypotheses were defined: (1) the knowledge of PCA patients about the potential relationship between tumor progression and cigarette consumption is low, (2) only in rare cases has a clear statement been provided by treating physicians including the explicit advice to stop smoking, and (3) there was a direct association between tumor stage and the extent of cigarette consumption.

Materials and methods. A questionnaire comprising 23 items was developed and validated with 25 uro-oncological patients prior to study start. Between September

2013 and December 2014 a total of 124 PCA patients (median age 65 years) from two urology departments were included in this questionnaire-based survey.

Results. The study population comprised 43 % ($n = 54$), 39 % ($n = 48$), and 18 % ($n = 22$) nonsmokers, former smokers and active smokers, respectively. Active and former smokers differed insignificantly in the number of pack-years only (24.8 vs. 23.7 years, $p = 0.995$). Of the patients, 56 % regarded an influence of cigarette consumption on the PCA-specific prognosis as possible. However, because a significant ($p < 0.001$) number of patients wrongly suspected smoking to be causative for PCA development, their knowledge about PCA prognosis is supposedly not based on adequate knowledge. Two of 22 active smokers (9.1 %), 5 of 48 former smokers (10.4 %), and 2 of 54 nonsmokers (3.7 %) had an informational discussion with their urologist about the association of cigarette consumption and PCA-related prognosis (a further 9.1, 4.2 and 3.7 %,

respectively, received this information solely from other medical specialties). Only 1 of 22 active smokers (4.5 %) was offered medical aids for smoking cessation by the general practitioner; none of the patients received such support by a urologist. There was no association between a positive smoking history or number of pack-years and PCA tumor stage.

Conclusions. Education of PCA patients about the relationship between cigarette consumption and cancer-related prognosis is currently inadequate. Following the latest findings on this topic, urologists should pursue informational discussions with their patients, thereby strengthening their position as the primary contact person for decision making in PCA management.

Keywords

Cigarette smoking · Patient survey · Tumor stage · Prognosis · Informative conversation

Tab. 1 Verteilung von klinischen und onkologischen Kriterien in der Studiengruppe von 124 Patienten mit einem Prostatakarzinom, unterteilt in die Gruppen Nichtraucher und Raucher (aktive und ehemalige Raucher)

Studienkriterien	Studiengruppe (n = 124)	Nichtraucher (n = 54)	Raucher (n = 70)	p
Patientenalter, Median (in Jahren)	65 (59–69)	65 (59–70,3)	64,5 (59,8–69)	0,655
Body-Mass-Index, Median (in kg/cm ²)	27,9 (25,6–29,9)	27,7 (25,5–29,5)	28,1 (25,4–30,2)	0,618
Therapie				1,000
Radikale Prostatektomie	115 (92,7 %)	50 (92,6 %)	65 (92,9 %)	
Keine radikale Prostatektomie	9 (7,3 %)	4 (7,4 %)	5 (7,1 %)	
Latenz seit Diagnosestellung				1,000
≤3 Monate	97 (78,2 %)	42 (77,8 %)	55 (78,6 %)	
>3 Monate	27 (21,8 %)	12 (22,2 %)	15 (21,4 %)	
Tumorstadium				0,198
≤pT2N0M0	74 (59,7 %)	36 (66,7 %)	38 (54,3 %)	
Lokal fortgeschritten/metastasiert	50 (40,3 %)	18 (33,3 %)	32 (45,7 %)	

Tab. 2 Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Überprüfung des unabhängigen Einflusses verschiedener Kriterien auf das Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen/metastasierten PCA (Modell 1 mit Einschluss der Raucherstatusvariable [aktive + ehemalige Raucher vs. Nichtraucher], Modell 2 mit Einschluss der Packyears)

Studienkriterien	Modell 1 OR (95%-KI), p	Modell 2 OR (95%-KI), p
Patientenalter, in Jahren	1,06 (0,99–1,12), p = 0,085	1,05 (0,96–1,15), p = 0,253
Body-Mass-Index, in kg/cm ²	0,97 (0,88–1,08), p = 0,613	0,89 (0,78–1,03), p = 0,122
Keine radikale Prostatektomie [Referent: radikale Prostatektomie]	2,19 (0,47–10,15), p = 0,314	5,65 (0,49–64,77), p = 0,164
Latenz ≥3 Monate [Referent: <3 Monate]	1,54 (0,62–3,82), p = 0,356	1,10 (0,31–3,84), p = 0,884
Raucher [Referent: Nichtraucher]	1,84 (0,85–3,96), p = 0,120	–
Packyears, in Jahren	–	1,01 (0,99–1,03), p = 0,223

(62 vs. 65,5 Jahre; $p = 0,088$) und in der medianen Anzahl der Packyears (24,8 vs. 23,7 Jahre; $p = 0,995$). 92,7 % ($n = 115$) der Patienten der SG waren im Zustand vor oder nach RP, bei 59,7 % (74/124) lag das Tumorstadium \leq pT2N0M0 vor. Bei 97 Patienten (78,2 %) betrug der Zeitraum zwischen PCA-Diagnosestellung und Studienteilnahme \leq 3 Monaten.

42,4 % der auf diese Frage antwortenden Patienten (39/92) hielten es für möglich bis wahrscheinlich, dass dem Zigarettenkonsum ein Einfluss auf die Entstehung des PCA zukommt. Andererseits war es für 57 der 101 ant-

wortenden Patienten vorstellbar bzw. erwiesen (56,4 %), dass Zigarettenkonsum die Prognose des PCA beeinflusst. Hingegen gaben 44 der 101 Patienten (43,6 %) an, dass aus dem Rauchen keine Prognoseverschlechterung resultiert. Im Vergleich hierzu sahen 100 % und 97,5 % der auf diese Frage antwortenden Patienten einen Beitrag des Rauchens auf die Entstehung bzw. die Prognose des Bronchialkarzinoms als gesichert oder wahrscheinlich an. Es bestand eine signifikante Übereinstimmung im Urteil der Patienten, den Einfluss des Rauchens sowohl auf die Entstehung als auch auf

die Prognose des PCA als möglich bzw. erwiesen anzusehen ($p < 0,001$).

18,6 % der Raucher (13/70) hatten zum Studienzeitpunkt den Zigarettenkonsum aufgrund ihrer Tumorerkrankung verändert. Zwei von diesen 13 Patienten hatten nach PCA-Diagnosestellung mit dem Rauchen aufgehört, die 11 anderen Patienten hatten den Zigarettenkonsum reduziert. Sechs der 22 aktiven Raucher (27,3 %) sind von Ärzten direkt aufgefordert worden, aufgrund der Tumorerkrankung mit dem Rauchen aufzuhören. Von den 48 Ex-Rauchern erhielten 4 Patienten (8,3 %) die klare ärztliche Empfehlung, aufgrund des PCA nicht erneut mit dem Rauchen anzufangen. Zwei der 22 aktiven Raucher (9,1 %), 5 der 48 Ex-Raucher (10,4 %) und 2 der 54 Nichtraucher (3,7 %) erhielten ein Aufklärungsgespräch durch einen Urologen über den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und PCA-Prognose (weitere 9,1 %, 4,2 % bzw. 3,7 % bekamen diese Information ausschließlich durch andere fachärztliche Kollegen). Von den 22 aktiven Rauchern und von den 48 Ex-Rauchern gaben nur 6 (27,3 %) bzw. 19 (39,6 %) Patienten an, dass sie eine ärztliche Aufklärung über den Zusammenhang ihrer PCA-Erkrankung mit dem Rauchen als nicht erforderlich ansehen. Lediglich einem der 22 aktiven Raucher (4,5 %) wurden von hausärztlicher Seite Hilfsmittel zur Beendigung des Zigarettenrauchens angeboten, keiner der aktiven Raucher erhielt ein solches Angebot durch einen Urologen. Lediglich 7 Patienten der gesamten SG (5,6 %) gaben an, dass die kumulative Gesamtzeit der bisherigen Aufklärung über den Zusammenhang von Zigarettenkonsum mit allen urologischen Tumorerkrankungen 5 min oder mehr umfasste.

Ein organbegrenztetes Tumorstadium (\leq pT2N0M0) wiesen 66,7 % (36/54), 56,3 % (27/48) und 50 % (11/22) der Nichtraucher, Ex-Raucher bzw. aktiven Raucher auf ($p = 0,335$). Raucheranamnese (OR: 1,84; $p = 0,120$) und kumulative Dosis/Packyears des Zigarettenrauchens (OR: 1,01; $p = 0,223$) zeigten keinen unabhängigen Einfluss auf den Nachweis eines lokal fortgeschrittenen/metastasierten PCA (■ **Tab. 2**).

Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, drei eingangs aufgestellte Hypothesen zu prüfen. Anhand unserer Studienergebnisse an 124 Patienten mit PCA, von denen zum Zeitpunkt der Fragebogenstudie etwa 18 % ($n = 22$) aktive Raucher waren, kann nur die Studienhypothese 2 bestätigt werden.

Diskussion der Studienhypothesen

Studienhypothese 1

Der Anteil von Patienten, die den Einfluss des Rauchens auf die Prognose des PCA für möglich halten bzw. als erwiesen ansehen, ist mit etwa 56 % relativ hoch. Allerdings steht dies mutmaßlich nicht für einen suffizienten Wissenserwerb, da auch ungefähr 42 % der Patienten eine mögliche Entstehungsursache des PCA im Zigarettenkonsum verorten und eine signifikante Übereinstimmung dieser Patientengruppen nachweisbar war ($p < 0,001$). Gegenwärtig gibt es keine belastbare Evidenzgrundlage, einen Beitrag des Zigarettenkonsums an der Entstehung des PCA annehmen zu können [6]. Hingegen besteht eine breite Basis indirekter als auch direkter Evidenz, den Einfluss des Rauchens auf die PCA-spezifische Prognose anzuerkennen [5–17]. So belegen diese Studien, dass Zigarettenrauchen signifikant mit ungünstigen pathologischen Kriterien, höherer Tumorprogression (PSA-Rezidiv, Metastasen, Kastrationsresistenz) und einer höheren PCA-spezifischen Mortalität assoziiert ist [5–17]. In einer rezenten Metaanalyse analysierten Islami et al. für Raucher eine um 24 % (95 %-KI, 18–31 %) höhere PCA-spezifische Mortalität [6]. Zudem wies dieser negative Einfluss eine signifikante Dosisabhängigkeit auf (Risikoratio pro 20 Zigaretten/Tag: 1,20; $p = 0,02$) [6]. Andererseits scheint der prognosedeterminierende Einfluss des Zigarettenkonsums dann zu verschwinden, wenn die Patienten zur Diagnosestellung bereits ≥ 10 Jahre Nichtraucher sind [5–9].

Drei Gründe könnten u. a. für die schlechtere Prognose zigarettenrauchender Patienten verantwortlich sein. Erstens ist es vorstellbar, dass die Adhärenz von Rauchern gegenüber PSA-

Screeningmaßnahmen und Therapieempfehlungen generell kleiner ist, was auf einen ggf. geringeren sozioökonomischen Status von Rauchern zurückzuführen ist [4, 6, 18]. Verzögerungen in Diagnosestellung und Initiierung von Nachsorgeuntersuchungen können zu einer späteren Therapieeinleitung und Therapieumstellung beitragen, was nicht problemlos in multivariaten Risikomodelle auszugleichen ist. Es ist zweitens möglich, dass Raucher ein schlechteres Ansprechen auf verschiedene Therapieansätze (operativ, strahlentherapeutisch und auch medikamentös) aufweisen [6, 10, 13, 16]. Hierbei wäre ebenfalls eine schlechtere „host response“ auf die PCA-Zellen aufgrund der schwächeren Immunantwort bei jahrelangem Zigarettenkonsum anzunehmen [6, 19]. Ein dritter Erklärungsansatz kann in der Zunahme der genetischen und epigenetischen Instabilität von PCA-Zellen bei Rauchern liegen, wobei die daraus resultierenden molekularen Aberrationen durchaus ein verändertes biologisches und klinisches Verhalten des PCA bewirken können (beispielsweise durch ein aggressiveres Wachstum und höhere Motilität der Tumorzellen). In-vitro-Modellversuche konnten nachweisen, dass bei Rauchern eine höhere Expression von Hämooxygenase-1-(HO-1)-mRNA vorliegt, was dann wiederum zu einer gesteigerten Tumorangiogenese führte [20, 21]. Ein weiterer Weg zur höheren Tumorprogression bedingt durch das Zigarettenrauchen wurde durch die stärkere Methylierung von Cytidin-p-Guanosin-Inseln beschrieben [22, 23]. Obwohl 44 % der antwortenden Patienten unserer Studie den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und PCA-Prognose ignorierten, muss die Studienhypothese 1 verworfen werden.

Studienhypothese 2

Nur 27,3 % der zum Zeitpunkt der Fragebogenstudie aktiven Raucher wurden von einem Arzt aufgefordert, nach Diagnosestellung des PCA mit dem Zigarettenkonsum aufzuhören. Nur 18,2 % ($n = 4$) der aktiven Raucher erhielten ein Aufklärungsgespräch (2 \times Urologe, 2 \times Hausarzt) über den prognoseverschlechternden Einfluss des Rauchens. Nur ein Pati-

ent dieser Gruppe bekam aktive Hilfsangebote zur Zigarettenentwöhnung durch den Hausarzt (es erfolgten keine Angebote durch Urologen). Lediglich 7 Patienten (5,6 %) der gesamten Studiengruppe ($n = 124$) erhielten kumulativ zumindest 5 min währende Aufklärungsgespräche über den Zusammenhang des Rauchens mit den verschiedenen urologischen Tumorerkrankungen. Die Studienhypothese 2 – dass ärztlicherseits nur unzureichend den PCA-Patienten die Interruption des Rauchens empfohlen und diese Empfehlung nicht hinreichend anhand des negativen Prognoseeinflusses motiviert wird – muss bestätigt werden. Wir können zwar aus der gegenwärtigen Datenlage nicht schlussfolgern, dass bei aktiven Rauchern die Interruption des Zigarettenkonsums den bereits eingesetzten prognoseverschlechternden Einfluss aufhebt (für diesen Beweis wären prospektiv randomisierte Studien zum Einfluss des Rauchstopps erforderlich). Andererseits lassen die vorliegenden aktuellen Studien die Aussage zu, dass es eine Verlinkung der PCA-Prognose zur kumulativen Dosis des Zigarettenrauchens gibt und dass der prognoseverschlechternde Einfluss scheinbar 10 Jahre nach Rauchstopp sistiert [6].

Den Autoren dieser Arbeit gefällt das von Rieken und Shariat vorgestellte Konzept, spätestens den Zeitpunkt der PCA-Diagnosestellung als „teachable moment“ in der Patientenberatung anzusehen und den Patienten darauf hinzuweisen, dass die Interruption des Zigarettenkonsums zur Absenkung der Gesamtmortalität und vielleicht auch zur Verbesserung der PCA-spezifischen Prognose führt [9]. Hackshaw-McGeagh et al. konnten anhand der Ergebnisse des ProtecT-Trials zeigen, dass Männer nach Diagnosestellung eines PCA bereit sind, eine Umstellung ihres Lebensstils (u. a. auch Verzicht auf Zigarettenkonsum) durchzuführen [24]. Vor diesem Hintergrund sollten die Urologen die sinnvolle Beratung dieser Patienten forcieren und somit ihren Stellenwert als primärer Ansprechpartner des Patienten zur Festlegung des PCA-Therapiemanagements festigen.

Studienhypothese 3

Den Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und einem höheren Tumorstadium des PCA konnten wir anhand unserer SG nicht beweisen. Nichtraucher zeigten in 33 % und Raucher (aktive und ehemalige) in 46 % ein Tumorstadium $>pT2N0M0$ ($p = 0,198$). Anhand von multivariaten Modellen bestand weder für die Raucherstatusvariable (Raucher vs. Nichtraucher) noch für die kumulative Zigarettenendosis (in Packyears) ein unabhängiger Einfluss auf das Tumorstadium des PCA. Größere Studien mit besserer Definition eines fortgeschrittenen PCA-Stadiums zeigten hingegen die Assoziation des Rauchens mit aggressiveren Tumoren an [5, 10, 15, 25]. Ein potentielles Argument hierfür wurde bereits oben diskutiert – nämlich jenes, dass Raucher aufgrund eines geringeren sozioökonomischen Status eine schlechtere Adhärenz bezüglich Screening- und Vorsorgeuntersuchungen aufweisen [4, 6, 18].

Studienlimitierungen

Bei der Ergebnisinterpretation unserer Fragebogenstudie müssen mehrere Limitierungen beachtet werden. Bei insgesamt niedriger Fallzahl konnten nur 22 % der in Frage kommenden PCA-Patienten eingeschlossen werden. Das ist beachtenswert, da der Selektionsbias (Teilnehmer vs. Non-Responder) zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führte und zudem potentielle signifikante Unterschiede ggf. nur an der unzureichenden statistischen Power scheiterten (s. Material und Methode). Die KRAUT-Studie richtete sich allgemein an urologische Tumorpatienten, der Fragebogen wurde also nicht speziell für PCA-Patienten entwickelt. Somit stellten auch die parallel zum Fragebogen erfassten klinischen und onkologischen Kriterien einen Kompromiss verschiedener urologischer Tumorentitäten dar – wünschenswerte PCA-spezifische Faktoren (prostataspezifisches Antigen, Gleason-Score, chirurgischer Schnittrand bei RPE), und auch allgemeine Kriterien (Bildungsstand, Patientenzuordnung hinsichtlich der verschiedenen fachärztlichen Zuweiser) wurden nicht erhoben. In Ermangelung von verfügba-

ren validierten Fragen in diesem Setting wurden die Items dieser Questionnaire-Studie selbst konzipiert. Es wurde jedoch vor Studienbeginn der Versuch unternommen, die Fragen in Form eines strukturierten Interviews an 25 urologischen Patienten des Straubinger Klinikums zu validieren. Es handelt sich um eine Fragebogenstudie, so dass die Ehrlichkeit der Patienten bei der Beantwortung von Fragen bezüglich ihrer Rauchergewohnheiten erhofft, jedoch nicht vorausgesetzt werden darf. Zudem wurden nicht immer alle Items von den Patienten ausgefüllt (wobei jeder Questionnaire durch die beiden Datenverantwortlichen der KRAUT-Studie [MKD, OM] gemeinsam auf Plausibilität geprüft wurde). Es bestehen anhand der gestellten Fragen keine Erkenntnisse über eine sekundäre Zigarettenrauchexposition, was ggf. (bei langjährigem intensiven Konnex) zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse von Studienhypothese 3 führen kann. Wir weisen für die Patienten der KRAUT-Studie keine onkologische Nachbeobachtung vor.

Fazit für die Praxis

Die internationale Datenlage scheint dahingehend belastbar, dass Zigarettenrauchen die PCA-spezifische Mortalität erhöht. Es muss klar konstatiert werden, dass ärztlichen Aufklärungs- und Informationsgespräche mit PCA-Patienten diesem Umstand nicht ausreichend Rechnung tragen. Wir Urologen sollten den Zeitpunkt der Diagnosestellung eines PCA als „teachable moment“ begreifen, da Patienten dann am empfänglichsten sind, Aspekte ihrer Lebensführung aufgrund der neu diagnostizierten Tumorerkrankung umzustellen [19].

Auch wenn Ergebnisse ausstehen, dass aus der Unterbrechung des Rauchens ein günstiger Einfluss auf die PCA-Prognose folgt, sollten wir Urologen unsere Patienten dahingehend beraten und dadurch unseren Stellenwert als primärer Ansprechpartner zur Festlegung des PCA-Therapiemanagements festigen.

Korrespondenzadresse

M. May

Urologische Klinik, St. Elisabeth-Klinikum Straubing
St. Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing, Deutschland
matthias.may@klinikum-straubing.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Brookman-May arbeitet als Director Regional Therapeutic Area Expert Oncology (EMEA) im Bereich Research and Development des Pharmaunternehmens Janssen-Cilag GmbH, was jedoch zu keiner Beeinflussung der Studie führte. M. May, C. Gilfrich, P. Spachmann, O. Maurer, M.K. Dombrowski, H.M. Fritsche, M. Wöhr, T. Karl, M. Schostak, M. Burger und S. Lebrant geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Aufl. RKI, Berlin
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast T van der, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, European Association of Urology (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 65(1):124–137
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast T van der, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, European Association of Urology (2014) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 65(2):467–479
4. Kenfield SA, Stampfer MJ (2015) Prostate cancer progression: the smoking gun? Eur Urol 68(6):957–958
5. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, Fajkovic H, Rink M, Karakiewicz PI, Seitz C, Briganti A, Roupert M, Loidl W, Trinh QD, Bachmann A, Pourmand G (2015) Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol 68(6):949–956
6. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ (2014) A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol 66(6):1054–1064
7. Polesel J, Gini A, Dal Maso L, Stocco C, Birri S, Taborelli M, Serraino D, Zucchetto A (2015) The negative impact of tobacco smoking on survival after prostate cancer diagnosis. Cancer Causes Control 26(9):1299–1305
8. Kenfield SA, Batista JL, Jahn JL, Downer MK, Van Blarigan EL, Sesso HD, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Chan JM (2015) Development and Application

- of a Lifestyle Score for Prevention of Lethal Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 108(3):pii: djv329
9. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E (2011) Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 305(24):2548–2555
 10. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Boffetta P, Freedland SJ (2014) Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer* 120(2):197–204
 11. Zapata DF, Howard LE, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ (2015) Smoking is a predictor of adverse pathological features at radical prostatectomy: Results from the shared equal access regional cancer hospital database. *Int J Urol* 22(7):658–662
 12. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Pischon T, Lagiou P, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Ricceri F, Argüelles Suárez MV, Agudo A, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Larrañaga N, Boshuizen H, van Kranen HJ, Stattin P, Johansson M, Bjartell A, Ulmert D, Khaw KT, Wareham NJ, Ferrari P, Romieux I, Gunter MJ, Riboli E, Key TJ (2013) Smoking and the risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer* 108(3):708–714
 13. Pickles T, Liu M, Berthelet E, Kim-Sing C, Kwan W, Tyldesley S, Prostate Cohort Outcomes Initiative (2004) The effect of smoking on outcome following external radiation for localized prostate cancer. *J Urol* 171(4):1543–1546
 14. Moreira DM, Antonelli JA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Freedland SJ (2010) Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 76(5):1218–1223
 15. Joshi CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, Platz EA (2011) Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 103(10):835–838
 16. Pantarotto J, Malone S, Dahrouge S, Gallant V, Eapen L (2007) Smoking is associated with worse outcomes in patients with prostate cancer treated by radical radiotherapy. *BJU Int* 99(3):564–569
 17. Oefelein MG, Resnick MI (2004) Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *J Urol* 171(6 Pt 1):2281–2284
 18. Rundle A, Neckerman KM, Sheehan D, Jankowski M, Kryvenko ON, Tang D, Rybicki BA (2013) A prospective study of socioeconomic status, prostate cancer screening and incidence among men at high risk for prostate cancer. *Cancer Causes Control* 24(2):297–303
 19. Rieken M, Shariat SF (2015) Reply to Michael Froehner, Rainer Koch, Manfred P. Wirth's Letter to the Editor re: Rieken M, Shahrokh F, Shariat L, Kluth A et al (2015) Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 68(6):949–956. *Eur Urol* 68(5):e104–e105
 20. Birrane G, Li H, Yang S, Tachado SD, Seng S (2013) Cigarette smoke induces nuclear translocation of heme oxygenase 1 (HO-1) in prostate cancer cells: nuclear HO-1 promotes vascular endothelial growth factor secretion. *Int J Oncol* 42(6):1919–1928
 21. Nemeth Z, Li M, Csizmadia E, Döme B, Johansson M, Persson JL, Seth P, Otterbein L, Wegiel B (2015) Heme oxygenase-1 in macrophages controls prostate cancer progression. *Oncotarget* 6(32):33675–33688
 22. Ellinger J, Bastian PJ, Jurgan T, Biermann K, Kahl P, Heukamp LC, Wernert N, Müller SC, von Ruecker A (2008) CpG island hypermethylation at multiple gene sites in diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Urology* 71(1):161–167
 23. Enokida H, Shiina H, Urakami S, Terashima M, Ogishima T, Li LC, Kawahara M, Nakagawa M, Kane CJ, Carroll PR, Igawa M, Dahiya R (2006) Smoking influences aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma. *Cancer* 106(1):79–86
 24. Hackshaw-McGeagh LE, Penfold CM, Walsh E, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Jeffreys M, Martin RM, Lane JA, ProtecT Study Group (2015) Physical activity, alcohol consumption, BMI and smoking status before and after prostate cancer diagnosis in the ProtecT trial: opportunities for lifestyle modification. *Int J Cancer* 137(6):1509–1515
 25. Roberts WW, Platz EA, Walsh PC (2003) Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *J Urol* 169(2):512–516

V

Einfluss des Body-Mass-Index auf histopathologische und intraoperative Kriterien in einer konsekutiven Serie von Patienten mit roboterassistierter radikaler Prostatektomie

Influence of Body Mass Index on Histopathological and Intraoperative Criteria in a Consecutive Series of Patients after Robotic-assisted Radical Prostatectomy

Autoren

C. Gilfrich¹, A. Haferkamp², S. Brookman-May³, A. Ahmed¹, J. Peter¹, M. Eckerl¹, C. Schäfer⁴, S. Lebentrau^{5*}, M. May^{1*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Schlüsselwörter

- Prostatakarzinom
- Obesitas
- pathologische Tumorstadien
- positive chirurgische Schnittränder
- Komplikationen

Key words

- prostate cancer
- obesity
- pathological tumour stage
- positive surgical margins
- complications

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394427>
 Online-Publikation: 11.11.2014
 Akt Urol 2014; 45: 464–469
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0001-7868

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Matthias May
 Urologische Klinik
 St. Elisabeth-Klinikum Straubing
 Tel.: +49/9421/7101 701
 Fax: +49/9421/7101 717
matthias.may@klinikum-straubing.de

Zusammenfassung

Hintergrund: In verschiedenen Studien konnte das Risiko der Obesitas hinsichtlich ungünstigerer Tumorstadien, höherer Gleason-Scores (GS), positiver chirurgischer Schnittränder (R1) und bestimmter perioperativer Parameter (höherer Blutverlust, längere Operationszeit, häufiger Komplikationen) nach radikaler Prostatektomie belegt werden. Für die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) existieren hierzu nur wenige Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen, wobei keine dieser vorliegenden Untersuchungen den klinischen Alltag in einem europäischen Zentrum darstellt.

Material und Methoden: 346 Patienten mit RARP als Primärtherapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms wurden prospektiv erfasst. Neben weiteren klinischen und histopathologischen Parametern wurde von diesen Patienten der Body-Mass-Index (BMI) aufgezeichnet. Hierbei wurde ein BMI von $<25 \text{ kg/m}^2$ als Normalgewicht, $\geq 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht und $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ als Obesitas klassifiziert. Die potentiellen Zusammenhänge zwischen dem BMI einerseits und verschiedenen Kriterien einer aggressiven Tumorbiologie bzw. definierten perioperativen Parametern andererseits wurde univariat und multivariat geprüft.

Ergebnisse: 22,8% (n=79), 59% (n=204) und 18,2% (n=63) der Studiengruppe wiesen Normalgewicht, Übergewicht bzw. eine Obesitas auf. In verschiedenen multivariaten Regressionsmodellen bestand kein signifikanter Einfluss der Obesitas auf das pathologische Tumorstadium, die pN-Kategorie, den Anteil undifferenzierter Tumoren ($\geq \text{GS7b}$), das Upgrading und die R1-Rate. Patienten mit Obesitas zeigten einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust und eine längere Operationszeit, wiesen jedoch nicht

* Die Autoren Matthias May und Steffen Lebentrau teilen sich die Letztautorenschaft

Abstract

Background: In various studies it has been shown that obesity enhances the risk for a unfavorable pathological tumour stages, higher Gleason scores (GS), positive surgical margins (PSM), and certain perioperative parameters (higher blood loss, higher length of surgery, higher complication rates) after radical prostatectomy. However, for robot-assisted radical prostatectomy (RARP) there are only a few studies addressing this topic with partially conflicting results. Furthermore, none of these studies actually represents the clinical practice pattern as performed in a European centre.

Material and Methods: Beside further clinical and histopathological parameters, also body mass index (BMI) of patients undergoing RARP was recorded. The following categories were registered: BMI of $<25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$, and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ defined as normal weight, overweight, and obesity, respectively. The potential correlation between BMI on the one hand and various criteria of aggressive tumour biology and specific perioperative parameters on the other hand has been examined on univariate and multivariable analyses.

Results: 22.8% (n=79), 59% (n=204), and 18.2% (n=63) of patients of the study group presented with normal weight, overweight, and obesity, respectively. Based on the results of various multivariable regression models there was no significant influence of obesity on pathological tumour stage, pN category, undifferentiated tumour growth ($\geq \text{GS7b}$), upgrading, or PSM rates. Furthermore, obese patients showed a significantly higher intraoperative blood loss and a higher length of surgery, which, however, did not result in a higher rate of grade 3a/b complications according to Clavien-Dindo classification after 90 days.

Conclusions: In the present series of consecutive patients undergoing RARP there was no evidence

häufiger Komplikationen der Clavien-Dindo Grade 3a/b im 90 d-Verlauf auf.

Schlussfolgerung: In dieser Serie konsekutiver Patienten mit primärer RARP bestanden für Patienten mit Obesitas keine Hinweise auf eine aggressivere Tumorbiologie und auch keine höhere Komplikationsdichte. Weiterführende Arbeiten zu diesem Thema sollten die onkologischen und funktionellen Ergebnisse in der Langzeitbeobachtung integrieren.

Einleitung

Die radikale Prostatektomie ist die häufigste therapeutische Intervention bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (PCA) und einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [1]. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) mit dem da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) wurde erstmals im Jahr 2000 durch J. Binder in Frankfurt am Main durchgeführt [2]. Nach Standardisierung des Eingriffs durch Menon et al. („Vattikuti-Technik“) fand dieses Verfahren international eine rasche Verbreitung, sodass in den USA die RARP als der neue Standard in der operativen Therapie des lokal begrenzten PCA angesehen werden darf [3,4]. Die somit erst seit etwas mehr als einem Jahrzehnt verfügbare RARP ist eine neue Operationsmethode und hinsichtlich mehrerer technischer Aspekte mit der konventionell-laparoskopischen Operation vergleichbar, wobei sie jedoch die operativen Probleme komplexer laparoskopischer Prozeduren reduziert. Die fehlenden Langzeiterfahrungen mit der RARP machen es weiterhin erforderlich, alle Beobachtungen im unmittelbaren Operationsverlauf sowie im mittelfristigen als auch langfristigen postoperativen Follow-up zusammenzutragen [5,6]. Hierbei ist für die weitere Etablierung dieser operativen Methode u. a. auch die Darstellung der Ergebnisse von Kliniken mit geringer und mittlerer Fallzahl wichtig, um belegen zu können, dass die publizierten Daten universitärer Kliniken bzw. aus High-Volume-Zentren auch in Abteilungen mit geringerem Patientenaufkommen erreichbar sind.

Die Obesitas (Body-Mass-Index/BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem in den westlichen Industrienationen dar. Der Einfluss der Obesitas auf die Gesamtmortalität der Bevölkerung, bedingt durch die mit ihr assoziierten Krankheitsbilder (Diabetes mellitus, verschiedene kardiovaskuläre Pathologien), ist gut dokumentiert [7]. Auch für verschiedene Tumorerkrankungen konnte eine Korrelation zwischen hohem BMI einerseits und der Entstehung, Progression und karzinom-spezifischen Mortalität andererseits gefunden werden [7–9]. Für das PCA ist die Datenlage zum Einfluss des BMI auf onkologische Parameter und den perioperativen Verlauf widersprüchlich. Es liegen RP-Serien vor, die für Patienten mit hohem BMI fortgeschrittene Tumorstadien, eine aggressivere Tumorbiologie und postoperativ ein schlechteres funktionelles Ergebnis beschreiben [10–14]. Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise höheren Tumorstadien von PCA-Patienten mit Obesitas wird u. a. in dem Phänomen der Hämodilution gesehen, sodass diese Patienten bezogen auf ihr Tumolvolumen geringere Serumspiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) vorweisen und dadurch ggf. später die Indikation zur Prostatabiopsie gestellt wird [14–16]. Auf der anderen Seite existieren auch Studien, die für adipöse Patienten nach Adjustierung ihrer Ergebnisse mit dem präoperativen PSA-Wert keine aggressiveren Tumoren in der

for a more aggressive tumour biology or a higher complication rate in obese patients.

RP-Histologie nachweisen [17–20]. Für die RARP sind diese Punkte nur unzureichend untersucht [10,17,20–24]. Zudem wurde in den Empfehlungen des Pasadena-Consensus-Panels für Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ein erfahrener RARP-Operateur gefordert, ohne dass dieses Statement durch Studien abgesichert scheint [5,25,26].

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bildete anhand einer unizentrischen prospektiv erstellten Datenbank aller konsekutiven Patienten mit primärer RARP des Zeitraumes 2008–2013 die Prüfung von 3 Hypothesen: (1) ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ kann Hinweis auf eine aggressivere Tumorbiologie sein, (2) Patienten mit Obesitas weisen keine Verbindung zu den intraoperativen Parametern „höherer Blutverlust“ und „längere Operationszeit“ auf, sofern die Ergebnisse mit der operativen Expertise des Chirurgen adjustiert werden und (3) ein höherer BMI ist auch mit einer höheren Komplikationsdichte assoziiert.

Material und Methoden

In Vorbereitung auf die Zertifizierung des PCA-Zentrums im St. Elisabeth Klinikum Straubing nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft wurde im August 2008 eine prospektive Datenbank angelegt, in der alle radikalen Prostatektomien konsekutiv nach vorher definierten Kriterien erfasst wurden. Im Rahmen der strukturierten Aufklärung wurde die Einverständniserklärung jedes Patienten über die Datenerfassung und wissenschaftliche Auswertung eingeholt. Patienten mit operativem Therapiewunsch wurden im Klinikum Straubing bei lokal begrenztem PCA sowohl die RARP als auch die offene retropubische Prostatektomie zur Wahl gestellt. Über die absoluten Kontraindikationen der RARP hinaus, die durch die extreme Trendelenburg-Position bedingt sind, wurden keine weiteren Kontraindikationen definiert [5,26]. In der hier vorliegenden Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen eine RARP als Primärtherapie des PCA zwischen August 2008 und Dezember 2013 durchgeführt wurde. Die RARP erfolgte stets auf transperitonealem Zugangsweg [26]. In dem genannten Zeitraum wurde ohne Konversion zur offenen OP bei 346 Patienten eine primäre RARP mit pelviner Lymphadenektomie durch insgesamt 2 Operateure mit unterschiedlicher Expertise in der roboterassistierten Chirurgie durchgeführt (Operateur 1 [C.G.]: Expertise von >250 RARP zum Studienbeginn, Operateur 2 [M.M.] ohne Erfahrung in der RARP zu diesem Zeitpunkt). Diese 346 Patienten bildeten die Studiengruppe dieser Analyse.

Die klinischen und histopathologischen Kriterien Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI), American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS), PCA in der Familienanamnese (Vater und/oder Bruder), präoperativer PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Biopsie-Gleason Score (bGS), Operateur, OP-Zeit (erfasst als Schnitt-Naht-Zeit), intraoperativer Blutverlust, nerven-

haltende OP-Technik, Anzahl der entfernten Lymphknoten, pathologisches Tumorstadium (pT), pathologischer Lymphknotenstatus (pN), pathologischer Gleason-Score (pGS) und chirurgischer Schnittrand (R) wurden ebenfalls prospektiv erfasst. Zudem wurde noch die 90-Tage-Komplikationsrate in der Klassifikation nach Clavien-Dindo (CD-KR) aufgezeichnet [27].

Die histopathologischen Parameter der RARP wurden durchweg in einem zentralen Reviewboard unter Direktion eines Pathologen mit langjähriger uropathologischer Expertise erstellt (W.M.). Zur Erfassung der CD-KR nach 90 Tagen diente ein strukturierter Nachsorgeplan. Ein Upgrading war in der Zunahme des pGS im Vergleich zum bGS definiert (hierfür kategorisiert als GS6, GS7 und GS8-10). Der BMI wurde wie folgt kategorisiert: BMI < 25 kg/m² (Normalgewicht) vs. 25–29,9 kg/m² (Übergewicht) vs. ≥ 30 kg/m² (Obesitas).

Die Angabe der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Median und Interquartilsabstand (IQR). Zur Unterscheidung der Verteilung von kontinuierlichen Parametern wurde der Kruskal-Wallis-H-Test genutzt. Die Verteilung von kategorialen Variablen wurde anhand des Chi²-Tests verglichen.

Zudem wurden 10 multivariate logistische Regressionsmodelle (MLRM) gebildet, welche den unabhängigen Einfluss der kategorialen Variable BMI auf definierte Endpunkte (EP) prüften. Die EP der Studie waren: EP1 – organüberschreitende Tumorstadien in der definitiven Histologie ≥ pT3a (vs. pT2), EP2 – positive Lymphknoten pN1 (vs. pN0), EP3 – undifferenzierte Tumoren ≥ pGS 7b (vs. pGS6-7a), EP4 – Upgrading im pGS (vs. kein Upgrading), EP5 – positiver chirurgischer Schnittrand R1 (vs. R0), EP6 – Blutverlust ≥ Median (vs. < Median), EP7 – OP-Zeit ≥ Median (vs. < Median), EP8 – Dauerkatheter > 5d postoperativ (vs. ≤ 5d), EP9 – stationärer Aufenthalt > 6d postoperativ (vs. ≤ 6d), EP10 – CD-KR 3a/b (vs. 0-2). Die MLRM wurden stets mit den Kriterien Patientenalter, Familienanamnese, ASA-PS, klinisches Tumorstadium, präoperativer PSA-Wert, bGS, nerverhaltende OP-Technik, Anzahl der entfernten Lymphknoten und Operateur adjustiert.

Die Güte der Anpassung des MLRM wurde mit der Likelihood-Funktion beurteilt, das nach Nagelkerke wiedergegebene Bestimmtheitsmaß R² drückt hingegen den Anteil der durch die logistische Regression erklärten Varianz aus (ideal: R² von 1, entspricht dann 100%). Mit anderen Worten fungiert das Bestimmtheitsmaß als Surrogat dafür, wie „fit“ das MLRM ist. Bei der Generierung des MLRM wurde zumindest ein R² von 0,35 vorausgesetzt (Forderung: R² ≥ 0,35). Der Einfluss des kategorialen BMI auf die verschiedenen EP wurde mit der Odds-Ratio (OR) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls dargestellt (Normalgewicht fungierte hier als Referenzkategorie). Die interne Validität der BMI-Variable in den verschiedenen MLRM wurde mittels der Bootstrap-Technik geprüft (anhand von 1 000 Stichproben). Die hierbei nachweisbare Abweichung des finalen Regressionskoeffizienten wurde als Slope-Index (Minderungs-Index) berechnet und repräsentiert den Betrag der Überschätzung durch das MLRM. Normalerweise rangieren die Slope-Indizes zwischen 0 und 1, wobei ein Slope-Index von 1 eine Überschätzung ausschließt.

Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 21 (IBM Corporation 2011, Armonk, NY, USA). Die angegebenen p-Werte sind stets 2-seitig, das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei p < 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

▼ 22,8% (n = 79), 59% (n = 204) und 18,2% (n = 63) der Studiengruppe wiesen einen BMI < 25 kg/m² (Normalgewicht), 25–29,9 kg/m² (Übergewicht) bzw. ≥ 30 kg/m² (Obesitas) auf. Der mediane BMI in der gesamten Studiengruppe lag bei 26,9 kg/m² (IQR, 25,2–29,1). Die klinischen und histopathologischen Studienkriterien wurden in **Tab. 1** dargestellt. Das mediane Patientenalter betrug 65,2 Jahre (IQR, 59,3–70,2). 40,8% (n = 141) der Patienten wiesen ein pathologisches Tumorstadium ≥ pT3a auf, bei 4,9% (n = 17) wurden positive Lymphknoten nachgewiesen. Die R1-Rate betrug 28,9% (n = 100), 76,9% (n = 266) der Eingriffe wurden durch den Operateur 1 durchgeführt (**Tab. 1**).

Patienten mit Obesitas wiesen signifikant häufiger einen ASA-PS von 3 auf (p = 0,015) und zeigten eine signifikant längere Operationszeit (p < 0,001) sowie einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust (p < 0,001). Die Blut-Transfusionsrate lag bei 2,6% (n = 9), wobei es hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit verschiedenen BMI gab (p = 0,290). Im Vergleich mit normalgewichtigen (26,6%) und übergewichtigen Patienten (25%) war die R1-Rate bei Patienten mit Obesitas signifikant höher (44,4%, p = 0,010; **Tab. 1**). Es gab im 90d-Zeitraum postoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen hinsichtlich des Auftretens gravierender Komplikationen (CD Grade 3a/b, p = 0,509).

In 10 verschiedenen MLRMs wurde der unabhängige Einfluss der BMI-Kategorie auf die unterschiedlichen und vorher definierten Endpunkte (siehe Material und Methode) geprüft (**Tab. 2**). Hierzu wurden die Ergebnisse der MLRMs mit diversen klinischen (Patientenalter, ASA-PS, Familienanamnese, klinisches Tumorstadium, bGS, präoperativer PSA-Wert) und operationstechnischen (Operateur, Anzahl der entfernten Lymphknoten, nerverhaltende OP-Technik) Kriterien adjustiert. Es gab keinen signifikanten Einfluss der Obesitas auf das pathologische Tumorstadium, die pN-Kategorie, den Anteil undifferenzierter Tumoren (≥ pGS7b), das Upgrading und die R1-Rate (**Tab. 2**). Patienten mit Obesitas zeigten einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust und eine längere Operationszeit. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMI-Kategorien in der Länge des postoperativ einliegenden Dauerkatheters und im stationären Aufenthalt. Patienten mit Obesitas wiesen nicht häufiger Komplikationen der CD Grade 3a/b im 90d-Verlauf auf (**Tab. 2**). Die errechneten Odds-Ratios für die BMI-Kategorien in den verschiedenen MLRMs sind Bootstrap-korrigiert und intern valide, die Slope-Indizes betragen stets ≥ 0,92.

Diskussion

▼ Wir stellten in der Einleitung dieser Arbeit 3 Hypothesen auf, die wir durch Auswertung unserer prospektiv erstellten Datenbank an einer homogenen Gruppe von 346 Patienten mit primärer RARP überprüfen wollten. Zusammenfassend kann aus unseren Ergebnissen geschlossen werden, dass eine Obesitas, die wir bei 18,2% unserer Patienten nachwiesen, (1) nicht mit einer aggressiveren Tumorbiologie assoziiert war, (2) die intraoperativen Kriterien Blutverlust und OP-Zeit auch dann beeinflusste, wenn die Ergebnisse hinsichtlich der Expertise des Operateurs adjustiert wurden und (3) nicht häufiger zu gravierenden Komplikationen der Clavien-Dindo Grade ≥ 3 führte (**Tab. 1, 2**). Aufgrund dieser Daten sollten Patienten mit Obesitas somit nicht

Tab. 1 Deskriptive Darstellung der klinischen und histopathologischen Studienkriterien bei 346 Patienten mit primärer RARP. Es erfolgte eine Unterteilung der Studienkriterien anhand des BMI in den Kategorien <25 kg/m² (Normalgewicht) vs. 25–29,9 kg/m² (Übergewicht) vs. ≥30 kg/m² (Obesitas).

Studienkriterien	Studiengruppe (n = 346)	<25 kg/m ² (n = 79)	25–29,9 kg/m ² (n = 204)	≥30 kg/m ² (n = 63)	p
Medianes Alter, Jahre (IQR)	65,2 (59,3–70,2)	62,8 (57,9–69,6)	66,5 (59,7–70,7)	65,2 (60,0–69,9)	p = 0,111
BMI, kg/m² (IQR)	26,9 (25,2–29,1)	24,1 (23,4–24,5)	27,1 (25,9–28,1)	32,1 (31,0–33,7)	p < 0,001
ASA-Physical Status					
1–2	274 (79,2%)	68 (86,1%)	164 (80,4%)	42 (66,7%)	p = 0,015
3	72 (20,8%)	11 (13,9%)	40 (19,6%)	21 (33,3%)	
Positive Familienanamnese	54 (15,6%)	17 (21,5%)	27 (13,2%)	10 (15,9%)	p = 0,226
Medianes PSA, ng/ml (IQR)	8,1 (5,5–12,1)	7,2 (4,5–13,5)	8,3 (5,8–11,6)	8,0 (5,3–13,6)	p = 0,533
cT-Stadium					
cT1a–c	224 (64,7%)	46 (58,2%)	139 (68,1%)	39 (61,9%)	p = 0,233
cT2	115 (33,2%)	32 (40,5%)	62 (30,4%)	21 (33,3%)	
cT3	7 (2,1%)	1 (1,3%)	3 (1,5%)	3 (4,8%)	
Biopsie Gleason-Score (bGS)					
bGS6	222 (64,2%)	49 (62,0%)	135 (66,2%)	38 (60,3%)	p = 0,262
bGS7	94 (27,2%)	21 (26,6%)	57 (27,9%)	16 (25,4%)	
bGS8–10	30 (8,6%)	9 (11,4%)	12 (5,9%)	9 (14,3%)	
Operateur					
1	266 (76,9%)	67 (84,8%)	157 (77,0%)	42 (66,7%)	p = 0,039
2	80 (23,1%)	12 (15,2%)	47 (23,0%)	21 (33,3%)	
Mediane Operationszeit *, min (IQR)	224 (200–254)	214 (180–238)	225 (200–253,5)	235 (210–273)	p < 0,001
Medianer Blutverlust, ml (IQR)	200 (120–300)	200 (100–300)	200 (112,5–300)	300 (200–500)	p < 0,001
Blut-Transfusionen erforderlich	9 (2,6%)	4 (5,1%)	4 (2,0%)	1 (1,6%)	p = 0,290
Mediane Anzahl der entfernten LK (IQR)	12 (8–16)	11 (8–16)	12 (8–15)	12 (9–19)	p = 0,273
Nerverhaltende RARP	233 (67,3%)	57 (72,2%)	138 (67,7%)	38 (60,3%)	p = 0,324
pT-Stadium					
pT2	205 (59,2%)	45 (57,0%)	127 (62,3%)	33 (52,4%)	p = 0,538
pT3	138 (39,9%)	33 (41,8%)	75 (36,8%)	30 (47,6%)	
pT4a	3 (0,9%)	1 (1,3%)	2 (1,0%)	0	
pN-Stadium					
pN0	329 (95,1%)	76 (96,2%)	195 (95,6%)	58 (92,1%)	p = 0,460
pN1	17 (4,9%)	3 (3,8%)	9 (4,4%)	5 (7,9%)	
Pathologischer Gleason-Score (pGS)					
pGS6	170 (49,1%)	38 (48,1%)	108 (52,9%)	24 (38,1%)	p = 0,365
pGS7	140 (40,5%)	33 (41,8%)	76 (37,3%)	31 (49,2%)	
pGS8–10	36 (10,4%)	8 (10,1%)	20 (9,8%)	8 (12,7%)	
Upgrading	74 (21,4%)	15 (19,0%)	44 (21,6%)	15 (23,8%)	p = 0,781
Positiver chirurgischer Schnittrand	100 (28,9%)	21 (26,6%)	51 (25,0%)	28 (44,4%)	p = 0,010
Dauerkatheterentfernung > 5d p. o.	60 (17,3%)	9 (11,4%)	37 (18,1%)	14 (22,2%)	p = 0,214
Krankenhausentlassung > 6d p. o.	119 (34,4%)	30 (38,0%)	69 (33,8%)	20 (31,7%)	p = 0,714
CD-KR 90 * *					
CD Grade 0–2	320 (92,5%)	74 (93,7%)	186 (91,2%)	60 (95,2%)	p = 0,509
CD Grade 3a/b	26 (7,5%)	5 (6,3%)	18 (8,8%)	3 (4,8%)	

BMI, Body-Mass-Index; IQR, Interquartilsabstand; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; PSA, prostataspezifisches Antigen; LK, Lymphknoten;

RARP, roboterassistierte Prostatektomie; p. o., postoperative; CD-KR, Komplikationsrate in der Klassifikation nach Clavien-Dindo

* Schnitt-Naht-Zeit * * Keine Komplikationen in den Clavien-Dindo Graden 4–5

als eine onkologische Risikogruppe eingestuft werden. Zudem war in unserem Patientengut die Komplikationsdichte zwischen Patienten mit Obesitas einerseits und normal- bzw. übergewichtigen Patienten andererseits vergleichbar, sodass hier auch keine besonderen Empfehlungen für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² erfolgen sollten. Der höhere intraoperative Blutverlust führte zu keiner erhöhten Blut-Transfusionsrate, die längere OP-Zeit bei Patienten mit Obesitas kann bestenfalls als Soft-Indikator gewertet werden. Patienten mit Obesitas zeigten im Vergleich keine höhere Rate von Anastomoseninsuffizienzen am 5. postoperativen Tag, der stationäre Aufenthalt war bei ihnen ebenfalls nicht verlängert. Aus den vorliegenden Ergebnissen und damit übereinstimmenden Literaturangaben leiten wir demnach ab, dass die RARP als sicheres Verfahren in der operativen Therapie des Patienten mit lokal begrenztem PCA und Obesitas gelten darf [23–26,28].

Obwohl die Obesitas einen akzeptierten Risikofaktor für die Entwicklung, Progression und Mortalität verschiedener Karzinome darstellt [8,9], scheint beim PCA die Datenlage mehr als widersprüchlich [10–25]. Isbarn et al. werteten bspw. 1538 konsekutive Patienten aus, die zwischen 2005 und 2008 eine offene radikale Prostatektomie erhielten [19]. Ähnlich zu unseren Ergebnissen bestand in dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI einerseits und dem pathologischen Tumorstadium, dem Lymphknotenstatus und dem chirurgischen Schnittrand andererseits. In den rezenten Studien von Khetarpal et al. und Parker et al. hingegen zeigten Patienten mit Obesitas signifikant höhere Tumorstadien (≥ pT3a) und signifikant häufiger ein undifferenziertes Tumorwachstum (pGS ≥ 7) [10,14]. Eine mögliche Erklärung hierfür wird in der Hämodilution des PSA bei Patienten mit hohem BMI gesehen [14–16]. Dadurch ist in Prostatektomieserien, deren Patienten größtenteils durch

Tab. 2 Multivariate logistische Regressionsmodelle zur Prüfung des unabhängigen Einflusses des kategorialen BMI auf die Ausprägung von 10 verschiedenen Endpunkten.

EP	OR (95%KI); p
EP1: \geqpT3a (vs. pT2)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,83 (0,47–1,49); p=0,541
BMI \geq 30 kg/m ²	1,00 (0,47–2,11); p=0,997
EP2: pN1 (vs. pN0)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,97 (0,26–3,67); p=0,965
BMI \geq 30 kg/m ²	1,45 (0,33–6,41); p=0,620
EP3: \geqpGS7b (vs. pGS6-7a)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,68 (0,32–1,47); p=0,327
BMI \geq 30 kg/m ²	1,10 (0,42–2,93); p=0,845
EP4: Upgrading (vs. kein Upgrading)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	1,02 (0,50–2,08); p=0,947
BMI \geq 30 kg/m ²	1,38 (0,57–3,38); p=0,478
EP5: R1 (vs. R0)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,91 (0,49–1,69); p=0,768
BMI \geq 30 kg/m ²	2,04 (0,96–4,31); p=0,063
EP6: Blutverlust \geqMedian (vs. Blutverlust $<$Median)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,86 (0,49–1,51); p=0,609
BMI \geq 30 kg/m ²	3,57 (1,71–7,44); p=0,001
EP7: Operationszeit \geqMedian (vs. Operationszeit $<$Median)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	1,69 (0,97–2,93); p=0,063
BMI \geq 30 kg/m ²	2,31 (1,14–4,70); p=0,021
EP8: Dauerkatheter $>$5d p. o. (vs. Dauerkatheter \leq5d p. o.)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	1,29 (0,61–2,73); p=0,505
BMI \geq 30 kg/m ²	1,63 (0,66–4,04); p=0,291
EP9: Stationärer Aufenthalt $>$6d p. o. (vs. stationärer Aufenthalt \leq6d p. o.)	
BMI 25–29,9 kg/m ²	0,79 (0,46–1,37); p=0,401
BMI \geq 30 kg/m ²	0,73 (0,36–1,50); p=0,390
EP10: CD Grade 3a/b (vs. CD Grade 0–2) *	
BMI 25–29,9 kg/m ²	1,65 (0,59–4,61); p=0,341
BMI \geq 30 kg/m ²	0,72 (0,16–3,22); p=0,664

EP, Endpunkt; OR, Odds-Ratio; 95%KI, 95%-Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; PSA, prostataspezifisches Antigen; bGS, Biopsie Gleason-Score; pGS, pathologischer Gleason-Score, chirurgischer Schnittrand; R; p. o., postoperativ; CD, Clavien-Dindo

Es erfolgte eine Adjustierung aller Regressionsmodelle mit den Kriterien Patientenalter, Familienanamnese, ASA-Physical Status, klinisches Tumorstadium, PSA präoperativ, bGS, nerverhaltende OP-Technik, Anzahl der entfernten Lymphknoten und Operateur. Patienten mit Normalgewicht (BMI $<$ 25 kg/m²) bildeten stets die Referenzkategorie mit einer OR von 1.

* Es lagen keine Komplikationen in den Clavien-Dindo Graden 4–5 vor

PSA-basierte Früherkennung detektiert wurden, eine verzögerte Indikationsstellung zur Prostatabiopsie bei Patienten mit hohem BMI möglich, was dann zu einem fortgeschrittenen Tumorstadium führen kann [14–16]. Des Weiteren ist für Patienten mit Obesitas und einem PCA im klinischen Stadium T2–3, die jedoch einen normalen PSA-Wert aufweisen, ebenfalls eine verzögerte Diagnosestellung aufgrund der Einschränkungen bei der digital-rektalen Untersuchung (DRU) möglich [11, 12]. Bei diesen Patienten ist es häufig schwierig, eine adäquate DRU über das apikale Segment hinaus zu gewährleisten [14]. In einer aktuellen Studie von Pettersson et al. wurde immunhistochemisch eine ERG-Überexpression im Tumorgewebe der radikalen Prostatektomie oder der transurethralen Resektion von 1 243 Männern mit PCA untersucht und in Beziehung zum BMI gesetzt [29]. Patienten mit Obesitas entwickelten im Vergleich mit Non-Obesitas Patienten

signifikant häufiger ein letales PCA (M1 oder PCA-bedingter Tod), sofern bei ihnen die Genfusion TMPRSS2:ERG nachweisbar war. Lag diese Genfusion hingegen nicht vor, bestand keine signifikante Korrelation zwischen Obesitas und letalem PCA [29].

Es gibt einige Limitierungen unserer Studie, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Wir halten keine tumorspezifischen Rezidiv- und Mortalitätsraten als potentiell bessere Prüfkriterien hinsichtlich der robusten Bewertung des prognostischen Einflusses des BMI vor. Ebenfalls stehen funktionelle Ergebnisse für unsere Studiengruppe aus [30]. Einschränkend muss auch angemerkt werden, dass der Anteil jener Patienten mit morbid Obesitas (BMI \geq 35 kg/m²) außerordentlich klein ist (3,2%), sodass hier eine klare Einschränkung der Vergleichbarkeit gerade mit US-amerikanischen Serien besteht. Wir weisen keine Daten zu den Ernährungsgewohnheiten und Serummarkern wie dem Insulin-like-Growth-Factor sowie den Signalwegen von Sexualhormonen und auch Adipokinen auf. Es ist durchaus vorstellbar, dass diese Parameter besser mit der Tumorbilogie korrelieren und der BMI in den Studien mit positivem Ergebnis eher als Surrogat hinsichtlich des prognostischen Einflusses fungierte. Weitere und mutmaßlich genauere Kriterien einer Obesitas (hoher Anteil des Körperfetts bzw. des Abdominalfetts, ausgeprägte Bauch-Hüft-Ratio, usw.) wurden von uns nicht erfasst, was ebenfalls eine Studienlimitierung darstellt. Das Single-Center Design unserer hinsichtlich der Fallzahl kleinen Studie kann als Nachteil gelten. Ein etwaiger Selektionsbias wirkt sich in unizentrischen Studien stets stärker als in multizentrischen Untersuchungen aus. Andererseits liegen die Stärken unserer Arbeit gerade in ihrer homogenen Studienpopulation, dem Datenset mit prospektiv definierter Erfassung aller Studienkriterien und auch der Berücksichtigung des unterschiedlichen RARP-bezogenen Ausbildungsstandes von nur 2 Operateuren [26].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Serie konsekutiver Prostatakarzinom Patienten mit primärer roboterassistierter Prostatektomie geschlussfolgert werden, dass für Patienten mit Obesitas keine Hinweise auf eine aggressivere Tumorbilogie und auch keine höhere Komplikationsdichte bestanden. Weiterführende Arbeiten zu diesem Thema sollten die onkologischen und funktionellen Ergebnisse in der Langzeitbeobachtung integrieren.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Stefanie Wolf für die Betreuung der prospektiven RARP-Datenbank. Herrn Dr. med. Werner Mohren (W.M.; Pathologisches Institut des St. Elisabeth Klinikums Straubing) sei für die exzellente Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit gedankt.

Interessenkonflikt: S. Brookman-May arbeitet als Director Regional Therapeutic Area Expert Oncology (EMEA) bei dem Pharmaunternehmen Janssen-Cilag GmbH, was jedoch zu keiner Beeinflussung der Studie führte. C. Gilfrich, A. Haferkamp, A. Ahmed, J. Peter, M. Eckerl, C. Schäfer, S. Lebentrau und M. May geben an, dass für sie kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹Urologische Klinik, St. Elisabeth-Klinikum Straubing
- ²Urologische Klinik, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt am Main
- ³Urologische Klinik, Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ⁴MVZ Strahlentherapie, St. Elisabeth-Klinikum Straubing
- ⁵Urologische Klinik, Ruppiner Kliniken GmbH Neuruppin

Literatur

- 1 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–137
- 2 Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408–410
- 3 Menon M, Shrivastava A, Tewari A et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002; 168: 945–949
- 4 Liss MA, Lusch A, Morales B et al. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. *J Urol* 2012; 188: 2205–2210
- 5 Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC et al. Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012; 62: 368–381
- 6 Rassweiler J, Laguna P, Chlosta P et al. ESUT expert group on laparoscopy proposes uniform terminology during radical prostatectomy: we need to speak the same language. *Eur Urol* 2013; 64: 97–100
- 7 de Mutsert R, Sun Q, Willett WC et al. Overweight in early adulthood, adult weight change, and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and certain cancers in men: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 1353–1365
- 8 Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1311: 57–76
- 9 Hursting SD. Obesity, energy balance, and cancer: a mechanistic perspective. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 21–33
- 10 Khetarpal E, Sammon JD, Diaz M et al. Effect of metabolic syndrome on pathologic features of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31: 1054–1059
- 11 Freedland SJ, Bañez LL, Sun LL et al. Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 259–263
- 12 Freedland SJ, Sun L, Kane CJ et al. Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases. *BJU Int* 2008; 102: 969–974
- 13 Campeggi A, Xylinas E, Ploussard G et al. Impact of body mass index on perioperative morbidity, oncological, and functional outcomes after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2012; 80: 576–584
- 14 Parker AS, Thiel DD, Bergstralh E et al. Obese men have more advanced and more aggressive prostate cancer at time of surgery than non-obese men after adjusting for screening PSA level and age: results from two independent nested case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 352–356
- 15 Grubb RL 3rd, Black A, Izmirlian G et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 748–751
- 16 Pater LE, Hart KW, Blonigen BJ et al. Relationship between prostate-specific antigen, age, and body mass index in a prostate cancer screening population. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 490–492
- 17 Sundi D, Reese AC, Mettee LZ et al. Laparoscopic and robotic radical prostatectomy outcomes in obese and extremely obese men. *Urology* 2013; 82: 600–605
- 18 Tomaszewski JJ, Chen YF, Bertolet M et al. Obesity is not associated with aggressive pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2013; 81: 992–996
- 19 Isbarn H, Jeldres C, Budäus L et al. Effect of body mass index on histopathologic parameters: results of large European contemporary consecutive open radical prostatectomy series. *Urology* 2009; 73: 615–619
- 20 Zilberman DE, Tsivian M, Yong D et al. Does body mass index have an impact on the rate and location of positive surgical margins following robot assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol* 2012; 30: 790–793
- 21 Busch J, Gonzalgo ML, Leva N et al. Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients. *World J Urol* 2014
- 22 Kwon YS, Leapman M, McBride RB et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in men with metabolic syndrome. *Urol Oncol* 2014; 32: 40.e9–40.e16
- 23 Abdul-Muhsin H, Giedelman C, Samavedi S et al. Perioperative and early oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in morbidly obese patients: a propensity score-matched study. *BJU Int* 2014; 113: 84–91
- 24 Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology* 2009; 73: 316–322
- 25 Chalasani V, Martinez CH, Lim D et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes during the learning curve for robot-assisted radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 250–254
- 26 Gilfrich C, Brookman-May S, May M et al. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie. doi:10.1055/s-0034-1365809 *Urologie Scan* 2014; 1: 49–68
- 27 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213
- 28 Gillitzer R. Radical prostatectomy – pro robotic. *Urologe A* 2012; 51: 624–629
- 29 Pettersson A, Lis RT, Meisner A et al. Modification of the association between obesity and lethal prostate cancer by TMPRSS2:ERG. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1881–1890
- 30 Heidenreich A, Hammerer P. Nerve sparing radical retropubic prostatectomy and lymph node excision in prostate carcinoma. *Aktuelle Urol* 2013; 44: 223–242

VI

Obesity leads to a higher rate of positive surgical margins in the context of robot-assisted radical prostatectomy. Results of a prospective multicenter study

Christopher Goßler¹, Matthias May², Bernd Rosenhammer¹, Johannes Breyer¹, Gjoko Stojanoski², Steffen Weikert³, Sebastian Lenart⁴, Anton Ponholzer⁴, Christina Dreissig³, Maximilian Burger¹, Christian Gilfrich^{2#}, Johannes Bründl^{1#}

¹Department of Urology, Caritas St. Josef Medical Centre, University of Regensburg, Regensburg, Germany

²Department of Urology, St. Elisabeth Hospital Straubing, Brothers of Mercy Hospital, Straubing, Germany

³Department of Urology, Vivantes Humboldt Hospital, Berlin, Germany

⁴Department of Urology and Andrology, St. John of God Hospital Vienna, Brothers of Mercy Hospital, Vienna, Austria

#These authors share senior authorship

Citation: Goßler C, May M, Rosenhamme B, et al. Obesity leads to a higher rate of positive surgical margins in the context of robot-assisted radical prostatectomy. Results of a prospective multicenter study. Cent European J Urol. 2020; 73: 457-465.

Article history

Submitted: Sept. 18, 2020

Accepted: Nov. 15, 2020

Published online: Dec. 3, 2020

Corresponding author

Matthias May
St. Elisabeth-Hospital
Straubing
Brothers of Mercy Hospital
Department of Urology
23 St.-Elisabeth-Straße
94315 Straubing, Germany
phone: +49 9421 7101 701
matthias.may@klinikum-
-straubing.de

Introduction Current results concerning the effect of body mass index (BMI) on positive surgical margins (PSMs) after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in patients with localized prostate cancer are inconsistent. Therefore, the aim of this study was to further analyse the association between BMI and PSMs after RARP.

Material and methods Between March 2017 and December 2017 a multicentre, prospective, randomised, single-blind series with a blinded outcome assessment of 232 RARP patients was performed. Multivariate logistical regression models were used to analyse the independent effect of obesity, with body-mass-index (BMI) dichotomised at 30 kg/m² (model-1) and at 90th percentile (model-2), on PSMs.

Results Median BMI was 27.2 kg/m², PSMs were found in 15.5% (n = 36). In multivariate model-1, obesity did not have a significant effect on PSMs (OR 2.34, p = 0.061). However, if BMI was dichotomized at the 90th percentile (BMI ≥33.7 kg/m²), patients with a higher BMI showed PSMs four-times more frequently (OR 3.99, p = 0.013). In both models, preoperative prostate-specific antigen (PSA) levels and pathological tumour stage had a significant effect on PSMs. There was no significant correlation between BMI and the extent of PSMs, nor a significant difference between the BMI groups and the localisation of PSMs. There was a higher percentage of posteriolateral PSM localisation in obese patients compared to patients with a BMI of less than 30 kg/m² (58.3% and 25.3% of the localisations were posteriolateral in obese and non-obese patients, respectively), however this effect was not statistically significant (p = 0.175).

Conclusions In addition to a longer operation time and about twice as many complications, patients with a BMI of ≥33.7 kg/m² had a higher PSM rate after RARP. Differences in localization of PSMs in relation to obesity should be evaluated in future research.

Key Words: prostate cancer ↔ radical prostatectomy ↔ robotic surgery ↔ body mass index
↔ localisation of positive surgical margins ↔ extent of positive surgical margins

INTRODUCTION

Robot-assisted radical prostatectomy (RARP) using the da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) was performed for the first

time in the year 2000 by Jochen Binder in Frankfurt/Main (Germany) [1]. Since then, RARP has been adopted by many centres as a standard surgical approach for localised prostate cancer (PCa) due to its good oncological and functional results and

low perioperative morbidity. Furthermore, RARP is associated with lower blood loss, lower transfusion rates and a shorter inpatient stay compared to open radical prostatectomy [2, 3].

Obesity represents a growing health problem in industrial Western nations. According to the World Health Organisation (WHO), in the year 2016, 39% of men worldwide were overweight (body mass index (BMI) more than 25 kg/m²) and 11% of men were obese (BMI more than 30 kg/m²) [4]. When it comes to surgical interventions of obese patients, surgeons are faced with a challenge, even with regard to laparoscopic and robot-assisted surgery [5]. The Pasadena Consensus Panel recommends that patients with a BMI of more than 30 kg/m² should be managed by an experienced RARP-surgeon [6]. The current state of literature on this topic, however, is inconclusive.

Several studies have explored perioperative parameters (such as estimated blood loss (EBL), operating time) and oncological outcomes (mainly defined as a positive surgical margin (PSM)) of RARP with regard to patients' BMI [7–15]. Some of these studies showed a positive correlation between PSMs and BMI [7, 8, 9], although in one series this correlation could only be shown for apical PSMs [9]. Furthermore, BMI was shown to be a risk factor for higher EBL and longer operating time [7, 10, 11]. On the other hand, several other studies found no influence of patients' BMI on PSMs [11–14]. Interestingly, one recently published paper by Porcaro et al. even showed a statistically significant inverse association for patients' BMI and PSMs [15].

The aim of this prospective multicentre series of RARP patients was to examine the effect of BMI on PSMs. For this we analysed the independent influence of obesity on the rate of PSMs, and additionally, we investigated the relationship between BMI with localisation and the extent of PSMs.

MATERIAL AND METHODS

Study design

The data analysed for this publication was originally recorded within the context of the PIANOFORTE (Impact of peritoneal flap on outcome after robotic prostatectomy) study [16]. This study was designed as a multicentre, prospective, randomised, single-blind study, with a blinded outcome assessment and a follow up period of 90 days.

Study group and clinical criteria

Between March 2017 and December 2017, 404 RARPs (clinically organ-confined PCa and all M0) were per-

formed in three German centres and one Austrian centre; of these, after the application of the inclusion and exclusion criteria, 232 patients (57.4%) could be included in the PIANOFORTE study [16]. Inclusion and exclusion criteria as well as obtained patient characteristics & follow up are summarized in Table 1. Further details of the study as well as its results concerning the effect of the peritoneal flap on different study endpoints were described in an earlier publication [16]. The PIANOFORTE study has an ethics committee's positive vote and was registered in the clinical trials registry (DRKS-ID: DRKS00011115) [17]. RARP with a simultaneous bilateral pelvic lymph node dissection (PLND) was performed in all patients regardless of their preoperative risk classification. RARP was conducted in each study centre in a standardised manner via transperitoneal approach [16]. All surgeons had already completed their learning curve (>100 RARPs).

Histopathological criteria

The uropathologists in the four centres evaluated the histopathological samples according to a standardized protocol [18]. The Gleason grade was assessed according to the ISUP (International Society of Urological Pathology) classification [19]. The uropathologists assessed the linear expansion and location of the PSM. The surgical margins were then positive if cancer cells could be visualized on the inked surface of the histopathological samples [20]. According to the anatomical location, PSMs were classified as posteriolateral (left and right), posterior, anterior, bladder neck and apical. Lymph nodes were examined histopathologically after hematoxylin and eosin (HE) staining. In each case, the number and histopathological status of the removed lymph nodes was recorded. The histopathological specimens were classified according to the AJC staging system 2017 for PCa (pT and pN status) [21]. The weight of the prostate was also documented.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as median and interquartile range (IQR), and categorical endpoints as absolute and relative frequencies. The Kruskal-Wallis-H-Test was used to differentiate the distribution of continuous criteria (endpoints) between the treatment groups. The distribution of categorical endpoints was analysed using the Chi-squared test (in case of 2 x 2 contingency tables: Fisher's exact test). The correlation between BMI and extent (length) of PSMs was examined using Spearman's correlation.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria as wells as patient characteristics and follow-up

Inclusion criteria	Informed consent (age ≥18 years); RARP with BLND for localised prostate cancer
Exclusion criteria	Lack of ability for informed consent; residence more than 100 km from the study centre; American Society of Anesthesiology (ASA) score ≥3; intraoperative conversion to open prostatectomy
Patient characteristics & follow-up	Weight; height; BMI, ASA score; ECOG score; previous abdominal surgery or TUR-P; nicotine consumption; family history of prostate cancer; preoperative SUI (which was assessed according to the following classification (Ingelman-Sundberg): grade 1: loss of urine on moderate exertion, grade 2: loss of urine on slight exertion, grade 3: loss of urine at rest); preoperative erectile function; Charlson's comorbidity score; preoperative PSA level; number of positive biopsy cores (or tumour infiltration in percent after TUR-P); clinical tumour stage; Gleason and ISUP grading in biopsy and prostatectomy specimen; preoperative antihormonal treatment; histopathological tumour stage (pTNM); prostate weight (g); PSMs (localisation and extent) operating time; nerve sparing approach (left/right/bilateral); intraoperative blood loss; complications according to Clavien-Dindo-classification within 90d; SUI at 90d.

ASA – American Society of Anesthesiology; BLND – bilateral lymph node dissection; BMI – body mass index; ECOG-score – Eastern Cooperative Oncology Group – score; PSA – prostate-specific antigen; PSMs – positive surgical margins; SUI – stress urinary incontinence; TUR-P – transurethral resection of the prostate

Table 2. Distribution of study criteria among patients with and without obesity in relation to the BMI threshold value of 30 kg/m²

Criteria	Study group (n = 232)	BMI <30 kg/m ² (n = 181 [78%])	BMI ≥30 kg/m ² (n = 51 [22%])	p
Perioperative-clinical and functional criteria				
Median age in years (IQR)	65 (60–70)	65 (60–70)	67 (62–70)	0.206
BMI in kg/m ² (IQR)	27.2 (25.2–29.7)	26.3 (24.8–27.8)	32.7 (31.6–36.3)	<0.001
PSA in ng/ml (IQR)	8.2 (6–12.9)	8 (6–12.8)	9 (6.2–14.4)	0.166
Prostate weight in g (IQR)	50 (40–69)	49 (40–66)	55 (41–71)	0.150
Operating time at the console in min (IQR)	167 (129–217)	160 (124–210)	180 (150–240)	0.013
Number of removed LNs (IQR)	16 (11–21)	15 (11–20)	17 (11–24)	0.122
Nerve sparing (%)	122 (52.6%)	99 (54.7%)	23 (45.1%)	0.267
Clavien-Dindo-grade ≥1 d90 (%)	43 (18.5%)	27 (14.9%)	16 (31.4%)	0.013
SUI grade 2–3 at time of d90 (%)	55 (23.7%)	40 (22.1%)	15 (29.4%)	0.351
Histopathological criteria				
Tumour stage >pT2 (%)	67 (28.9%)	54 (29.8%)	13 (25.5%)	0.603
pN1 (%)	16 (6.9%)	14 (7.7%)	2 (3.9%)	0.533
ISUP-GGG				
1	17 (7.3%)	14 (7.7%)	3 (5.9%)	
2	120 (51.7%)	92 (50.8%)	28 (54.9%)	
3	56 (24.1%)	44 (24.3%)	12 (23.5%)	0.718
4	21 (9.1%)	15 (8.3%)	6 (11.8%)	
5	18 (7.8%)	16 (8.8%)	2 (3.9%)	
ISUP-GGG 3-5 (%)	95 (40.9%)	75 (41.4%)	20 (39.2%)	0.872
PSM (%)	36 (15.5%)	24 (13.3%)	12 (23.5%)	0.082

BMI – body mass index; IQR – interquartile range; LNs – lymph nodes; ISUP-GGG – International Society of Urological Pathology-Gleason grading groups; PSA – prostate-specific antigen; PSM – positive surgical margins; SUI – stress urinary incontinence; d90, 90th postoperative day

The independent effect of the dichotomised BMI on PSMs was analysed by means of multivariate logistical regression models (MLRM). The model prerequisites were previously defined as follows: a) no multi-collinearity, b) linearity of the logit, c) no outliers (analysed using the model's standardised residuals), d) significance of the final model (examined using the Omnibus test), and e) a minimum of eight events per degree of freedom of the independent variables included in the final model. Due to the low

event rate of PSMs, a stepwise backward elimination of the independent variables on the basis of the probability of the likelihood-ratio-statistics was chosen. The primary independent variables elected were: preoperative PSA-level (continuously in ng/ml), histopathological tumour stage (pT3-4 vs. pT2), Gleason-grading (ISUP-grade 3–5 vs. 1–2), nerve sparing (dichotomised) and prostate weight (continuously in g). The dichotomised BMI was analysed as an independent variable with regard to its effect on PSMs in

two models by adjustment for the factors mentioned above: model 1 with a dichotomisation in ≥ 30 kg/m² vs. < 30 kg/m² and model 2 with a dichotomisation in $\geq 90^{\text{th}}$ percentile vs. $< 90^{\text{th}}$ percentile (33.7 kg/m²). Data analysis was carried out using IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). All mentioned p-values are two-tailed, the significance level was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 232 RARP patients were analysed. A selection of clinical, histopathological and functional study criteria with a division of patients with and without obesity in relation to the BMI threshold value of 30 kg/m² is shown in Table 2 (data in relation to the BMI threshold of 33.7 kg/m² (90th percentile) are provided in Table 4). Median BMI was 27.2 kg/m² (IQR: 25.2–29.7 kg/m²). When compared to patients without obesity, obese patients had a longer operating time by 20 minutes (console time, 180 vs. 160 min, $p = 0.013$) and experienced more than twice as many complications (Clavien-Dindo grade ≥ 1) within the first 90 postoperative days ($p = 0.013$). It is worth

Table 3. Multivariate models with backward elimination for the endpoint PSMs (model 1 including the BMI dichotomised at the obesity cut-off (30 kg/m²), model 2 including the BMI dichotomised at the 90th percentile of the study group (33.7 kg/m²))

Independent variable	OR (95% CI)	p
Model 1		
PSA (continuously in ng/ml)	1.06 (1.03–1.10)	0.001
Tumour stage (>pT2 vs. pT2)	4.36 (1.91–9.94)	<0.001
ISUP-GGG (3–5 vs. 1–2)	–	
Nerve sparing (yes vs. no)	–	
Prostate weight (continuously in g)	–	
BMI (≥ 30 kg/m ² vs. < 30 kg/m ²)	2.34 (0.96–5.71)	0.061
Model 2		
PSA (continuously in ng/ml)	1.06 (1.03–1.10)	0.001
Tumour stage (>pT2 vs. pT2)	4.41 (1.92–10.12)	<0.001
ISUP-GGG (3–5 vs. 1–2)	–	
Nerve sparing (yes vs. no)	–	
Prostate weight (continuously in g)	–	
BMI ($\geq 90^{\text{th}}$ percentile vs. $< 90^{\text{th}}$ percentile)	3.99 (1.34–11.89)	0.013

BMI – body mass index; CI – confidence interval; ISUP-GGG – International Society of Urological Pathology-Gleason grading groups; OR – odds ratio; PSA – prostate-specific antigen; PSM – positive surgical margins

Table 4. Distribution of study criteria among patients with and without obesity in relation to the BMI threshold value of 33.7 kg/m² (90th percentile)

Criteria	Study group (n = 232)	BMI < 33.7 kg/m ² (n = 209 [90.1%])	BMI ≥ 33.7 kg/m ² (n = 23 [9.9%])	p
Perioperative – clinical and functional criteria				
Median age in years (IQR)	65 (60–70)	66 (60–70)	65 (61–69)	0.935
BMI in kg/m ² (IQR)	27.2 (25.2–29.7)	26.6 (25–28.6)	36.3 (35.4–37.3)	<0.001
PSA in ng/ml (IQR)	8.2 (6–12.9)	8 (6–12.5)	9.5 (6.9–15.5)	0.156
Prostate weight in g (IQR)	50 (40–69)	50 (40–67)	50 (40–71)	0.487
Operating time at the console in min (IQR)	167 (129–217)	165 (126–214)	183 (160–250)	0.029
Number of removed LNs (IQR)	16 (11–21)	15 (10–20)	22 (13–29)	0.002
Nerve sparing (%)	122 (52.6%)	109 (52.2%)	13 (56.5%)	0.827
Clavien-Dindo-grade ≥ 1 d90 (%)	43 (18.5%)	35 (16.7%)	8 (34.8%)	0.047
SUI grade 2–3 at time of d90 (%)	55 (23.7%)	46 (22.0%)	9 (39.1%)	0.075
Histopathological criteria				
Tumour stage >pT2 (%)	67 (28.9%)	61 (29.2%)	6 (26.1%)	0.999
pN1 (%)	16 (6.9%)	14 (6.7%)	2 (8.7%)	0.664
ISUP-GGG				
1	17 (7.3%)	16 (7.7%)	1 (4.3%)	0.883
2	120 (51.7%)	106 (50.7%)	14 (60.9%)	
3	56 (24.1%)	51 (24.4%)	5 (21.7%)	
4	21 (9.1%)	19 (9.1%)	2 (8.7%)	
5	18 (7.8%)	17 (8.1%)	1 (4.3%)	
ISUP-GGG 3–5 (%)	95 (40.9%)	87 (41.6%)	8 (34.8%)	0.657
PSM (%)	36 (15.5%)	28 (13.4%)	8 (34.8%)	0.013

BMI – body mass index; IQR – interquartile range; LNs – lymph nodes; ISUP-GGG – International Society of Urological Pathology-Gleason grading groups; PSA – prostate-specific antigen; PSM – positive surgical margins; SUI – stress urinary incontinence d90 – 90th postoperative day

Table 5. Narrative review of studies on the relationship between body mass index and positive surgical margins in pCa patients with robot-assisted radical prostatectomy

Author	Trial design	Study period	Number of patients	Median PSA (ng/ml)	pT3/4 (%)	PSM (%)	BMI categories	Median BMI (kg/m ²)	Influence of BMI on PSM frequency	Influence of BMI on PSM localization
Castle (2008) [10]	Retrospective, single centre	2003–2006	140	7.3 vs. 7.1 (mean)	17.9%	17.9%	<30 kg/m ² , ≥30 kg/m ²	24.9 vs. 32.6 (mean)	Yes (p = 0.009)	Not reported
Coelho (2010) [9]	Prospective, single centre	2008–2009	876	4.9	19%	11.5%	Analysed as continuous variable	28	No (p = 0.746)	Yes, high BMI → more PSM-apical (p = 0.0119), 38.6% apical, 34.6% PL, 15.8% MF, 10.4% BN
Retrospective analysis of prospective data, single centre										
Moskovic (2010) [13]	Retrospective analysis of prospective data, single centre	2003–2009	1112	5.0 vs. 5.0 vs. 5.2	19.3%	17.1%	<25 kg/m ² , 25–29.9 kg/m ² , ≥30 kg/m ²	23.5 vs. 27.3 vs. 32.1	No (p = 0.94)	No
Patel (2011) [8]	Retrospective, multicentre	2002–2009	8418	Not reported	22.7%	15.7%	Analysed as continuous variable	Not reported	Yes (p < 0.001)	Not reported
Zilberman (2012) [14]	Retrospective, single-centre	2003–2009	577	5.3	18.2%	23.1% (10.2% apical, 3.6% base, 14.2% peripheral)	<25 kg/m ² , 25–29.9 kg/m ² , ≥30 kg/m ²	28.2	No (p = 0.35)	Yes, but not significant; trend towards more PSM-basal for higher BMI (BMI ≥30 kg/m ² : 4.6%, BMI 25–29.9 kg/m ² : 3.3%, BMI <25 kg/m ² : 2.9%, p = 0.71)
Abdul-Mushin (2014) [7]	Retrospective, single centre	2008–2012	88	5.3 vs. 5.0	27.3%	18.2% (25% vs. 11.4%)	<40 kg/m ² , ≥40 kg/m ²	42.0 vs. 28.8	Yes (p = 0.097)	Not reported
Albisinni (2018) [12]	Retrospective analysis of prospective data, multicentre	2005–2015 (347 RARP) (192 LRP)	539	6.5	None, excluded	24%	<25 kg/m ² , 25–29.9 kg/m ² , ≥30 kg/m ²	26.1	No (p = 0.14)	No
Porcaro (2020) [15]	Retrospective analysis of prospective data, single centre	2013–2017	732	6.3	21.9%	26.3%	Analysed as continuous variable	25.8	Inverse (odds ratio, OR = 0.936; p = 0.021)	Not reported
Our series	Prospective, multicentre	2017	232	8.2	28.9%	15.5	Model 1: <30 kg/m ² , ≥30 kg/m ² Model 2: <90 th percentile, ≥90 th percentile	27.2	Yes (p = 0.061 for cut-off at BMI 30 kg/m ² , p = 0.013 for cut-off at 90 th percentile)	Higher rate of PSM-PL in BMI >30 kg/m ² (BMI ≥30 kg/m ² : 58.3%, BMI <30 kg/m ² : 33.3%, p = 0.175) [case number too low to reach statistical significance]

BMI – body mass index; BN – bladder neck; IQR – interquartile range; LRP – laparoscopic radical prostatectomy; MF – multifocal; OR – odds ratio; PL – posterolateral; PSA – prostate-specific antigen; PSM – positive surgical margin; RARP – robot-assisted radical prostatectomy

noting that there were no grade 4 or 5 complications. In terms of functional outcome no differences regarding grade 2 or 3 stress urinary incontinence were noticed 90 days following RARP (22.1% vs. 29.4%, $p = 0.351$).

Histopathological criteria revealed no significant differences between the two groups, although patients with obesity did show about a 10% higher PSM rate (23.5% vs. 13.3%, $p = 0.082$). BMI in the 90th percentile was 33.7 kg/m². Eight out of 23 patients (34.8%) with a BMI \geq 90th percentile had PSMs, compared to 13.4% (28/209 patients) with a BMI below the 90th percentile ($p = 0.013$). It is worth noting that the original PIANOFORTE study randomised patients into the groups ‘peritoneal flap’ vs. ‘no peritoneal flap’, although this grouping had no influence on the PSM rate ($p = 0.718$) [16].

When BMI was dichotomised at 30 kg/m² for the multivariate model to predict PSMs (model 1), it affected the model’s quality (when applying backward elimination, it remained in the model until the last step). There was, however, no significant effect on the endpoint PSM (OR 2.34, $p = 0.061$). However, if BMI dichotomisation was applied at the 90th percentile (model 2), patients with a higher BMI showed PSMs about four times more frequently (OR 3.99, $p = 0.013$). In both models, preoperative PSA-levels and the histopathological tumour stage had a significant effect on PSMs (Table 3).

Among the 36 patients with PSMs, median BMI was 27.4 kg/m² (IQR: 25.4–32.4 kg/m²), and median PSM extent was 7.5 mm (IQR: 3.1–11 mm). There was no significant correlation between BMI (continuously and dichotomised at 30 kg/m², respectively) and PSM extent (continuously) ($r = 0.04$; $p = 0.980$ and $r = 0.117$; $p = 0.497$, respectively). Notably, PSMs were more frequently found in the area of the neurovascular bundles (posteriolateral) in patients with a BMI \geq 30 kg/m². Obese patients showed a trend towards posteriolateral PSM localisation (seven PSM locations were posteriolateral from a total of 12 patients with PSM, 58.3%), compared to 8/24 (33.3%) in patients with a BMI $<$ 30 kg/m² ($p = 0.175$). Further trends when comparing other PSM localisations to the dichotomised BMI categories could not be found (results not shown). All in all, there were no significant differences between PSM localisation and BMI (dichotomised or continuously).

The proportion of nerve-sparing operations between BMI groups ($<$ 30 vs. \geq 30 kg/m²) did not reveal significant differences (54.7% vs. 45.1%; $p = 0.267$). In patients with a BMI $<$ 30 kg/m², the PSM rate did not differ between nerve-sparing and non-nerve-sparing surgery (13.1% vs. 13.4%). However, looking at patients with a BMI \geq 30 kg/m², there are at least

descriptively relevant differences in the PSM rates between nerve-sparing and non-nerve-sparing surgery (30.4% vs. 17.9%, no significance calculations due to the small sample size).

Centre effects did not impact the study results (data not shown).

DISCUSSION

Obesity represents a growing health problem. According to the WHO, obesity has nearly tripled worldwide since 1975 [4]. This has an impact on PCa, being the most frequent malignant tumour disease among men, as well as on surgical PCa therapy. Over the last years RARP has emerged as the new standard of care in the surgical treatment of localised PCa. Obesity has been identified as a risk factor for tumorigenesis, progression and mortality in various malignancies. However, data investigating the influence of BMI on oncological parameters and perioperative outcome in PCa following RARP are inconsistent [22–27]. Several studies have demonstrated that a higher BMI is associated with more advanced tumour stages, more aggressive tumour biology as well as impaired functional outcome [24, 25, 28, 29, 30]. This might be explained by the fact that diagnosis of PCa by prostate biopsy may be delayed in obese patients due to relatively lower PSA levels (in relation to tumour volume) caused by haemodilution [30, 31, 32]. According to the recommendations of the Pasadena Consensus Panel, obese patients undergoing RARP may be best operated by experienced surgeons as these procedures are considered to be challenging [6].

Several studies have investigated the influence of BMI on oncological and perioperative outcome in recent years – and have shown that this point is still unclear from a scientific point of view (Table 5) [7–10, 12–15]. Our prospective multicentre cohort consisted of 232 RARP patients with a median BMI of 27.2 kg/m², which compares to most of the other studies examining this topic [7–10, 12–15]. Besides a pathological tumour stage (TNM) and ISUP group, PSM has been identified as an independent predictor for impaired oncological outcome with an increased risk of biochemical recurrence [2]. Hence a PSM represents a key factor for the initiation of adjuvant radiotherapy following RARP. Contemporary RARP series report overall PSM rates ranging from 11.5% to 26.3% [7–12, 14, 15]. PSM rates of the present study (15.5%) are within this range. The risk of PSMs following RARP has been associated with pathological and clinical factors. PSM rates primarily depend on pathological tumour stage, surgeon’s expertise as well as the nerve sparing technique used

[8, 9, 33, 34]. The positive association of BMI and PSMs might be related to both reduced vision as well as limited angle movement during RARP in obese patients [8]. However, higher BMI was reported as an independent factor that is associated with a reduced risk of focal PSMs in one recent study [15]. The authors hypothesized this effect might be related to peri-prostatic fat thickness which is more present in obese patients. Interestingly enough, this series by Porcaro reported the lowest median BMI of all published series [15]. In addition, a second manuscript from this Italian series showed that a low BMI only increases the rate of focal PSMs (≤ 1 mm), while the probability of non-focal PSMs (> 1 mm) remains unaffected [35]. Nevertheless, with regard to the influence of patients' BMI on PSMs, the current state of literature is still under debate.

Therefore, two multivariate regression models with inclusion of different BMI cut-offs have been analysed in the present study. In model 1, patients were dichotomised at a BMI cut-off of 30 kg/m^2 (according to the WHO definition). Obese patients showed higher PSM rates, although this effect was, by a narrow margin, not statistically significant ($p = 0.061$). To further examine this finding, a second BMI dichotomisation at the 90th percentile (the BMI cut-off of 33.7 kg/m^2) was applied for multivariate analysis (model 2). Using this model, a significant influence of patients' BMI on PSMs was found (OR 3.99, $p = 0.013$). Our results are thus in accordance with the aforementioned publications showing a positive correlation between PSMs and BMI [7–10]. A similar approach with a dichotomisation of the BMI above the WHO obesity cut-off has also been chosen by Abdul-Mushin et al. [7]. In their series they expressly examined morbidly obese patients with a BMI cut-off of 40 kg/m^2 . However, in contrast to our findings, differences with regards to PSMs failed to reach statistical significance in this rather small single-centre cohort [7].

Considering the localisation and extent of PSMs in RARP, the current state of literature is sparse. In one RARP series, a higher BMI was identified as an independent predictive factor for PSMs located at the prostatic apex [9], while only one of the aforementioned studies examined the extent of PSMs [12]. In our series a higher amount of PSMs were found to be localised in the area of the neurovascular bundles (posteriolateral) among patients with a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (58.3% vs. 33.3%, although not statistically significant, $p = 0.175$), whereas no significant correlation was found with regards to PSM extent. This first point should be examined in the future

by larger studies and should be taken into account in the case of nerve-sparing RARP until these results are available.

The work has some limitations that need to be considered when interpreting the results. There is a relatively low number of patients, which is due to the biometric case planning of the prospective-randomized PIANOFORTE study [16]. There is also differences in sample size between the groups (obese vs. non-obese) are a result of the original PIANOFORTE randomisation process ('peritoneal flap' vs. 'no peritoneal flap'). Based on this, the number of PSMs is low ($n = 12$ out of 51 patients with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 8$ out of 23 patients with BMI $\geq 33.7 \text{ kg/m}^2$), which had to be taken into account when designing the multivariate models. Only univariate statistical tests were therefore possible for the comparative analysis of the PSM localizations. For reasons of case load, the relationship between surgeon and PSMs was not evaluated, although all surgeons had clearly exceeded their personal learning curve (> 100 RARP). In addition, it is not a series of consecutive patients, as not all RARP patients in the four centres agreed to participate in the PIANOFORTE study. However, the exclusion criteria of the PIANOFORTE study were not based on the patient's BMI [16].

CONCLUSIONS

In addition to a longer operating time and about twice as many complications, patients with a BMI of $\geq 33.7 \text{ kg/m}^2$ had a higher PSM rate after RARP. The trend observed in our prospective study towards more posteriolateral PSMs in patients with obesity should be evaluated in larger studies in terms of sample size, since a difference here would have a direct influence on the intraoperative preservation of the neurovascular bundles.

CONFLICTS OF INTEREST

All authors declare that they have no conflicts of interest. No author has direct or indirect commercial financial incentive associated with publishing the article.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by local IRB and conducted according to 1964 Helsinki good clinical practice guidelines.

INFORMED CONSENT:

Informed consent was obtained from all participants.

CLINICAL TRIALS REGISTRY (DRKS-ID)

DRKS-00011115

References

- Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2001; 87: 408-410.
- Liss MA, Lusch A, Morales B, et al. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. *J Urol.* 2012; 188: 2205-2210.
- Dell'Oglio P, Mottrie A, Mazzone E. Robot-assisted radical prostatectomy vs. open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol.* 2020; 30: 73-78.
- World Health Organization: Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity. Retrieved from: www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/ (accessed August 11th, 2020).
- Sundi D, Reese A, Mettee L, et al. Laparoscopic and Robotic Radical Prostatectomy Outcomes in Obese and Extremely Obese Men. *Urology.* 2013; 82: 600-605.
- Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC et al. Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 2012; 62: 368-381.
- Abdul-Muhsin H, Giedelman C, Samavedi S, et al. Perioperative and early oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in morbidly obese patients: a propensity score-matched study. *BJU Int.* 2014; 113: 84-91.
- Patel VR, Coelho RF, Rocco B, et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J Urol.* 2011; 186: 511-516.
- Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Palmer KJ, Rocco B, Patel VR. Predictive factors for positive surgical margins and their locations after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010; 57: 1022-1029.
- Castle EP, Atug F, Woods M, Thomas R, Davis R. Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy. *World J Urol.* 2008; 26: 91-95.
- Gilfrich C, Haferkamp A, Brookman-May S, Ahmed A, Peter J, Eckerl M, Schäfer C, Lebentrau S, May M. Influence of body mass index on histopathological and intraoperative criteria in a consecutive series of patients after robotic-assisted radical prostatectomy. *Aktuelle Urol.* 2014; 45: 464-469.
- Albisinni S, Grosman J, Aoun F, et al. Exploring positive surgical margins after minimally invasive radical prostatectomy: Does body habitus really make a difference? *Prog Urol.* 2018; 28: 434-441.
- Moskovic DJ, Lavery HJ, Rehman J, Nabizada-Pace F, Brajtford J, Samadi DB. High body mass index does not affect outcomes following robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol.* 2010; 17: 5291-5298.
- Zilberman DE, Tsivian M, Yong D, Ferrandino MN, Albala DM. Does body mass index have an impact on the rate and location of positive surgical margins following robot assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol.* 2012; 30: 790-793.
- Porcaro AB, Sebben M, Corsi P, et al. Risk factors of positive surgical margins after robot-assisted radical prostatectomy in high-volume center: results in 732 cases. *J Robot Surg.* 2020; 14: 167-175.
- Bründl J, Lenart S, Stojanoski G, et al. Peritoneal flap in robot-assisted radical prostatectomy —results of a multicenter, randomized, single-blind study (PIANOFORTE) of the efficacy in reducing postoperative lymphocele. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117: 243-250.
- https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011115 (accessed August 15th, 2020).
- Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol.* 2011; 24: 16-25.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 244-252.
- Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol.* 2011; 24: 48-57.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 93-99.
- Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1311: 57-76.
- Hursting SD. Obesity, energy balance, and cancer: a mechanistic perspective. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 2-33.
- Kheterpal E, Sammon JD, Diaz M, et al. Effect of metabolic syndrome on pathologic features of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013; 31: 1054-1059.
- Campeggi A, Xylinas E, Ploussard G, et al. Impact of body mass index on perioperative morbidity, oncological, and functional outcomes after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2012; 80: 576-584.
- Tomaszewski JJ, Chen YF, Bertolet M, et al. Obesity is not associated with aggressive pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2013; 81: 992-996.
- Isbarn H, Jeldres C, Budäus L, et al. Effect of body mass index on histopathologic parameters: results of large European contemporary consecutive open radical prostatectomy series. *Urology.* 2009; 73: 615-619.
- Freedland SJ, Bañez LL, Sun LL, et al. Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12: 259-263.
- Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, et al. Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases. *BJU Int.* 2008; 102: 969-974.
- Parker AS, Thiel DD, Bergstralh E, et al. Obese men have more advanced and more aggressive prostate cancer at time

- of surgery than non-obese men after adjusting for screening PSA level and age: results from two independent nested case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013; 16: 352-356.
31. Grubb RL 3rd, Black A, Izmirlan G, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 748-751.
32. Pater LE, Hart KW, Blonigen BJ, et al. Relationship between prostate-specific antigen, age, and body mass index in a prostate cancer screening population. *Am J Clin Oncol.* 2012; 35: 490-492.
33. Røder MA, Thomsen FB, Christensen IJ, et al. Risk factors associated with positive surgical margins following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: can nerve-sparing surgery increase the risk? *Scand J Urol.* 2014; 48: 15-20.
34. Liss M, Osann K, Ornstein D. Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors. *BJU Int.* 2008; 102: 603-608.
35. Porcaro AB, Tafuri A, Sebben M, et al. Linear extent of positive surgical margin impacts biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a high-volume center. *J Robot Surg.* 2020; 14: 663-675. ■

VII

S. Lebentrau^{1,2} · M. May³ · O. Maurer³ · M. Schostak² · M. Lehsnau⁴ · T. Ecke⁵
 S. Al-Dumaini⁴ · S. Hallmann⁵ · A.M. Ahmed³ · V. Braun⁶ · A. Haferkamp⁷
 R.M. Bauer⁸ · C.G. Stief⁸ · D. Baumunk² · B. Hoshcke⁹ · H.-P. Braun¹⁰ · C. Schäfer¹¹
 M. Hipp¹¹ · J. Maurer³ · K.-P. Braun¹⁰ · I. Wolff⁹ · S. Brookman-May⁸ · C. Gilfrich³

¹ Urologische Klinik, Ruppiner Kliniken Neuruppin, Neuruppin

² Urologische Klinik, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Magdeburg

³ Urologische Klinik, St. Elisabeth-Klinikum Straubing, Straubing

⁴ Urologische Klinik, Havelland-Kliniken – Klinik Nauen, Nauen

⁵ Urologische Klinik, Helios-Klinik Bad Saarow, Bad Saarow

⁶ Lehrstuhl für Allgemeinmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

⁷ Urologische Klinik, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main

⁸ Urologische Universitätsklinik, LMU München, München

⁹ Urologische Klinik, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Cottbus

¹⁰ Praxis für Allgemeinmedizin, Cottbus

¹¹ MVZ Strahlentherapie, St. Elisabeth-Klinikum Straubing, Straubing

PSA-basierte Früherkennung des Prostatakarzinoms durch den Hausarzt

Erste deutsche Ergebnisse im internationalen Vergleich

Zusatzmaterial online

Der Beitrag enthält den der Studie zugrunde liegenden Fragebogen als Zusatzmaterial. Dieses Supplemental finden Sie unter: dx.doi.org/10.1007/s00120-014-3453-0

Hintergrund und Fragestellung

Gemäß der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms (PCA) kann asymptomatischen Männern ab dem 40. Lebensjahr, die eine mutmaßliche Lebenserwartung von >10 Jahren aufweisen, eine PCA-Früherkennung angeboten werden [1]. Dieser Früherkennungsmaßnahme soll eine Aufklärung über die potentiellen Konsequenzen vorangehen. Nach erfolgtem Aufklärungsgespräch soll sie die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und eine

digital-rektale Untersuchung (DRU) beinhalten [1]. Die Indikation zur Durchführung einer standardisierten Prostatastanzbiopsie ist bei kontrolliertem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml, karzinomsuspekter DRU und/oder auffälliger PSA-Kinetik zu stellen [1].

Der Nutzen eines populationsbezogenen und auf PSA-Bestimmung basierenden PCA-Screenings ist auch nach Publikation der aktuellen Ergebnisse der zwei großen randomisiert kontrollierten Studien weiterhin umstritten [“European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) und „Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian“ (PLCO-) Trial], sodass sich dieser Umstand auch in Form uneinheitlicher Empfehlungen in den internationalen Leitlinien widerspiegelt [2, 3]. Die „US Preventive Services Task Force“ (USPSTF) spricht sich gegen das Screening aus, die „American Urolo-

gical Association“ (AUA), die „European Association of Urology“ und die deutsche S3-Leitlinie empfehlen, Männer vor dem PSA-Test über die Vor- und Nachteile sowie über potentielle Konsequenzen aufzuklären ([1, 4, 5], <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>).

Es gibt keinerlei Daten darüber, wie die Vorgaben der Leitlinien zur PSA-basierenden Früherkennung des PCA in Deutschland umgesetzt werden. Im Optimalfall orientieren sich hierbei die diagnostischen Algorithmen der Urologen an der S3-Leitlinie bzw. an den Ergebnissen der aktuellen Publikationen zur ERSPC und zum PLCO-Trial. Es ist jedoch anzunehm-

Die Autoren S. Lebentrau und M. May teilen sich die Erstautorenschaft und sind zu gleichen Teilen an Idee, Konzeption, Entwurf, Überarbeitung und Einreichung des Manuskripts beteiligt.

Tab. 1 Darstellung der modifizierten 7 Harden-Kriterien^a zur qualitativen Bewertung von Studien [13] und diesbezügliche Evaluation der 14 vorliegenden Fragebogenstudien mit dem Fokus auf PSA-gestützte PCA-Früherkennung durch den Hausarzt [7–9, 14–19, 20–24]

Harden-Kriterien	Erfüllt durch: n/14 (%)	Vorliegende Studie
Die Studie weist eine klare theoretische Struktur auf, wobei die der Studie zugrunde liegende Fragestellung durch relevante Referenzen (einen Literaturreview) belegbar ist (Kriterium 1)	11/14 (79%)	Erfüllt
Es wurde das Studienziel (die Studienziele) klar beschrieben (Kriterium 2)	14/14 (100%)	Erfüllt
Der Inhalt der Studie wurde eindeutig aufgeführt, wobei hier ein prospektives Studiendesign gefordert ist (Kriterium 3)	13/14 (93%)	Erfüllt
Die Studiengruppe mitsamt der Ein- und Ausschlusskriterien und die Rekrutierung der Studiengruppe wurden klar beschrieben (Kriterium 4)	9/14 (64%)	Erfüllt
Alle verwendeten Methoden der Datensammlung und Datenanalyse mitsamt der Störgrößen der Ergebnisinterpretation wurden klar dargestellt (Kriterium 5)	9/14 (64%)	Erfüllt
Die Reliabilität und Validität der Studienergebnisse sowie die Validität der Messinstrumente wurden geprüft (bzw. es handelt sich hier bereits um validierte Messinstrumente) (Kriterium 6)	5/14 (36%)	Nicht erfüllt
Es wurden ausreichend Originaldaten eingeschlossen, um die Vermittlung zwischen dem Evidenzniveau des Studiendesigns und der Interpretation der Studienergebnisse sicher zu stellen (hier sollte auch ein Einschluss von >50% der möglichen Teilnehmer in die Studiengruppe garantiert sein und zudem belegbar sein, dass bei ausgeschlossenen Teilnehmern suffiziente Angaben über die Vergleichbarkeit dieser Gruppe mit den Studienteilnehmern existieren) (Kriterium 7)	10/14 (71%)	Erfüllt

^aBeim Harden-Score handelt es sich um ein Werkzeug für die Qualitätsbewertung nicht-experimenteller Forschungsarbeiten (z. B. auch von Arbeiten zur Versorgungsforschung).

men, dass sich ein großer Teil der Männer in der PCA-Früherkennung zunächst an ihren Hausarzt oder praktischen Arzt wendet [6, 7, 8, 9]. Der Anteil des HA an der Initiierung des populationsbezogenen PCA-Screenings mittels PSA kann derzeit in Deutschland nicht mit Zahlen belegt werden. Zudem fehlen gesicherte Erkenntnisse darüber, welche Kriterien deutsche Hausärzte der PCA-Früherkennung und dem weiteren Follow-up bei erhöhtem PSA-Wert zugrunde legen [10, 11, 12].

Ziel der vorliegenden Fragebogenstudie an Hausärzten und Internisten (H/I) war eine repräsentative Untersuchung der auf Bestimmung des Serum-PSA-Wertes basierenden Früherkennungsstrategie von nicht-urologischen Fachkollegen in zwei deutschen Bundesländern (Berlin, Brandenburg) sowie die Einordnung dieser Ergebnisse in den internationalen Vergleich.

Material und Methode

Fragebogen

Es wurde ein 16 Items umfassender Fragebogen (FB) entwickelt, der an Hausärzte (Allgemeinmediziner, praktische Ärzte), niedergelassene Internisten sowie an in der Klinik tätige Internisten gerichtet ist [12]. Der FB umfasst die Abfrage der absolvierten medizinischen Ausbildung, die Art der individuell erfolgten PCA-spezifischen Weiterbildung und der Vorgehensweise bei PSA-basierter PCA-Früherkennung. Zudem prüft der FB, ob die H/I anhand der aktuellen Datenlage die Absenkung der PCA-bezogenen Mortalität durch ein PSA-Screening als erwiesen ansehen. Für die vorliegende Arbeit wurden 6 Indikatorfragen (IF) ausgewählt (IF 1.3–1.7, 1.11).

Studienablauf und Selektionskriterien des Literaturreviews

In ausreichendem zeitlichen Abstand zum Update der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Stadien des PCA“ (publiziert im September 2011 [1]) und dem aktuellen Update der beiden PSA-Screeningstudien ERSPC und PLCO (publiziert im Januar und März 2012 [2, 3]) wurde der FB zwischen Mai und Dezember 2012 an alle in Niederlassung tätigen H/I in Cottbus (H: n=54 + I: n=45) sowie in den Landkreisen Ostprignitz-Ruppin (n=47+n=21), Spree-Neiße (n=44+n=21), Oder-Spree (n=77+n=33) und Havelland (n=50+n=28) des Bundeslandes Brandenburg versandt. Zudem wurden alle allgemeinmedizinischen Lehrpraxen des Universitätsklinikums Charité zu Berlin angesprochen (n=113), sodass insgesamt 533 FB im ambulanten Sektor versandt wurden. Da ein Großteil der allgemeinmedizinischen Ausbildung im Fachbereich Innere Medizin absolviert werden muss, wurden zusätzlich die Internisten der Kliniken in Neuruppin (n=50) und Nauen (n=17) um die Ausfüllung des FB gebeten. Somit wurden insgesamt 67 FB an in der Klinik tätige Internisten versandt, sodass eine Gesamtzahl von 600 FB resultierte.

Da der Rücklauf der FB anonymisiert erfolgte, war lediglich eine einmalige Versendung der FB möglich. Die bis zum 1. März 2013 zurückgesandten FB wurden zentral im Klinikum St. Elisabeth Straubing mittels Hochleistungs-scannern eingelese und die daraus resultierende Datenmatrix durch zwei der Autoren (A.M.A., O.M.) separat auf Plausibilität geprüft. Fehlerhaft eingeleseene Daten wurden durch selbige Autoren korrigiert, sofern dies eindeutig anhand des FB möglich war. Bestätigte fehlerhafte Datensätze wurden trunziert und die entsprechenden Items in der Analyse als fehlende Daten behandelt. Vor Versendung der FB wurde ein Antrag auf ethische und rechtliche Beratung bei der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg gestellt (EK/ED-Nr. 12381/13) und positiv votiert.

Zur Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse mit internationalen Daten wur-

S. Lebentrau · M. May · O. Maurer · M. Schostak · M. Lehsnau · T. Ecke · S. Al-Dumaini · S. Hallmann · A.M. Ahmed · V. Braun · A. Haferkamp · R.M. Bauer · C.G. Stief · D. Baumunk · B. Hoshcke · H.-P. Braun · C. Schäfer · M. Hipp · J. Maurer · K.-P. Braun · I. Wolff · S. Brookman-May · C. Gilfrich

PSA-basierte Früherkennung des Prostatakarzinoms durch den Hausarzt. Erste deutsche Ergebnisse im internationalen Vergleich

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) zur Früherkennung des Prostatakarzinoms erfolgt auch durch Hausärzte und Internisten (H/I). Da Ergebnisse über das diesbezügliche Vorgehen deutscher H/I und die Einordnung dieser Daten im internationalen Vergleich derzeit jedoch nicht vorliegen, wurde dies anhand einer Fragebogenstudie erstmalig untersucht.

Methodik. Ein 16 Items umfassender Fragebogen wurde zwischen Mai und Dezember 2012 an 600 H/I in zwei deutschen Bundesländern versandt. Die Rücklaufquote betrug 65% (392/600). Es wurden 6 Indikatorfragen (IF1–6) ausgewählt und die Ergebnisse in den Kontext der international verfügbaren Datenlage gestellt. Die Qualität der vorliegenden Studien wurde nach den Harden-Kriterien evaluiert.

Ergebnisse. Den PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms setzten 317 der 392 antwortenden Ärzte (81%) ein und bilde-

ten die Studiengruppe (IF1). Von diesen H/I halten 38% den Altersbereich 41–50 Jahre für geeignet, um mit der Früherkennung zu beginnen (IF2). 53 bzw. 14% der H/I führen die Früherkennung bis zum 80. und 90. Lebensjahr (IF3) durch. 47% der beteiligten H/I sehen einen starren PSA-Grenzwert von 4 ng/ml als sinnvoll an, hingegen favorisieren 16% altersabhängige PSA-Grenzwerte (IF4). 69% der H/I würden den Patienten bei Feststellung eines pathologischen PSA-Wertes unverzüglich dem urologischen Facharzt vorstellen. Andererseits kontrollieren 10% zunächst erneut eigenständig den PSA-Wert nach 3–12 Monaten (IF5). 14% der H/I halten eine Senkung der Prostatakarzinom-mortalität durch PSA-Screening für bewiesen (IF6). Die Kenntnisse der Ärzte zur Prostatakarzinomdiagnostik stützen sich auf hausärztliche Weiterbildung (33%), persönlichen Kontakt mit Urologen (6%) und Leitlinienstudium (4%). 53% geben hier mehrere Weiterbildungsquellen an, nur 4% bleiben ohne

prostatakarzinomspezifische Weiterbildung. Die Ergebnisse deutscher H/I in den ausgewählten 6 Indikatorfragen ordnen sich gut im internationalen Vergleich ein, wobei weitere Studien mit ausreichender methodischer Qualität erforderlich sind.

Schlussfolgerungen. Auch nach Publikation der Ergebnisse der beiden aktuellen Prostatakarzinomscreeningstudien mit hieraus folgenden kontroversen Empfehlungen führen deutsche H/I häufig eine Früherkennung mittels PSA-Bestimmung durch. Die zugrunde liegenden Strategien und auch das Follow-up nach Bestimmung eines pathologischen PSA-Werts orientieren sich nur unzureichend an den internationalen Leitlinien, so dass hier eine Intensivierung der spezifischen Weiterbildung wünschenswert ist.

Schlüsselwörter

Antigen, prostataspezifisches · Hausärzte · Internisten · Weiterbildung · Harden-Kriterien

Rates of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. A first comparison of German results with current international data

Abstract

Objective. Measurement of prostate-specific antigen (PSA) is not only used as a screening instrument by urologists, but also by general practitioners and internal specialists (GP-IS). Until now, there are neither data on the approach of German GP-IS in practicing this nor have data been classified in the context of available international literature on this topic.

Materials and methods. Between May and December 2012, a questionnaire containing 16 items was sent to 600 GP-IS in Brandenburg and Berlin. The response rate was 65% (392/600). Six indicator questions (IQ1–6) were selected and results were set in the context of available international data. The quality of present studies was evaluated by the Harden criteria.

Results. Of the 392 responding physicians, 317 (81%) declared that they would use PSA testing for early detection of PCA (IQ1) and, thus, formed the study group. Of these GP-IS, 38% consider an age between 41 and

50 years as suitable for testing begin (IQ2), while 53% and 14% of the GP-IS perform early detection until the age of 80 and 90 years, respectively (IQ3). A rigid PSA cut-off of 4 ng/ml is considered to be reasonable by 47% of the involved GP-IS, whereas 16% prefer an age-adjusted PSA cut-off (IQ4). Patients with pathological PSA levels were immediately referred to a board-certified urologist by 69% of the GP-IS. On the other hand, 10% first would independently control elevated PSA levels themselves after 3–12 months (IQ5). Furthermore, 14% of the interviewed physicians consider a decrease of PCA-specific mortality by PSA screening as being proven (IQ6). Knowledge regarding PCA diagnostics is mainly based on continuous medical education for GP-IS (33%), personal contact with urologists (6%), and guideline studies (4%). While 53% indicated more than one education source, 4% did not obtain any PCA-specific training. The results provided by this

questionnaire evaluating response of German GP-IS to six selected indicator questions fit well into the international context; however, further studies with sufficient methodical quality are required.

Conclusions. Despite current findings and controversial recommendations of the two large PCA screening studies on this issue, German GP-IS still frequently use PCA screening by PSA measurement. Primary strategies of early detection as well as follow-up after assessment of pathologically elevated PSA levels poorly follow international recommendations. Thus, an intensification of specific education is justified.

Keywords

Antigen, prostate specific · General practitioners · Internal medicine · Continuing education · Harden criteria

Tab. 2 Verteilung der Ausbildungscharakteristik der teilnehmenden Ärzte (n=392) und der Antworten auf die einzelnen 5 Indikatorfragen (Items) zwischen Ärzten mit (n=317, 81%) bzw. ohne (n=75, 19%) PSA-Screeningerfahrung durch PSA-Bestimmung (IF 1.3)

Items/Indikatorfragen	Alle teilnehmenden Ärzte (n=392, 100%); [n (%)]	Ärzte mit PSA-Screeningerfahrung (n=317; 80,9%); [n (%), SG]	Ärzte ohne PSA-Screeningerfahrung (n=75; 19,1%), [n (%), Nicht-SG]
Fachrichtung (Item 1.1)			
Allgemeinmedizin (ambulant)	255 (65,1)	219 (69,1)	36 (48,0)
Internist (ambulant)	78 (19,9)	58 (18,3)	20 (26,7)
Praktischer Arzt (ambulant)	27 (6,9)	13 (4,1)	14 (18,7)
Internist (Klinik)	32 (8,2)	27 (8,5)	5 (6,7)
Zeitlicher Abstand zur Ausbildung (Item 1.2)			
≤5 Jahre	50 (12,8)	35 (11,0)	15 (20,0)
6–10 Jahre	63 (16,1)	48 (15,1)	15 (20,0)
11–20 Jahre	93 (23,7)	81 (25,6)	12 (16,0)
21–30 Jahre	120 (30,6)	94 (29,7)	26 (34,7)
>30 Jahre	66 (16,8)	59 (18,6)	7 (9,3)
Start mit PSA-Screening (IF 1.4)			
≤40 Jahre	7 (1,8)	7 (2,2)	0
41–50 Jahre	139 (35,5)	120 (37,9)	19 (25,3)
51–60 Jahre	159 (40,6)	146 (46,1)	13 (17,3)
61–70 Jahre	24 (6,1)	21 (6,6)	3 (4,0)
Überhaupt nicht screenen bzw. so nicht zu beantworten	63 (16,1)	23 (7,3)	40 (53,3)
Ende mit PSA-Screening (IF 1.5)			
Bis 60 Jahre screenen	7 (1,8)	4 (1,3)	3 (4,0)
Bis 70 Jahre screenen	75 (19,1)	64 (20,2)	11 (14,7)
Bis 80 Jahre screenen	179 (45,7)	167 (52,7)	12 (16,0)
Bis 90 Jahre screenen	46 (11,7)	43 (13,6)	3 (4,0)
Überhaupt nicht screenen bzw. so nicht zu beantworten	85 (21,6)	39 (12,3)	46 (61,3)
Pathologischer PSA-Grenzwert (IF 1.6)			
>2,5 ng/ml	31 (7,9)	25 (7,9)	6 (8,0)
>4 ng/ml	164 (41,8)	149 (47,0)	15 (20,0)
>6 ng/ml	13 (3,3)	12 (3,8)	1 (1,3)
Altersabhängige GW	57 (14,5)	52 (16,4)	5 (6,7)
DRU und f-PSA abhängige GW	66 (16,8)	50 (15,8)	16 (21,3)
Kann so nicht beantwortet werden	61 (15,6)	29 (9,1)	32 (42,7)

de im September 2013 durch zwei der Autoren (S.L., A.M.A.) ein voneinander unabhängiger Literaturreview durchgeführt. Hierzu wurden MEDLINE, Embase, PsycInfo und die Cochrane-Library nach relevanten Publikationen des Zeitraums 1/2000–8/2013 durchsucht. Die Suchbegriffe „general practitioner“, „internal specialist“ und „non-urologic hospitalist“ wurden über die Boolesche Funk-

tion „OR“ miteinander verbunden. Der Boolesche Operator „AND“ verband diese Suchbegriffe mit den Termini „prostate specific antigen“, „screening“ und „survey“. Für diese Schlüsselwörter wurden verschiedene Synonyme verwendet, die Literatursuche erfolgte stets in der Rubrik „all fields“. Dieses Vorgehen präselektionierte Studien, die weiterhin nachfolgende Einschlusskriterien erfüllen mussten:

- Originalarbeiten, die anhand von Fragebögen die PSA-Screeningstrategien von Nicht-Urologen evaluierten und
- Abfassung der Arbeiten in englischer, französischer, italienischer, spanischer oder deutscher Sprache.

Von allen ermittelten Originalarbeiten wurden zuerst Titel und Zusammenfassung im Hinblick auf die Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse dieser Arbeiten ausgewertet, um sicherzustellen, dass keine relevanten Studien übersehen wurden. Die alle Einschlusskriterien erfüllenden Originalarbeiten wurden getrennt voneinander durch zwei der Autoren (S.L., A.M.A.) ausgewertet, um die Ergebnisse bezüglich der 6 Indikatorfragen zu extrahieren. Dieser standardisierte Selektionsprozess wurde durch zwei weitere Autoren (M.M., C.G.) einem abschließenden Review unterzogen.

Anschließend wurde die Qualität der so ausgewählten Studien durch zwei der Autoren (S.L., A.M.A.) anhand der 7 Harden-Kriterien unabhängig voneinander evaluiert (■ Tab. 1, [13]). Das 7. Harden-Kriterium wurde durch den Zusatz ergänzt, dass eine Rücklaufquote von >50% existieren sollte bzw. dass bei niedrigerer Rücklaufquote suffiziente Angaben über die Vergleichbarkeit der Antwortenden vorliegen mussten.

Für jedes der durch Harden et al. [13] definierten Kriterien wurde ein Punkt vergeben, sofern die Studie dieses Qualitätskriterium vollständig erfüllte. Der Harden-Score, der maximal 7 Punkte beträgt, steht somit als Maßzahl für die Qualität der Studien. Qualitativ hochwertige Studien sind durch einen Summenpunktescore von 6 oder 7 gekennzeichnet [13]. Bei fehlender Übereinstimmung beider Autoren (S.L., A.M.A.) im Harden-Score wurde eine Entscheidung im gemeinsamen Konsens getroffen bzw. ein dritter Autor (M.M.) als Referee hinzugezogen (in diesem Fall erfolgte ein Majoritätsurteil).

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der nominalskalierten Items der 6 Indikatorfragen (IF 1.3–1.7, 1.11) wurden deskriptiv dargestellt. Die

Tab. 2 Verteilung der Ausbildungscharakteristik der teilnehmenden Ärzte (n=392) und der Antworten auf die einzelnen 5 Indikatorfragen (Items) zwischen Ärzten mit (n=317, 81%) bzw. ohne (n=75, 19%) PCA-Screeningerfahrung durch PSA-Bestimmung (IF 1.3) (Fortsetzung)

Items/Indikatorfragen	Alle teilnehmenden Ärzte (n=392, 100%); [n (%)]	Ärzte mit PSA-Screeningerfahrung (n=317; 80,9%); [n (%), SG]	Ärzte ohne PSA-Screeningerfahrung (n=75; 19,1%); [n (%), Nicht-SG]
Vorgehen bei pathologischem PSA (IF 1.7)			
PSA-Kontrolle in 2–4 Wochen	27 (6,9)	24 (7,6)	3 (4,0)
Antibiotikum, dann PSA-Kontrolle	9 (2,3)	9 (2,8)	0
PSA-Kontrolle in 3–6 Monaten	42 (10,7)	31 (9,8)	11 (14,7)
PSA-Kontrolle in 7–12 Monaten	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (1,3)
Urinkultur	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (1,3)
Überweisung zum Urologen	269 (68,6)	219 (69,1)	50 (66,7)
Kann so nicht beantwortet werden	41 (10,5)	32 (10,1)	9 (12,0)
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening (IF 1.11)			
Ja (bewiesen)	47 (12,0)	43 (13,6)	4 (5,3)
Möglich (mehr Studiendaten nötig)	178 (45,4)	160 (50,5)	18 (24,0)
Nein (bewiesen)	63 (16,1)	31 (9,8)	32 (42,7)
Kann so nicht beantwortet werden	104 (26,5)	83 (26,2)	21 (28,0)
PSA-Wissenserwerb (Item 1.14)			
Fachliteratur/Leitlinien	19 (4,8)	14 (4,4)	5 (6,7)
HÄ-/Internistische Weiterbildungen	111 (28,3)	103 (32,5)	8 (10,7)
Urologische Weiterbildungen	9 (2,3)	2 (0,6)	7 (9,3)
Kontakt mit Urologen	40 (10,2)	18 (5,7)	22 (29,3)
Mehrere der Optionen	195 (49,7)	167 (52,7)	28 (37,3)
Keine der Optionen	18 (4,6)	13 (4,1)	5 (6,7)
SG Studiengruppe, IF Indikatorfrage, PCA Prostatakarzinom, PSA Prostataspezifisches Antigen, f-PSA freies PSA, HÄ Hausärzte, DRU digital-rektale Untersuchung, GW Grenzwerte.			

nachfolgend gebildete Studiengruppe setzte sich nur aus jenen Ärzten zusammen, die in der Frage 1.3 angaben, dass sie eine Messung des Serum-PSA-Wertes als Früherkennungsinstrument für das PCA einsetzen. In dieser Studiengruppe wurden zwischen den 5 weiteren Indikatorfragen (IF 1.4–1.7, 1.11) und dem Abstand zur Ausbildung (IF 1.2) bzw. der Art des PSA-Wissenserwerbs (IF 1.14) bivariate Korrelationen berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach Kendall (τ) stellt hierbei eine dimensionslose Zahl mit einem Spektrum zwischen -1 und 1 dar. Unter Berücksichtigung der Ausrichtung der zu korrelierenden Items zeigt $\tau < 0$ bzw. $\tau > 0$ einen

negativen respektive positiven Zusammenhang an. Zusätzlich wurde die unterschiedliche Verteilung der dichotomisierten Antwortmöglichkeiten der fünf Indikatorfragen (IF 1.4–1.7, 1.11) in den beiden Bildungsoptionen (IF 1.2, 1.14) anhand des Exakten Fisher-Tests geprüft. Sofern es hierfür eine Rationale gab und die prozentuale Zuordnung zu den 5 Indikatorfragen es sinnvoll erscheinen ließ, wurden verschiedene Antwortmöglichkeiten zusammengelegt.

Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 20 (IBM Corporation 2011, Armonk, NY, USA). Die angegebenen p-Werte sind stets zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde

bei allen Tests bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Die Gesamtrücklaufquote der FB betrug 65,3% (392/600), wobei der Rücklauf zwischen den Fachrichtungen differierte. Bei Allgemeinmedizinern und Praktischen Ärzten, ambulant tätigen Internisten bzw. Klinikinternisten konnten Rücklaufquoten von 73% (282/385), 53% (78/148) respektive 48% (32/67) erreicht werden. Die deskriptiven Studienergebnisse der für diese Arbeit relevanten Items sind in **Tab. 2** dargestellt. Anhand des Fragebogens ist hier immer eine klare Zuordnung zu den einzelnen Items möglich.

Eine PCA-Früherkennung mittels PSA-Bestimmung führen 317 der 392 antwortenden Ärzte durch (81%; IF 1); diese bildeten die Studiengruppe der Untersuchung. Von diesen H/I halten 38% den Altersbereich 41–50 Jahre für geeignet, um mit der Früherkennung zu beginnen (IF 2). Knapp 7% hingegen (n=21) beginnen erst im Altersbereich 61–70 Jahre mit der PCA-Früherkennung, 53 bzw. 14% der H/I screenen bis zum 80. und 90. Lebensjahr (IF 3). 47% der beteiligten H/I sehen einen starren PSA-Grenzwert von 4 ng/ml als sinnvoll an, hingegen favorisieren 16% altersabhängige PSA-Grenzwerte (IF 4). 69% der H/I würden den Patienten bei Feststellung eines pathologischen PSA-Wertes unverzüglich dem urologischen Facharzt vorstellen. Andererseits kontrollieren 10% (n=32) zunächst eigenständig den erhöhten PSA-Wert nach 3–12 Monaten (IF 5). 14 und 50% der H/I halten die Senkung der PCA-Mortalität durch PSA-Screening für erwiesen bzw. für möglich, wobei die zweite Gruppe eine robustere Datenlage einfordert (IF 6). Die Kenntnisse der Ärzte zur PCA-Diagnostik stützen sich auf hausärztliche Weiterbildung (33%), persönlichen Kontakt mit Urologen (6%) und Leitlinienstudium (4%). 53% geben mehrere Weiterbildungsquellen an, nur 4% bleiben ohne PCA-spezifische Weiterbildung.

In den **Tab. 3 und 4** sind die Ergebnisse der Analysen zum Einfluss des Abstands zur fachspezifischen Ausbildung (dichotomisiert bei 10 Jahren) bzw. der Art der Weiterbildung (alleinig H/I-Wei-

Tab. 3 Unterscheidung der dichotomisierten Antwortmöglichkeiten von ausgewählten Indikatorfragen (IF 1.4–1.7, 1.11) hinsichtlich des Abstands zur Ausbildung (Item 1.2)^a

Dichotomisierte Items/Indikatorfragen	Abstand zur Ausbildung ≤10 Jahre [n (%)]	Abstand zur Ausbildung >10 Jahre [n (%)]	Unterschied bzw. Korrelation
Start mit PSA-Screening (IF 1.4)			
≤50 Jahre	35 (42,2)	92 (39,3)	U: p=0,696
Andere Option	48 (57,8)	142 (60,7)	K: τ=0,026 (p=0,650)
Ende mit PSA-Screening (IF 1.5)			
≥80–90 Jahre	54 (65,1)	156 (66,7)	U: p=0,789
Andere Option	29 (34,9)	78 (33,3)	K: τ=-0,015 (p=0,791)
Pathologische PSA-Grenzwerte (IF 1.6)			
>4 ng/ml oder alters- bzw. DRU-abhängig	64 (77,1)	187 (79,9)	U: p<0,637
Andere Option	19 (22,9)	47 (20,1)	K: τ=-0,030 (p=0,597)
Vorgehen bei pathologischem PSA (IF 1.7)			
Überweisung zum urologischen FA	59 (71,1)	160 (68,4)	U: p=0,681
Andere Option	24 (28,9)	74 (31,6)	K: τ=0,026 (p=0,642)
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening bewiesen (IF 1.11)			
Ja	8 (9,6)	35 (15,0)	U: p=0,266
Andere Option	75 (90,4)	199 (85,0)	K: τ=-0,068 (p=0,184)

^aDiese Analyse bezieht sich ausschließlich auf jene 317 H/I mit PCA-Screeningbereitschaft (Studiengruppe). Die Art der Dichotomisierung erfolgte anhand sinnvoll erscheinender Kombinationen und gemäß den prozentualen Verteilungen. Das Ausmaß des Unterschieds wurde mit dem Exakten Fisher-Test, die Ermittlung der Übereinstimmung mit dem Kendall-τ-Rangkorrelationskoeffizienten geprüft. *PCA* Prostatakarzinom, *PSA* Prostataspezifisches Antigen, *H/I* Hausärzte und Internisten, *IF* Indikatorfrage, *J* Jahre, *path.* pathologisch, *FA* Facharzt, *DRU* digital-rektale Untersuchung, *U* Unterschied, *K* Korrelation.

Tab. 4 Unterscheidung der dichotomisierten Antwortmöglichkeiten von ausgewählten Indikatorfragen (IF 1.4–1.7, 1.11) hinsichtlich der Art des Wissenserwerbs bezüglich des PCA-Screenings (Item 1.14)^a

Dichotomisierte Items/Indikatorfragen	Ausschließlich HÄ/ internistische WB [n (%)]	Andere Option [n (%)]	Unterschied (U) bzw. Korrelation (K)
Start mit PSA-Screening (IF 1.4)			
≤50 Jahre	40 (38,8)	87 (40,7)	U: p=0,807
Andere Option	63 (61,2)	127 (59,3)	K: τ=-0,017 (p=0,756)
Ende mit PSA-Screening (IF 1.5)			
≥80–90 Jahre	69 (67,0)	141 (65,9)	U: p=0,899
Andere Option	34 (33,0)	73 (34,1)	K: τ=0,011 (p=0,845)
Pathologischer PSA-Grenzwerte (IF 1.6)			
>4 ng/ml oder alters- bzw. DRU-abhängig	73 (70,9)	178 (83,2)	U: p=0,018
Andere Option	30 (29,1)	36 (16,8)	K: τ=-0,142 (p=0,011)
Vorgehen bei pathologischem PSA (IF 1.7)			
Überweisung zum urologischen FA	67 (65,0)	152 (71,0)	U: p=0,301
Andere Option	36 (35,0)	62 (29,0)	K: τ=-0,061 (p=0,289)
PCA-Mortalitätssenkung durch PSA-Screening bewiesen (IF 1.11)			
Ja	21 (20,4)	22 (10,3)	U: p=0,022
Andere Option	82 (79,6)	192 (89,7)	K: τ=0,138 (p=0,014)

^aDiese Analyse bezieht sich ausschließlich auf jene 317 H/I mit PCA-Screeningbereitschaft (Studiengruppe). Die Art der Dichotomisierung erfolgte anhand sinnvoll erscheinender Kombinationen und gemäß den prozentualen Verteilungen. Das Ausmaß des Unterschieds wurde mit dem Exakten Fisher-Test, die Ermittlung der Übereinstimmung mit dem Kendall-τ-Rangkorrelationskoeffizienten geprüft. *PCA* Prostatakarzinom, *PSA* Prostataspezifisches Antigen, *H/I* Hausärzte und Internisten, *IF* Indikatorfrage, *HÄ* Hausärzte, *WB* Weiterbildung, *path.* pathologisch, *FA* Facharzt, *DRU* digital-rektale Untersuchung, *U* Unterschied, *K* Korrelation.

terbildungen vs. andere Optionen) auf die Ausprägung der 5 dichotomisiert dargestellten Indikatorfragen (IF 1.4–1.7, 1.11) dargestellt. Die Art der Dichotomisierung erfolgte anhand sinnvoll erscheinender Kombinationen und gemäß den prozentualen Verteilungen. Das Ausmaß des Unterschieds wurde mit dem Exakten Fisher-Test, die Ermittlung der Übereinstimmung mit dem Kendall-Tau- (τ-)Rangkorrelationskoeffizienten geprüft.

Der Abstand zur fachspezifischen Ausbildung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Beantwortung der Indikatorfragen (■ Tab. 3). H/I mit anderen als alleinig hausärztlich-internistischen Weiterbildungsquellen favorisierten signifikant häufiger die von der Deutschen Gesellschaft für Urologie vorgeschlagene Definition eines pathologischen PSA-Wertes (83% vs. 71%, p=0,018) und sahen die Senkung der PCA-Mortalität durch ein PSA-basiertes Screening signifikant seltener als erwiesen an (10% vs. 20%; p=0,022; ■ Tab. 4, [1]).

Anhand des systematischen Literaturreviews wurden 20 Studien identifiziert [6, 7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29], von denen 14 die Einschlusskriterien erfüllten [7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Die Ergebnisse dieser 14 Studien wurden in den ■ Tab. 5 und 6 den eigenen Studienergebnissen bezüglich der 6 Indikatorfragen und des Harden-Qualitätsscores (■ Tab. 1) gegenübergestellt. Acht der 14 Studien (57,1%) konnten basierend auf den Harden-Kriterien als hochqualitativ evaluiert werden (6–7 Punkte, ■ Tab. 5). Die Screeningbereitschaft (IF 1.3) der nicht-urologischen Kollegen im internationalen Vergleich lag zwischen 14 und 99% (■ Tab. 6). Patienten mit pathologischem PSA-Wert werden von 11–87% der H/I unmittelbar einem Urologen vorgestellt (IF 1.7, ■ Tab. 6).

Diskussion

Das PSA-basierte PCA-Screening wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die beiden großen Screeningstudien ERSPC und PLCO konnten die Effektivität eines populationsbezogenen PCA-Screenings mittels PSA im Hinblick auf eine Reduktion der PCA-bezogenen Mortalität

Tab. 5 Darstellung der methodischen Kriterien eigener Daten und von 14 ausgewählten Fragebogenstudien mit dem Fokus auf PSA-basierte PCA-Früherkennung durch den Hausarzt

Autor	Studienzeitraum mit Bezug zu den Screeningstudien, Land	RQ [% (n)]	Art der Nicht-Urologen	Art der SG	HSS
Hicks et al. [14], 1995	VEP, USA	53,1 (152/286)	HÄ	Gesamte SG	6
Hoffman et al. [15], 1996	VEP, USA	42,9 (141/329)	HÄ, Internisten	Gesamte SG	6
Plawker et al. [16], 1996	VEP, USA	28,0 (311/1111)	HÄ, Internisten	Gesamte SG	2
Fowler et al. [17], 1998	VEP, USA	51,0 (444/870)	HÄ, Internisten	Gesamte SG	5
Little et al. [18], 2003	VEP, Nordirland	70,5 (282/400)	HÄ	Screenende SG	5
Durham et al. [19], 2003	VEP, Neuseeland	66,3 (381/575)	HÄ	Gesamte SG	3
Jonler et al. [20], 2005	VEP, Dänemark	88,9 (289/325)	HÄ	Gesamte SG	6
Brett et al. [21], 2005	VEP, Wales und England	95,0 (400/421)	HÄ	Gesamte SG	7
Fukagai et al. [22], 2007	VEP, Japan	30,1 (281/935)	Verschiedene Nichturologen	Gesamte SG	2
Guy et al. [23], 2008	VEP, Frankreich	49,1 (658/1339)	HÄ	Gesamte SG	3
Drummond et al. [24], 2009	VEP, Irland	52,5 (1625/3093)	HÄ	Gesamte SG	7
Tasian et al. [7], 2012	NEP, USA	58,6 (89/152)	HÄ, Internisten	Gesamte SG	6
Volk et al. [8], 2013	VEP, USA	57,0 (243/426)	HÄ	Screenende SG	6
Hayat Roshanai et al. [9], 2013	NUP, Schweden	61,0 (305/500)	HÄ	Gesamte SG	7
<i>Vorliegende Studie</i>	<i>NUP, Deutschland</i>	<i>65,3 (392/600)</i>	<i>HÄ, Internisten</i>	<i>Screenende SG</i>	<i>6</i>

SS Screeningstudien ERSPC und PLCO, VEP Untersuchung fand vor Erstpublikation beider Screeningstudien statt (vor März 2009), NEP Untersuchung fand nach Erstpublikation beider Screeningstudien statt (nach März 2009, jedoch vor März 2012), NUP Untersuchung fand nach dem Update der beiden Screeningstudien statt (nach März 2012), HÄ Hausärzte, SG Studiengruppe, EP Erstpublikation, HSS Harden-Summenscore.

Tab. 6 Gegenüberstellung der Ergebnisse der 14 vorliegenden Fragebogenstudien mit dem Fokus auf PSA-gestützte PCA-Früherkennung durch den Hausarzt (unterteilt nach den Indikatorenfragen) und eigener Daten (in %)

Autor	IF 1.3	IF 1.4	IF 1.5	IF 1.6	IF 1.7	IF 1.11
Hicks et al. [14], 1995	70	k.A.	k.A.	k.A.	33	62
Hoffman et al. [15], 1996	93	93	k.A.	k.A.	87	k.A.
Plawker et al. [16], 1996	k.A.	k.A.	k.A.	45	68	k.A.
Fowler et al. [17], 1998	k.A.	15	60	k.A.	60	k.A.
Little et al. [18], 2003	99	25	55	34	k.A.	k.A.
Durham et al. [19], 2003	97	22	55	k.A.	k.A.	k.A.
Jonler et al. [20], 2005	14	k.A.	k.A.	35	52	k.A.
Brett et al. [21], 2005	88	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fukagai et al. [22], 2007	89	k.A.	k.A.	k.A.	73	k.A.
Guy et al. [23], 2008	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	11	k.A.
Drummond et al. [24], 2009	79	34	51	k.A.	k.A.	k.A.
Tasian et al. [7], 2012	64	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	30
Volk et al. [8], 2013	95	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	16
Hayat Roshanai et al. [9], 2013	99	20	50	k.A.	k.A.	k.A.
<i>Vorliegende Studie</i>	<i>81</i>	<i>40</i>	<i>66</i>	<i>47</i>	<i>69</i>	<i>14</i>

IF Indikatorfrage, IF1.3 Prozentanteil der Ärzte, die ein PSA-basiertes PCA-Screening durchführen, IF1.4 Prozentanteil der Ärzte, die mit dem PSA-basierten PCA-Screening bei Patienten im Alter ≤ 50 Jahre anfangen würden, IF1.5 Prozentanteil der Ärzte, beim PSA-basierten PCA-Screening auch Patienten in einem Alter oberhalb von 70 Jahren einschließen würden, IF1.6 Prozentanteil der Ärzte, die bei dem PSA-basierten PCA-Screening einen PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml als pathologisch ansehen, IF1.7 Prozentanteil der Ärzte, die Patienten mit einem nach ihrer Definition pathologischen PSA-Wert unmittelbar/sofort zum Urologen überweisen würden, IF1.11 Prozentanteil der Ärzte, die den Beweis als erbracht ansehen, dass durch das PSA-basierte PCA-Screening eine Absenkung der PCA-Mortalität erreichbar ist, k.A. keine Angabe.

nicht abschließend beweisen [2, 3]. In der ERSPC-Studie, die derzeit ein medianes Follow-up von 11 Jahren aufweist, wurde eine Senkung der PCA-Mortalität um 21% für die PSA-Screeninggruppe gegen-

über der Kontrollgruppe nachgewiesen [2]. Das entspricht rechnerisch einer Senkung des individuellen karzinombezogenen Mortalitätsrisikos von etwa 3% (ohne PSA-Screening) auf 2,4% (mit PSA-

Screening). Schlussfolgernd kann aus den Ergebnissen dieser Studie abgeleitet werden, dass sich unter Berücksichtigung des derzeitigen Nachbeobachtungszeitraums 1055 Männer einem PSA-Screening unterziehen müssen, von denen sich 37 einer Behandlung unterziehen sollten, um einen PCA-bedingten Todesfall zu verhindern [2]. In einer nachfolgenden Analyse dieser Studie, die u. a. die Kontamination mit nicht im Studienprotokoll indizierten PSA-Messungen in der Kontrollgruppe berücksichtigte, konnte für das PSA-Screening sogar eine Reduktion der PCA-Mortalität um 29% nachgewiesen werden [2].

Diese positiven Daten wurden durch die Göteborger Screeningstudie noch übertroffen, in der die PCA-Mortalität um 44% verglichen zum Kontrollarm abgesenkt werden konnte (Verhinderung eines Todesfalls durch 12 Therapien bei 293 gescreenten Männern [30]). Eine der Limitierungen im PLCO-Trial bildete die hohe Kontamination der Kontrollgruppe mit PSA-Messungen, sodass hier keine Mortalitätsenkung durch das PSA-Screening nachgewiesen werden konnte und diese auch bei weiterer Prolongation des Nachbeobachtungszeitraums nicht zu erwarten ist [3]. Die Kernaltersgruppe mit einem nachweisbaren Vorteil durch das PSA-Screening waren in der ERSPC-Stu-

die Männer zwischen 55 und 69 Jahren, sodass für diesen Altersbereich die aktuell revidierte AUA-Leitlinie eine Positivempfehlung ausspricht [2, 31]. Für jüngere Männer ist die diesbezügliche Datenlage unzureichend, nur eine der 6 randomisierten Screeningstudien integrierte den Altersbereich <50 Jahre [31].

Aus Beobachtungsstudien konnte jedoch der Nutzen eines früheren Screeningbeginns abgeleitet werden. Lilja et al. [32] wies für Männer <50 Jahren mit einem PSA-Wert >1 ng/ml im Vergleich mit Männern unterhalb dieses Grenzwerts eine 3,7-fach höhere Lebenszeit-Wahrscheinlichkeit eines klinisch nachweisbaren PCA nach. Dadurch könnten sich aus der einmaligen PSA-Bestimmung bei Männern <50 Jahren verschiedene Risikoprofile für eine sinnvolle weitere Screeningstrategie ableiten lassen [33]. Aktuell startet in vier deutschen Zentren die PROBASE-Studie („Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a baseline PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial“), die prüft, ob in Abhängigkeit von der Höhe eines einmalig bestimmten PSA-Wertes im Alter von 45 Jahren ein risikoadaptiertes Vorgehen in der PCA-Vorsorge möglich ist [34].

Hinsichtlich der Altersobergrenze spricht sich die AUA-Leitlinie gegen ein standardmäßiges PSA-Screening bei Männern ≥ 70 Jahren aus den nachfolgenden drei Gründen aus [31]:

- der Nutzen für diese Altersgruppe konnte bislang in keiner randomisierten Screeningstudie gezeigt werden,
- die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines klinisch irrelevanten PCA („overdiagnosis“) liegt hier bei >50% und
- der Nachweis fehlt, dass eine aktive Therapie der durch Screening detektierten PCA dieser Altersgruppe im Vergleich zum „watchful waiting“ eine Absenkung der Gesamtmortalität oder PCA-spezifischen Mortalität bewirken kann [35].

Repräsentative Daten zum Einsatz des PSA in der Früherkennung des PCA sind in Deutschland weder für den urologischen noch für den nicht-urologischen Fachbereich verfügbar. Kann vom Urolo-

gen hierbei zur Wahrung seiner Expertise erwartet werden, dass er seine diesbezüglichen Strategien eng an der S3-Leitlinie und den Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur ausrichtet ([1, 2, 3, 4, 5], <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>), ist das für die niedergelassenen H/I nicht zwanglos zu fordern. Andererseits lässt sich aus den vorliegenden internationalen Studien ableiten, dass die HÄ teilweise intensiv von PSA-basierter PCA-Früherkennung Gebrauch machen [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Darüber hinaus bestehen jedoch keine gesicherten Erkenntnisse darüber, welche weiterführenden Konsequenzen in der hausärztlichen oder internistischen Praxis aus bestimmten PSA- bzw. Befundkonstellationen abgeleitet werden.

Die **Tab. 5 und 6** stellen eine Synopse der wichtigsten Ergebnisse dar, die aus den derzeit vorliegenden Studien gewonnen werden können und die eine durchaus unterschiedliche Rolle des Hausarztes beim populationsbezogenen PCA-Screening im internationalen Vergleich illustrieren [7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Hierbei wurden unsere Ergebnisse der 6 Indikatorfragen den internationalen Studien gegenübergestellt und zusätzlich unterschieden, in welchem zeitlichen Abstand diese Studien zu den Update-Publikationen der beiden großen PCA-Screeningstudien standen [2, 3]. Unser Literaturreview veranschaulicht hierzu die Notwendigkeit weiterer Studien unter Nutzung von hochqualitativen methodischen Messinstrumenten (**Tab. 5, 6**). Nur dadurch kann die Frage suffizient beantwortet werden, warum die H/I ihre PCA-Früherkennungsstrategien auch im internationalen Vergleich außerhalb der Empfehlungskorridore existenter Leitlinien ausrichten [33, 36].

Eine aktuell publizierte Studie von Van der Meer et al. [37] zum Einfluss der ERSPC-Ergebnisse auf die praktische Umsetzung des populationsbezogenen PCA-Screenings durch den Hausarzt zeigte ganz klar nachfolgende Konsequenzen für die Region Rotterdam auf:

- a) nach Publikation der ERSPC-Daten wurde vergleichsweise weniger PSA-Tests durch den Hausarzt bei Männern ≥ 60 Jahren durchgeführt,

- b) PSA-Werte im Bereich 4–10 ng/ml wurden signifikant seltener kontrolliert und
- c) die Überweisung von Männern mit einem PSA-Wert >4 ng/ml zum Urologen erfolgte signifikant seltener.

Diese mögliche Entwicklung in den Punkten b und c ist nicht nur hinsichtlich der gebotenen berufsfachlichen Sorgfalt bedenklich, sondern weist auch juristische Konsequenzen auf, da diese Unterlassungen von den Gutachterkommissionen der Ärztekammern als ärztliche Behandlungsfehler deklariert werden können [38]. Unter diesem Gesichtspunkt sollte auch evaluiert werden, inwieweit die H/I überhaupt eine wirklich suffiziente Aufklärung über die Vor- und Nachteile einer PCA-Früherkennung garantieren können.

Bei der Ergebnisinterpretation unserer Studie müssen 7 Limitierungen beachtet werden:

1. Obwohl die auswertbaren Fragebögen eine ausreichende Anzahl aufwiesen, um eine robuste Statistik zu garantieren, betrug die Rücklaufquote nur 65%. Es ist durchaus möglich, dass jene Ärzte mit einem höheren Interesse und einem breiteren Wissen hinsichtlich der PCA-Früherkennung motivierter waren, diesen Fragebogen auszufüllen. Das kann eine Einschränkung der Repräsentativität bewirken, wobei sich die Analyse dieser Studie nur auf H/I mit Erfahrung in der PCA-Früherkennung bezog.
2. Es wurden nur H/I im Bundesland Brandenburg und in Berlin befragt, was jedoch zu keinem relevanten Übertragbarkeitsfehler der Studienergebnisse auf gesamtdeutsche Verhältnisse führen sollte. Beachtenswert ist hierbei ferner, dass der Anteil der in der Klinik tätigen Internisten mit 8,2% unterrepräsentiert war.
3. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass es sich hier um die Ergebnisse einer Fragebogenstudie und nicht um exakte Daten zur PSA-Bestimmung aus der klinischen Praxis handelt. Wie viele Patienten somit real durch die H/I mittels PSA gescreent werden, bleibt unbeantwortet.

4. Es wurde durch uns nicht differenziert, ob die H/I nur ein opportunistisches oder auch ein populationsbezogenes PCA-Screening betreiben.
5. Es konnten ferner keine Erkenntnisse gewonnen werden, in welcher Form eine Aufklärung über die Vor- und Nachteile der PCA-Früherkennung vor der PSA-Abnahme erfolgt und welche möglichen Aufklärungshilfen die H/I hierfür verwenden.
6. In Ermangelung von verfügbaren validierten Fragen in diesem Setting wurden die Items dieser Studie selbst konzipiert, so dass hier noch eine Validierungsstudie zu erfolgen hat.
7. Ferner wissen wir anhand der Studienergebnisse nicht, in welcher Frequenz die H/I die PSA-Abnahme mit einer DRU kombinierten, so wie es aktuell die deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung des PCA noch empfiehlt (die 2013er Novelle wird die DRU hier nicht mehr als obligat ausweisen [39]) [1].

Trotz der genannten Limitierungen wird anhand der Ergebnisse dieser ersten deutschen Studie zum Einsatz der Serum-PSA-Bestimmung als Früherkennungsinstrument durch H/I erstmalig eine Wissensgrundlage diesbezüglich geschaffen und die Motivation der H/I im Hinblick auf die PCA-Früherkennung analysiert.

Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse unserer Studie stellen erste verfügbare Daten zum Umgang der H/I mit dem PSA-Test zur PCA-Früherkennung in Deutschland dar. Eine PSA-basierte PCA-Früherkennung wird durch etwa vier von fünf H/I durchgeführt. Etwa sieben von 10 screenenden Ärzten stellen Patienten mit pathologischen PSA-Werten anschließend unmittelbar dem Urologen vor. Andererseits kontrollieren 10% zunächst eigenständig den PSA-Wert erneut nach 3–12 Monaten. Etwa 14% der mit Hilfe des PSA-Wertes vorsorgenden H/I sehen die Senkung der PCA-Mortalität durch das PCA-Screening als erwiesen an. Die Art der periodischen Weiterbildung der H/I übt hierbei einen Einfluss auf die Beantwortung dieser Fra-

ge aus, da H/I mit alleiniger hausärztlich-internistischer Weiterbildung den Nutzen des PCA-Screenings zur Absenkung der PCA-Mortalität höher einschätzen ($p=0,022$).

Die auch im internationalen Vergleich hohe Rücklaufquote der vorliegenden Studie (65% gesamt, 73% der Allgemeinmediziner und praktischen Ärzte) spiegelt das ausgeprägte Interesse der befragten Berufsgruppe an Fragen der PSA-basierten PCA-Früherkennung wider. Gerade im Licht uneinheitlicher internationaler Empfehlungen und des immer häufiger auch öffentlich formulierten Verdachts eines nicht indizierten PSA-Screenings sollte der Dialog mit den nicht-urologischen Fachkollegen auf Gebieten mit urologischer Kernkompetenz, zu denen die PCA-Früherkennung gehört, gemeinsam durch die Gremien der urologischen und entsprechenden allgemeinmedizinischen bzw. internistischen Fachgesellschaften gesteuert werden, um diesem starken Interesse auf hohem fachlichen und ethischen Niveau gerecht zu werden.

Korrespondenzadresse

Dr. M. May
Urologische Klinik,
St. Elisabeth-Klinikum Straubing,
St.-Elisabeth-Straße 23, 94315 Straubing
matthias.may@klinikum-straubing.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Lebenstrau, M. May, O. Maurer, M. Schostak, M. Lehsnau, T. Ecke, S. Al-Dumaini, S. Hallmann, A.M. Ahmed, V. Braun, A. Haferkamp, R.M. Bauer, C.G. Stief, D. Baumunk, B. Hoschke, H.-P. Braun, C. Schäfer, M. Hipp, J. Maurer, K.-P. Braun, I. Wolff, S. Brookman-May und C. Gilfrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Alle Autoren stimmen der vorliegenden Arbeit in Inhalt und Form zu. S. Brookman-May arbeitet als Senior Medical Advisor Oncology für Janssen-Cilag, Deutschland, was jedoch zu keiner Interaktion mit der vorliegenden Studie führte. Der korrespondierende Autor (M.M.) hat kompletten Zugriff auf alle ausgewerteten Kriterien dieser Studie und ist für die Souveränität der Datenanalyse verantwortlich.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0, 1. Aktualisierung 09.2011
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 366(11):981–990
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III et al (2012) Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 104(2):125–132
4. U.S. Preventive Services Task Force (2013) Screening for Prostate Cancer, Topic Page. U.S. Preventive Services Task Force, Rockville. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancer-screening.html>
5. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 59(1):61–71
6. Williams N, Hughes LJ, Turner EL et al (2011) Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross-sectional study in six English cities. *BJU Int* 108(9):1402–1408
7. Tasian GE, Cooperberg MR, Potter MB et al (2012) PSA screening: determinants of primary-care physician practice patterns. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 15(2):189–194
8. Volk RJ, Linder SK, Kallen MA et al (2013) Primary care physicians' use of an informed decision-making process for prostate cancer screening. *Ann Fam Med* 11(1):67–74
9. Hayat Roshanai A, Nordin K, Berglund G (2013) Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncol* 52(8):1602–1608
10. Braun KP, May M, Grassmel Y et al (2008) The general practitioner's part in the initiation of diagnostic procedures in prostate cancer. *Aktuelle Urol* 39(2):141–146
11. Braun KP, Brookman-Amissh S, May M et al (2009) The assessment of pathological PSA values by the general practitioner – observation or intervention? *Aktuelle Urol* 40(3):171–174
12. Gilfrich C, May M, Braun KP et al (2014) Evaluating the use of prostate-specific antigen as instrument for early detection of prostate cancer beyond urologists – results of a representative cross-sectional questionnaire study of general practitioners and internal specialists. *Urol Int* 21(1): 46–51
13. Harden A, Garcia J, Oliver S et al (2004) Applying systematic review methods to studies of people's views: an example from public health research. *J Epidemiol Community Health* 58(9):794–800
14. Hicks RJ, Hamm RM, Bembem DA (1995) Prostate cancer screening. What family physicians believe is best. *Arch Fam Med* 4(4):317–322
15. Hoffman RM, Papenfuss MR, Buller DB, Moon TE (1996) Attitudes and practices of primary care physicians for prostate cancer screening. *Am J Prev Med* 12(4):277–281
16. Plawker MW, Fleisher JM, Nitti VW, Macchia RJ (1996) Primary care practitioners: an analysis of their perceptions of voiding dysfunction and prostate cancer. *J Urol* 155(2):601–604
17. Fowler FJ Jr, Bin L, Collins MM et al (1998) Prostate cancer screening and beliefs about treatment efficacy: a national survey of primary care physicians and urologists. *Am J Med* 104(6):526–532

18. Little B, Ho KJ, Gormley G, Young M (2003) PSA testing in general practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 6(2):154–158
19. Durham J, Low M, McLeod D (2003) Screening for prostate cancer: a survey of New Zealand general practitioners. *N Z Med J* 116(1176):476
20. Jonler M, Eddy B, Poulsen J (2005) Prostate-specific antigen testing in general practice: a survey among 325 general practitioners in Denmark. *Scand J Urol Nephrol* 39(3):214–218
21. Brett J, Watson E, Hewitson P et al (2005) PSA testing for prostate cancer: an online survey of the views and reported practice of general practitioners in the UK. *BMC Fam Pract* 6(1):24
22. Fukagai T, Maruyama K, Nagata M et al (2007) Practice patterns regarding prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in Japanese primary care practitioners. *Int J Urol* 14(5):412–415
23. Guy L, Steene E van de, Védrine N et al (2008) General practical survey of individual prostate cancer screening. *Prog Urol* 18(1):46–52
24. Drummond FJ, Carsin AE, Sharp L, Comber H (2009) Factors prompting PSA-testing of asymptomatic men in a country with no guidelines: a national survey of general practitioners. *BMC Fam Pract* 10:3
25. Melia J, Moss S, Johns L (2004) Contributors in the participating laboratories. Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU Int* 94(1):51–56
26. Rochester MA, Donaldson PJ, McLoughlin J (2008) Perception of abnormal serum prostate-specific antigen (PSA) test results amongst family practitioners. *Ann R Coll Surg Engl* 90(5):398–402
27. D'Ambrosio GG, Campo S, Cancian M et al (2010) Opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: 6 years of monitoring from the Italian general practice database. *Eur J Cancer Prev* 19(6):413–416
28. Kirkegaard P, Vedsted P, Edwards A et al (2013) A cluster-randomised, parallel group, controlled intervention study of genetic prostate cancer risk assessment and use of PSA tests in general practice – the ProCaRis study: study protocol. *BMJ Open* 3(3)
29. Zuzana O, Ross L, Fraser H et al (2013) Screening for prostate cancer in New Zealand general practice. *J Med Screen* 20(1):49–51
30. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al (2010) Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 11(8):725–732
31. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ et al (2013) Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 190(2):419–426
32. Lilja H, Ulmert D, Björk T et al (2007) Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 25(4):431–436
33. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al (2013) Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 64(3):347–354
34. Albers P (2013) Personal communication. Abstracts of the 65th Congress of the German Society for Urology. September 25–28, 2013. Dresden, Germany. *Urologe A* 52(Suppl 1):10–151
35. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al (2010) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364(18):1708–1717
36. Van der Meer S, Löwik SA, Hirdes WH et al (2012) Prostate specific antigen testing policy worldwide varies greatly and seems not to be in accordance with guidelines: a systematic review. *BMC Fam Pract* 13:100
37. Van der Meer S, Kollen BJ, Hirdes WH et al (2013) Impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) on prostate-specific antigen (PSA) testing by Dutch general practitioners. *BJU Int* 112(1):26–31
38. Lent V, Baumbusch F, Weber B (2012) Criteria for errors in prostate-specific antigen diagnostics. *Urologe A* 51(11):1558–1561
39. Wirth M (2013) Personal communication. Abstracts of the 65th Congress of the German Society for Urology. September 25–28, 2013. Dresden, Germany. *Urologe A* 52(Suppl 1):10–151

VIII

Evaluating the Use of Prostate-Specific Antigen as an Instrument for Early Detection of Prostate Cancer beyond Urologists: Results of a Representative Cross-Sectional Questionnaire Study of General Practitioners and Internal Specialists

Christian Gilfrich^a Matthias May^a Kay-Patrick Braun^b Steffen Lebentrau^c
Mike Lehsnau^d Thorsten Ecke^e Kurt J.G. Schmailzl^c Salah Al-Dumaini^d
Steffen Hallmann^e Ali M. Ahmed^a Julia Maurer^a Thomas Karl^a Vittoria Braun^f
Axel Haferkamp^g Sabine Brookman-May^h Ricarda M. Bauer^h Christian G. Stief^h
Bernd Hoschkeⁱ Odilo Maurer^a Ingmar Wolffⁱ

^aUrologische Klinik, St. Elisabeth-Klinikum, Straubing, ^bPraxis für Allgemeinmedizin, Cottbus, ^cUrologische Klinik, Ruppiner Kliniken, Neuruppin, ^dUrologische Klinik, Havelland-Kliniken – Klinik Nauen, Nauen, ^eUrologische Klinik, Helios-Klinik, Bad Saarow, ^fLehrstuhl für Allgemeinmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, ^gUrologische Klinik, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, ^hUrologische Universitätsklinik, LMU, München, and ⁱUrologische Klinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus, Germany

Key Words

Prostate cancer · Early detection · Prostate-specific antigen · General practitioners · Internal specialists · Continuing education

Abstract

Objectives: The aim of this cross-sectional study was to evaluate the value of prostate-specific antigen (PSA) testing as a tool for early detection of prostate cancer (PCa) applied by general practitioners (GPs) and internal specialists (ISs) as well as to assess criteria leading to the application of PSA-based early PCa detection. **Methods:** Between May and December 2012, a questionnaire containing 16 items was sent to 600 GPs and ISs in the federal state Brandenburg and in Berlin (Germany). The independent influence of several criteria on the decision of GPs and ISs to apply PSA-based early

PCa detection was assessed by multivariate logistic regression analysis (MLRA). **Results:** 392 evaluable questionnaires were collected (return rate 65%). 81% of the physicians declared that they apply PSA testing for early PCa detection; of these, 58 and 15% would screen patients until the age of 80 and 90 years, respectively. In case of a pathological PSA level, 77% would immediately refer the patient to a urologist, while 13% would re-assess elevated PSA levels after 3–12 months. Based on MLRA, the following criteria were independently associated with a positive attitude towards PSA-based early PCa detection: specialisation (application of early detection more frequent for GPs and hospital-based ISs) (OR 3.12; $p < 0.001$), physicians who use exclusively GP or IS education (OR

C. Gilfrich and M. May equally contributed to first authorship; O. Maurer and I. Wolff equally contributed to senior authorship.

3.95; $p = 0.002$), and physicians who recommend yearly PSA assessment after the age of 50 (OR 6.85; $p < 0.001$). **Conclusions:** GPs and ISs frequently apply PSA-based early PCa detection. In doing so, 13% would initiate specific referral to a urologist in case of pathological PSA values too late. Improvement of this situation could possibly result from specific educational activities for non-urological physicians active in fields of urological core capabilities, which should be guided by joint boards of the national associations of urology and general medicine.

© 2014 S. Karger AG, Basel

Introduction

According to the German interdisciplinary Guideline for Prevention, Diagnostics and Treatment for different stages of prostate cancer (PCa), an early detection of PCa can be offered to asymptomatic men starting at the age of 40 if their life expectancy is assumed to exceed 10 years [1]. Detailed counselling of patients about potential consequences is mandatory before any method of early detection is performed. After informed consent, the early detection approach should consist of measurement of prostate-specific antigen (PSA) and digital rectal examination of the prostate [1]. An indication for a standardised multicore prostate biopsy is given when one of the following criteria is met: (a) controlled PSA ≥ 4 ng/ml, (b) a digital rectal examination suspicious for PCa or (c) a suspect rise in PSA levels [1].

The impact of a population-based PSA screening for PCa is still under debate after results of two large randomised controlled studies have been published: the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [2] and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial [3]. This has led to inconsistent recommendations in various international guidelines. The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) argues against PSA-based early PCa detection, while the American Urological Association (AUA), the European Association of Urology (EAU) and the German interdisciplinary S3 guideline recommend that men be thoroughly informed about advantages and disadvantages as well as potential consequences prior to PSA-based early PCa detection [1, 4–6].

No data are available on how guideline recommendations concerning PSA-based early PCa detection are applied in daily routine in Germany. Optimally, urologists' diagnostic approaches should be consistent with German interdisciplinary guidelines and the recently published results of the ERSPC and the PLCO trial. On the other hand, it has to be assumed that most men will initially

contact their general practitioner (GP) or internal specialist (IS) for early detection of PCa [7–10]. Evidence is lacking about the proportion of population-based PCa screening initiated by GPs and ISs. In addition, there are no data on which criteria influence early detection strategies applied by GPs and ISs [11, 12].

The aim of this cross-sectional study was to evaluate the value of PSA testing as a tool for early detection of PCa applied by GPs and ISs as well as to assess criteria leading to the application of PSA-based early PCa detection.

Materials and Methods

Questionnaire

A questionnaire containing 16 items was designed (table 1) and sent to GPs and ISs. Participants were asked about their specialist medical training, sources used for continuing education concerning PSA testing, and their personal approach to PSA testing for early detection of PCa. It was also assessed how GPs and ISs judge existing evidence for the reduction of PCa-specific mortality by early detection based on PSA testing. In addition, physicians were requested to recommend a treatment option for a 62-year-old, otherwise healthy patient with newly diagnosed low-risk PCa. Finally, GPs and ISs were asked whether they would consider the status of a clinic as a certified PCa centre as opposed to non-certified centres when admitting their PCa patients to hospital for initiation of treatment.

Workflow

The questionnaire was sent to GPs and ISs in different parts of the federal state of Brandenburg and in Berlin between May and December 2012 – a sufficient period of time after the updated German S3 guideline for early detection, diagnosis and treatment of PCa [1] as well as updated results of the two large international studies on PSA-based screening (ERSPC in March 2012 [2] and PLCO in January 2012 [3]) were published. All office-based GPs and ISs in the following districts in Brandenburg were contacted: Cottbus (54 GPs and 45 ISs), Ostprignitz-Ruppin (47 GPs and 21 ISs), Spree-Neiße (44 GPs and 21 ISs), Oder-Spree (77 GPs and 33 ISs), and Havelland (50 GPs and 28 ISs). In addition, all 133 office-based GPs affiliated with the Charité – University Hospital in Berlin were provided with a questionnaire, resulting in a total number of 533 office-based physicians. As a major part of medical training for GPs is done in internal medicine departments, the questionnaire was also sent to 67 hospital-based ISs in Neuruppin (50) and Nauen (17). Hence, a total of 600 GPs and ISs were asked to fill in the questionnaire.

As the answers were provided in an anonymised fashion, all participants could only be contacted once. All completed questionnaires received until March 1, 2013 were centrally scanned by a high-performance scanner in St. Elisabeth-Klinikum Straubing. The data were then separately tested for plausibility by two authors (A.M.A., O.M.). Data sets that were inaccurately or incompletely assessed were corrected by those two authors whenever unequivocally possible, based on the corresponding questionnaire. The study was approved by the local ethical review board (ERB approved protocol number 12381/13).

Table 1. Questionnaire comprising 16 items sent to GPs and ISs in the federal state of Brandenburg and in Berlin from May to December 2012

-
1. Which specialisation do you have, are you board-certified or do you work in a clinic?
- General practitioner (board-certified, office-based)
 - Internal specialist (board-certified or resident, office-based)
 - General practitioner (non-certified)
 - Combination of specialisations in the office-based sector
 - Internal specialist (board-certified or resident, working in hospitals)
-
2. When did you complete your specialisation?
- 0–5 years ago
 - 6–10 years ago
 - 11–20 years ago
 - 21–30 years ago
 - >30 years ago
-
3. Do you use the prostate-specific antigen (PSA) assessment as a screening instrument for detection of PCa?
- Yes
 - No
-
4. At which age would you recommend PSA assessment for an asymptomatic man without any familial predisposition?
- <40 years
 - 41–50 years
 - 51–60 years
 - 61–70 years
 - Not at all
 - I cannot answer this question
-
5. Up to which age would you recommend PSA assessment for an asymptomatic man?
- Up to 60 years
 - Up to 70 years
 - Up to 80 years
 - Up to 90 years
 - Not at all
 - I cannot answer this question
-
6. At which cut-off value do you start further actions?
- >2.5 ng/ml
 - >4 ng/ml
 - >6 ng/ml
 - PSA cut-off adjusted to patient's age
 - PSA cut-off adjusted to digital rectal examination and free PSA
 - I cannot answer this question
-
7. What is your further management after detecting an increased PSA level according to your own definition in an asymptomatic man?
- Immediate PSA monitoring after 2–4 weeks
 - Empirical antibiotic therapy, then PSA re-assessment (after 2–4 weeks)
 - PSA assessment after 3–6 months
 - PSA assessment after 7–12 months
 - Urine culture or culture of prostate expressate
 - Referral to a board-certified urologist
 - I cannot answer this question
-
8. Having decided for PSA monitoring (see question 7) and having received a non-pathological result: What would you do further on?
- Immediate PSA re-assessment after 2–4 weeks
 - PSA assessment after 3–6 months
 - PSA assessment after 7–12 months
 - Referral to a board-certified urologist
 - I cannot answer this question
-

Table 1. (continued)

-
9. Having decided for PSA monitoring (see question 7) and having received another pathological result: What would you do further on?
- Immediate PSA re-assessment after 2–4 weeks
 - Empirical antibiotic therapy, then PSA re-assessment
 - PSA assessment after 3–6 months
 - PSA assessment after 7–12 months
 - Urine culture or culture of prostate expressate
 - Referral to a board-certified urologist
 - I cannot answer this question
-
10. When having decided for an antibiotic therapy after an initially increased PSA level, which substance would you choose?
- Quinolones
 - Sulfamethoxazole-trimethoprim
 - Others
 - No administration of antibiotics
 - I cannot answer this question
-
11. Do you consider a decrease of PCa mortality by PSA-based screening possible?
- Yes, as proven by evidence
 - No, as proven by evidence
 - I cannot answer this question
 - A decrease of PCa mortality by PSA-based screening is possible, but more robust data are needed
-
12. Which of the following treatment strategies would you recommend for a 62-year-old man without any comorbidities diagnosed with a low-risk PCa (verified by biopsy)?
- Prostatectomy (open surgery)
 - Prostatectomy (laparoscopic, robot-assisted)
 - Prostatectomy (laparoscopic, extraperitoneal or intraperitoneal)
 - Modern type of percutaneous radiotherapy (e.g. IMRT)
 - Brachytherapy
 - Active surveillance including PSA monitoring and repeated biopsies
 - I cannot answer this question
-
13. Should an annual PSA assessment beginning at the age of 50 (45 for men at risk) become a diagnostic standard approach for an asymptomatic man?
- Yes
 - No
 - I cannot answer this question
 - At first, yes, but further re-assessment intervals should be adjusted to PSA levels
-
14. What kind of sources for knowledge acquisition do you use concerning the indication for PSA-based screening?
- Study of literature/guidelines
 - GP/IS training (conventions, meetings, round tables)
 - Urological training (e.g. in certified PCa centres)
 - Personal contact with urologists
 - Numerous of given options
 - None of given options
-
15. Do you consider that the aptitude of a clinic as a certified PCa centre goes along with a higher quality of treatment?
- Yes
 - No, on the contrary
 - I cannot answer this question
 - No, not automatically, but treatment outcome reporting is more transparent
-
16. Would you recommend your patients being treated in a PCa centre, rather than in a clinic without certification?
- Yes
 - No, on the contrary
 - Recommendation irrespective of status as PCa centre, status and regional reputation of the clinic in question and of its performance are more important
-

Statistical Analysis

The results of nominal scaled items were analysed descriptively. The primary objective and distinguishing feature was the reply to question 1.3: 'Do GPs or ISs use PSA testing as an instrument for early detection of PCa?' (table 1). Bivariate correlations were calculated between item 1.3 and diverse other items (see below) which had been dichotomised before. The Kendall (τ) correlation coefficient constitutes a dimensionless number with a range between -1 and 1 . Taking into account the orientation of the correlating items, τ shows a negative ($\tau < 0$) or a positive ($\tau > 0$) correlation, respectively. Moreover, different distributions of dichotomised response options of selected items on the two options of item 1.3 were tested by using Fisher's exact test.

Finally, a multivariate logistic regression analysis (MLRA) was created to test the independent impact of different criteria on the decision of GPs and ISs to use PSA as an instrument for early detection (item 1.3 serving as dependent variable). Different response options of the items, which were included into the MLRA, were combined as far as it made sense with regard to contents and if they showed a reasonable percentage allocated to item 1.3. Thus, it was possible to include independent items regularly dichotomised to the MLRA. The quality of adaption of the MLRA was checked by the likelihood function. In contrast, the coefficient of determination R^2 by Nagelkerke shows the proportion of the variance which is explained by logistic regression (ideal: $R^2 = 1$, consistent with 100%). In other words, the coefficient of determination acts as a surrogate how fit the MLRA is. When generating the MLRA, a $R^2 \geq 0.35$ was requested. The impact of different independent variables on the dependent variable is shown by the OR including a 95% confidence interval. The internal validity of the single variables (indicator items) in the MLRA was analysed by using the bootstrap technique (based on 1,000 random samples). The detected difference of the final coefficient of regression was calculated as slope index (reduction index) and represents the extent of overestimation. In general, the slope index varied from 0 to 1, while a slope index of 1 excludes an overestimation.

Data analysis was performed using SPSS 20 (IBM Corporation 2011). All p values mentioned in this article are two-sided. The significance level was considered statistically significant for all tests if p was ≤ 0.05 .

Results

In total, 65.3% (392/600) of questionnaires were returned. Return rates differed between the three groups of physicians. GPs, office-based ISs and ISs working in hospitals responded in 73% (282/385), 53% (78/148) and 48% (32/67), respectively.

Descriptive statistics are shown in table 2. All items are linked with the corresponding questions of the questionnaire (table 1). PSA testing for early detection of PCa is applied by 81% of physicians. Among physicians who specified an age limit at which they stop PSA-based early PCa detection, 58.3 and 15% stop PSA measurements at a patient age of 80 and 90 years, respectively. In total, 331

defined a given cut-off level for PSA testing. Of those, 49.5% mentioned a cut-off level of 4 ng/ml, which is consistent with the German S3 guideline; 17.2% preferred age-adjusted cut-off levels.

In case of a pathological PSA level, 76.6% of the colleagues would decide to immediately refer the patient to a board-certified urologist, while 12.5% answering this question stated that they would re-assess PSA levels after an interval of 3–12 months themselves. In case of a normal control after an initially pathological PSA level, 39.4% of the colleagues answering this topic would perform another PSA test after 7–12 months, while 37.4% would nevertheless refer the patient to a board-certified urologist.

21.9% of those physicians taking a definite position on this topic are convinced that reduction of PCa mortality cannot be achieved by PSA-based early PCa detection. In contrast, 35.5% of the colleagues would favour an explicit guideline recommendation of yearly PSA testing starting at the age of 50 (45 for men at risk). 28.3% of the colleagues stated that their knowledge concerning PSA-based early PCa detection was exclusively generated by continuing GP or IS education. The aptitude of a department as a certified PCa centre is appreciated by almost all colleagues. It represents the main quality criterion for treatment recommendation and referral for 45.7% of physicians.

Table 3 shows the impact of answers for selected indicator items in dichotomised categories on the willingness of physicians to apply PSA-based early PCa detection. The following groups are most experienced in PSA-based early PCa detection: GPs and ISs working in hospitals, physicians who completed their medical training more than 10 years ago, physicians considering a reduction in PCa mortality by PSA-based early PCa detection possible or proven by evidence, physicians who recommend prostatectomy or percutaneous radiotherapy for low-risk PCa, physicians favouring yearly PSA testing starting at the age of 50, and physicians stating that their knowledge concerning PSA-based early PCa detection was exclusively generated by continuing GP or IS education.

The selected dichotomised indicator items were finally included into a MLRA whose coefficient of determination was required to exceed 35% (Nagelkerke $R^2 = 0.39$). The following criteria had the highest independent impact on the positive attitude of colleagues outside the urological field towards PSA-based early PCa detection: specialisation, physicians who use exclusively GP or IS education, and physicians who recommend yearly PSA assessment after the age of 50 (table 4). MLRA revealed a high internal validity (slope indices 0.93–0.98).

Table 2. Experience of participating physicians (n = 392) in PSA-based early PCa detection as a function of their specialisation and answers on different indicator questions (items)

Items/indicator questions	All participating physicians (n = 392; 100%)	Physicians with PSA-based early detection experience (n = 317; 80.9%)	Physicians without PSA-based early detection experience (n = 75; 19.1%)
Specialisation (item 1)			
GP (board-certified)	255 (65.1%)	219 (69.1%)	36 (48.0%)
IS (office-based)	78 (19.9%)	58 (18.3%)	20 (26.7%)
GP (non-certified)	27 (6.9%)	13 (4.1%)	14 (18.7%)
IS (working in hospitals)	32 (8.2%)	27 (8.5%)	5 (6.7%)
Time since specialisation (item 2)			
≤5 years	50 (12.8%)	35 (11.0%)	15 (20.0%)
6–10 years	63 (16.1%)	48 (15.1%)	15 (20.0%)
11–20 years	93 (23.7%)	81 (25.6%)	12 (16.0%)
21–30 years	120 (30.6%)	94 (29.7%)	26 (34.7%)
>30 years	66 (16.8%)	59 (18.6%)	7 (9.3%)
Age of starting PSA-based early detection (item 4)			
≤40 years	7 (1.8%)	7 (2.2%)	0
41–50 years	139 (35.5%)	120 (37.9%)	19 (25.3%)
51–60 years	159 (40.6%)	146 (46.1%)	13 (17.3%)
61–70 years	24 (6.1%)	21 (6.6%)	3 (4.0%)
No early detection at all or no answer	63 (16.1%)	23 (7.3%)	40 (53.3%)
Age of stopping PSA-based early detection (item 5)			
Until the age of 60	7 (1.8%)	4 (1.3%)	3 (4.0%)
Until the age of 70	75 (19.1%)	64 (20.2%)	11 (14.7%)
Until the age of 80	179 (45.7%)	167 (52.7%)	12 (16.0%)
Until the age of 90	46 (11.7%)	43 (13.6%)	3 (4.0%)
No early detection at all or no answer	85 (21.6%)	39 (12.3%)	46 (61.3%)
PSA cut-off (item 6)			
>2.5 ng/ml	31 (7.9%)	25 (7.9%)	6 (8.0%)
>4 ng/ml	164 (41.8%)	149 (47.0%)	15 (20.0%)
>6 ng/ml	13 (3.3%)	12 (3.8%)	1 (1.3%)
Age-adjusted PSA cut-off	57 (14.5%)	52 (16.4%)	5 (6.7%)
DRE and free PSA adjusted cut-off	66 (16.8%)	50 (15.8%)	16 (21.3%)
No answer	61 (15.6%)	29 (9.1%)	32 (42.7%)
Management of pathological PSA (item 7)			
PSA monitoring after 2–4 weeks	27 (6.9%)	24 (7.6%)	3 (4.0%)
Antibiotics, then PSA re-assessment	9 (2.3%)	9 (2.8%)	0
PSA monitoring after 3–6 months	42 (10.7%)	31 (9.8%)	11 (14.7%)
PSA monitoring after 7–12 months	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)
Urine culture	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.3%)
Referral to a board-certified urologist	269 (68.6%)	219 (69.1%)	50 (66.7%)
No answer	41 (10.5%)	32 (10.1%)	9 (12.0%)
PSA re-assessment normal (item 8)			
PSA re-assessment after 2–4 weeks	4 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (1.3%)
PSA re-assessment after 3–6 months	53 (13.5%)	46 (14.5%)	7 (9.3%)
PSA re-assessment after 7–12 months	97 (24.7%)	82 (25.9%)	15 (20.0%)
Referral to a board-certified urologist	92 (23.5%)	74 (23.3%)	18 (24.0%)
No answer	146 (37.2%)	112 (35.3%)	34 (45.3%)
PSA re-assessment pathological (item 9)			
PSA re-assessment after 2–4 weeks	0	0	0
Antibiotics, then PSA re-assessment	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
PSA re-assessment after 3–6 months	4 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (1.3%)
PSA re-assessment after 7–12 months	1 (0.3%)	0	1 (1.3%)
Urine culture	1 (0.3%)	0	1 (1.3%)
Referral to a board-certified urologist	255 (65.1%)	209 (65.9%)	46 (61.3%)
No answer	129 (32.9%)	103 (32.5%)	26 (34.7%)

Table 2. (continued)

Items/indicator questions	All participating physicians (n = 392; 100%)	Physicians with PSA-based early detection experience (n = 317; 80.9%)	Physicians without PSA-based early detection experience (n = 75; 19.1%)
Which antibiotics (item 10)			
Quinolones	72 (18.4%)	58 (18.3%)	14 (18.7%)
Sulfamethoxazole-trimethoprim	13 (3.3%)	8 (2.5%)	5 (6.7%)
Others	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0
No antibiotics	168 (42.9%)	143 (45.1%)	25 (33.3%)
No answer	134 (34.2%)	103 (32.5%)	31 (41.3%)
PCa mortality reduction by PSA-based early detection (item 11)			
Yes (evidence proof)	47 (12.0%)	43 (13.6%)	4 (5.3%)
Possible (more robust data needed)	178 (45.4%)	160 (50.5%)	18 (24.0%)
No (evidence proof)	63 (16.1%)	31 (9.8%)	32 (42.7%)
No answer	104 (26.5%)	83 (26.2%)	21 (28.0%)
Therapy recommendations for a 62-year-old man with low-risk PCa (item 12)			
Prostatectomy (open surgery)	12 (3.1%)	10 (3.2%)	2 (2.7%)
Prostatectomy (robot-assisted)	42 (10.7%)	40 (12.6%)	2 (2.7%)
Prostatectomy (laparoscopic)	29 (7.4%)	27 (8.5%)	2 (2.7%)
Percutaneous radiotherapy	32 (8.2%)	28 (8.8%)	4 (5.3%)
Brachytherapy	6 (1.5%)	3 (0.9%)	3 (4.0%)
Active surveillance	66 (16.8%)	43 (13.6%)	23 (30.7%)
No answer	205 (52.3%)	166 (52.4%)	39 (52.0%)
Annual PSA test beginning at the age of 50 (45 for men at risk) (item 13)			
Yes	126 (32.1%)	119 (37.5%)	7 (9.3%)
Yes, interval adjusted to PSA levels	152 (38.8%)	135 (42.6%)	17 (22.7%)
No	77 (19.6%)	41 (12.9%)	36 (48.0%)
No answer	37 (9.4%)	22 (6.9%)	15 (20.0%)
Knowledge acquisition on PSA-based early detection (item 14)			
Literature/guidelines	19 (4.8%)	14 (4.4%)	5 (6.7%)
GP/IS training	111 (28.3%)	103 (32.5%)	8 (10.7%)
Urological training	9 (2.3%)	2 (0.6%)	7 (9.3%)
Personal contact with urologists	40 (10.2%)	18 (5.7%)	22 (29.3%)
Numerous options	195 (49.7%)	167 (52.7%)	28 (37.3%)
None of options mentioned	18 (4.6%)	13 (4.1%)	5 (6.7%)
Consequences of a certification as PCa centre (item 15)			
Better quality of therapy	151 (38.5%)	123 (38.8%)	28 (37.3%)
Poorer quality of treatment	7 (1.8%)	7 (2.2%)	0
Treatment outcome more transparent	184 (46.9%)	151 (47.6%)	33 (44.0%)
No answer	50 (12.8%)	36 (11.4%)	14 (18.7%)
Recommendation of treatment in a PCa centre (item 16)			
Yes	179 (45.7%)	142 (44.8%)	37 (49.3%)
No, on the contrary	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Recommendation irrespective of status as PCa centre	211 (53.8%)	173 (54.6%)	38 (50.7%)

DRE = Digital rectal examination.

Discussion

PSA-based early PCa detection is still under debate. The effectiveness of population-based PSA screening for PCa could not be finally proven by the two large screening studies, the ERSPC [2] and the PLCO trial [3], despite their different results. In the ERSPC, PCa-specific mortality was

found to be reduced by 21% in the PSA-based early PCa detection group as compared to the control group after a mean follow-up of 11 years [2]. This translates into a reduction of individual cancer-specific risk of mortality of about 3% without PSA-based early PCa detection to 2.4% with PSA-based early PCa detection. In conclusion, the results of this study suggest that 1,055 men have to par-

Table 3. Distribution of dichotomised response possibilities of selected items on the two options of item 1.3

Dichotomised questions/indicator questions	Physicians with PSA-based early detection experience (n = 317; 80.9%) (reference: item 3)	Physicians without PSA-based early detection experience (n = 75; 19.1%) (reference: item 3)	Difference (U), correlation (K)
Specialisation (item 1)			
GP (non-certified) or IS (office-based)	71 (67.6%)	34 (32.4%)	U: p < 0.001
GP (board-certified) or IS (working in hospitals)	246 (85.7%)	41 (14.3%)	K: $\tau = 0.204$ (p < 0.001)
Time since specialisation (item 2)			
≤10 years	83 (73.4%)	30 (26.6%)	U: p = 0.023
≥11 years	234 (83.9%)	45 (16.1%)	K: $\tau = 0.120$ (p = 0.017)
PCa mortality reduction by PSA-based early detection (item 11)			
No or no answer	114 (68.3%)	53 (31.7%)	U: p < 0.001
Yes or possible	203 (90.2%)	22 (9.8%)	K: $\tau = 0.276$ (p < 0.001)
Therapy recommendations for a 62-year-old man with low-risk PCa (item 12)			
Brachytherapy, active surveillance, no answer	212 (76.5%)	65 (23.5%)	U: p = 0.001
Prostatectomy or percutaneous radiotherapy	105 (91.3%)	10 (8.7%)	K: $\tau = 0.171$ (p < 0.001)
Annual PSA test beginning at the age of 50 (45 in men at risk) (item 13)			
No or no answer	63 (55.3%)	51 (44.7%)	U: p < 0.001
Yes or interval adjusted to PSA levels	254 (91.4%)	24 (8.6%)	K: $\tau = 0.417$ (p < 0.001)
Knowledge acquisition on PSA-based early detection (item 14)			
Every other option	214 (76.2%)	67 (23.8%)	U: p < 0.001
Only GP/IS training	103 (92.8%)	8 (7.2%)	K: $\tau = 0.191$ (p < 0.001)

Selection of items and way of dichotomisation was carried out by using reasonable combinations according to the results of table 1. The extent of difference was tested by using Fisher's exact test, the evaluation of concordance was tested by using the Kendall (τ) correlation coefficient.

Table 4. MLRA created to test the independent impact of different dichotomised indicator questions on the willingness of GPs and ISs to apply PSA-based early PCa detection

Dichotomised items/indicator questions	OR (95% CI)	p	Slope index
Specialisation (item 1)			
GP (board-certified) or IS (working in hospitals) (reference: other options)	3.12 (1.66–5.89)	<0.001	0.97
Time since specialisation (item 2)			
≥11 years (reference: ≤10 years)	1.86 (0.99–3.49)	0.055	0.95
PCa mortality reduction by PSA-based early detection (item 11)			
Yes or possible (reference: other options)	2.03 (1.07–3.88)	0.031	0.98
Therapy recommendations for a 62-year-old man with low-risk PCa (item 12)			
Prostatectomy or percutaneous radiotherapy (reference: other options)	3.43 (1.51–7.81)	0.003	0.93
Annual PSA test beginning at the age of 50 (45 in men at risk) (item 13)			
Yes or interval adjusted to PSA levels (reference: other options)	6.85 (3.61–12.98)	<0.001	0.96
Knowledge acquisition on PSA-based early detection (item 14)			
Only GP/IS training (reference: other options)	3.95 (1.67–9.33)	0.002	0.94

A coefficient of determination exceeding 35% was required for inclusion of an indicator question into the MLRA. CI = Confidence interval; OR = odds ratio.

icipate in PSA-based early PCa detection and 37 men have to undergo therapy in order to save one man's life from PCa within the follow-up period [2]. In another statistical analysis of this study accounting for contamination of the control group by PSA testing of men in this group not indicated by the study protocol, a decrease in PCa mortality

of 29% could be shown for PSA-based early PCa detection [2]. These positive results were even outperformed by the 'Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial', in which PCa mortality could be reduced by 44% as compared to the control arm (1 life saved within 12 men who underwent therapy of 293 men screened)

[13]. Contamination by PSA testing within the control group was one major limitation of the PLCO trial. Therefore, reduction in PCa mortality by PSA-based early PCa detection could not be demonstrated and cannot be expected even after prolongation of the follow-up period [3].

Representative data for the use of PSA-based early PCa detection in Germany are lacking in the urological community as well as in the non-urological field. While urologists are expected to act consistently with the German S3 guideline and findings of the recent literature in order to ensure their expertise [1–6], this cannot be deduced for GPs and ISs by implication. On the other hand, international studies show that PSA-based early PCa detection is widely used by GPs and ISs [7–10, 14–20]. Furthermore, there is no scientific evidence on which consequences are drawn by GPs and ISs based upon given PSA levels in combination with clinical findings. Available study data on this topic illustrate the heterogeneous role of GPs in population-based PSA screening for PCa in various countries [7–10, 14–20]. A recently published study by van der Meer et al. [21], exploring the impact of ERSPC results on the implementation of population-based PCa screening by GPs in daily routine, clearly showed the consequences in the region of Rotterdam: (a) after publication of the ERSPC data, fewer PSA tests were performed by GPs in men ≥ 60 years of age; (b) PSA levels of 4–10 ng/ml were controlled significantly less frequently; (c) significantly fewer patients with a PSA level > 4 ng/ml were referred to a board-certified urologist. This possible development mentioned in (b) and (c) is not only questionable in terms of necessary professional prudence, but may also have legal consequences as this can be declared as medical malpractice by committees of valuation experts of the medical associations in Germany [22].

The results of our study constitute the first available data on how GPs and ISs use PSA testing as an instrument for early detection of PCa in Germany. It is shown that PSA-based early PCa detection is performed by four out of five colleagues outside the urological field. Approximately three out of four physicians applying PSA-based early PCa detection would immediately refer patients with a pathological PSA level to a board-certified urologist. In contrast, 13% would re-assess the PSA level after 3–12 months themselves, which may be considered as arguable referring to the study mentioned above [22]. Almost two thirds of physicians involved in our study (62%) consider a decrease in PCa mortality by PSA-based early PCa detection possible, but claim more reliable evidence, which might be achieved by further studies. The following criteria were independently associated with a positive attitude of non-urological

physicians towards PSA-based early PCa detection: specialisation (application of early detection more frequent for GPs and ISs working in hospitals) (OR 3.12; $p < 0.001$), physicians who use exclusively GP or IS education (OR 3.95; $p = 0.002$), and physicians who recommend yearly PSA assessment after the age of 50 (OR 6.85; $p < 0.001$).

When interpreting the results of our study, seven limitations have to be considered: (1) Although evaluable questionnaires reached a sufficient number to ensure a robust statistical analysis, the return rate was only 65%. It seems possible that physicians with a thorough knowledge of the topic and highly interested in PSA-based early PCa detection were more motivated to complete the questionnaire. This may have resulted in limited representativeness. (2) GPs and ISs were contacted solely in the federal state of Brandenburg and in Berlin, but this should only minimally influence the translation of the study results for other areas of Germany. However, GPs and ISs might have a different approach to PSA-based early PCa detection in other countries with various health care systems, so that our results may only cautiously be extrapolated under these conditions. (3) Furthermore, it has to be considered that the data presented here resulted from a survey as opposed to exact data acquisition of PSA testing in clinical routine. It remains unclear how many patients are screened by GPs and ISs in reality. (4) It was not differentiated whether GPs and ISs perform real population-based screening or a rather opportunistic PSA-based early PCa detection. (5) No conclusions could be extracted from our study neither concerning the type of counselling about advantages and disadvantages of PSA-based early PCa detection prior to PSA testing nor what kind of information sheets or similar material is used by GPs [23–25]. (6) Moreover, based on our study, we do not know how frequently GPs and ISs combine PSA testing with digital rectal examination as required by the German interdisciplinary S3 guideline for early detection of PCa [1]. (7) Finally, only 39% of variances that motivated GPs and ISs working in hospitals to apply PSA-based early PCa detection could be illustrated to our MLRA. This implicates that there must be a number of factors on top of those considered in our model that influence decision-making by GPs and ISs concerning PSA-based early PCa detection. Despite these limitations, we believe that the results of this first German study analysing the application of PSA testing as a tool for early detection of PCa may shed some light on which knowledge and which motivation guide GPs and ISs in using it.

In summary, about four out of five colleagues in the field of general and internal medicine perform early detection of PCa by assessment of PSA levels. More than

three out of four physicians would refer patients with pathological PSA levels immediately to a board-certified urologist for further diagnostics. Approximately 13% of colleagues outside the urological field may wait too long before re-evaluating increased PSA levels. The following criteria were independently associated with a positive attitude of non-urological physicians towards PSA-based early PCa detection: specialisation (application of early detection more frequent for GPs and ISs working in hospitals), physicians who exclusively use GP or IS education, and physicians who recommend yearly PSA assessment after the age of 50. Specific educational activities for

non-urological physicians active in fields of urological core capabilities should be guided by joint boards of the national associations of urology and general medicine.

Disclosure Statement

None of the authors has to declare any conflict of interest. All authors read and approved the manuscript. Sabine Brookman-May is employed as a medical scientist by Janssen-Cilag, but this fact does not interact with this study. The corresponding author (Matthias May) had complete access to all source data analysed in this study and is fully responsible for data analysis.

References

- Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0, 1. Aktualisierung 09.2011.
- 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, Määttänen 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;366:981–990.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–132.
- Screening for Prostate Cancer, Topic Page. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>.
- <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
- Williams N, Hughes LJ, Turner EL, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Martin RM, Metcalfe C: Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross-sectional study in six English cities. *BJU Int* 2011;108:1402–1408.
- Tasian GE, Cooperberg MR, Potter MB, Cowan JE, Greene KL, Carroll PR, Chan JM: PSA screening: determinants of primary-care physician practice patterns. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:189–194.
- Volk RJ, Linder SK, Kallen MA, Galliher JM, Spano MS, Mullen PD, Spann SJ: Primary care physicians' use of an informed decision-making process for prostate cancer screening. *Ann Fam Med* 2013;11:67–74.
- Hayat Roshanai A, Nordin K, Berglund G: Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncol* 2013;52:1602–1608.
- Braun KP, May M, Grassmel Y, Führer S, Hoschke B, Braun V: The general practitioner's part in the initiation of diagnostic procedures in prostate cancer. *Aktuelle Urol* 2008;39:141–146.
- Braun KP, Brookman-Amisshah S, May M, Grassmel Y, Hoschke B, Braun V: The assessment of pathological PSA values by the general practitioner – observation or intervention? *Aktuelle Urol* 2009;40:171–174.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–732.
- Durham J, Low M, McLeod D: Screening for prostate cancer: a survey of New Zealand general practitioners. *N Z Med J* 2003;116:U476.
- Little B, Ho KJ, Gormley G, Young M: PSA testing in general practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:154–158.
- Melia J, Moss S, Johns L; Contributors in the participating laboratories: Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU Int* 2004;94:51–56.
- Jønler M, Eddy B, Poulsen J: Prostate-specific antigen testing in general practice: a survey among 325 general practitioners in Denmark. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:214–218.
- Brett J, Watson E, Hewitson P, Bukach C, Edwards A, Elwyn G, Austoker J: PSA testing for prostate cancer: an online survey of the views and reported practice of General Practitioners in the UK. *BMC Fam Pract* 2005;6:24.
- Rochester MA, Donaldson PJ, McLoughlin J: Perception of abnormal serum prostate-specific antigen (PSA) test results amongst family practitioners. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:398–402.
- D'Ambrosio GG, Campo S, Cancian M, Pechioli S, Mazzaglia G: Opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: 6 years of monitoring from the Italian general practice database. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:413–416.
- van der Meer S, Kollen BJ, Hirdes WH, Steffens MG, Hoekstra-Weebers JE, Nijman RM, Blanker MH: Impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) on prostate-specific antigen (PSA) testing by Dutch general practitioners. *BJU Int* 2013;112:26–31.
- Lent V, Baumbusch F, Weber B: Criteria for errors in prostate-specific antigen diagnostics. *Urologe A* 2012;51:1558–1561.
- Nicolaiew N, Ploussard G, Chun FKH, Xylinas E, Allory Y, Salomon L, de la Taille A: Prediction of the risk of harboring prostate cancer by a prebiopsy nomogram based on extended biopsy protocol. *Urol Int* 2013;90:306–311.
- Okihara K, Mikami K, Kamoi K, Kitamura K, Kawachi A, Miki T: Assessment of screeners' knowledge on prostate cancer: results of a questionnaire using the fact sheet. *Urol Int* 2013;91:49–54.
- Torky M, Mosharafa A, Emran A, Kamal A, Abdelhamid M: Antimicrobial therapy for asymptomatic patients with elevated prostate-specific antigen: can the change in prostate-specific antigen reliably guide prostate biopsy decisions? *Urol Int* 2011;87:416–419.

