

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

Wirksamkeit der antibiotischen Beschichtung des artifiziellen Harnröhrensphinkters AMS800:
Ergebnisse einer multizentrischen Kohortenstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dominik Kronlachner
aus Salzburg

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann

1. Gutachterin:

2. Gutachterin:

Tag der Promotion: 13.07.2023

Ich widme diese Arbeit meinem Vater, einem einzigartigen Menschen voller Lebensfreude, endloser Hilfsbereitschaft und mit dem Herz am rechten Fleck. Seine liebevolle Erinnerung wird für immer weiterleben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Männliche Belastungsharninkontinenz	12
1.2 Konservative Therapie.....	15
1.3 Operative Therapie	16
1.3.1 Bulking agents	17
1.3.2 Schlingenverfahren.....	18
1.3.2.1 Fixierte Schlingen	18
1.3.2.2 Adjustierbare Schlingen.....	21
1.3.3 Kompressive Verfahren	22
1.3.3.1 ProAct®	22
1.3.3.2 Artificieller Harnröhrensphinkter	23
AMS800.....	23
<i>Technische Details</i>	<i>23</i>
<i>Aktivierung und Deaktivierung.....</i>	<i>26</i>
<i>Komplikationen</i>	<i>27</i>
<i>InhibiZone®</i>	<i>30</i>
ZSI 375®	30
VICTO® und VCTO+®	31
1.4 Stammzelltherapie	32
2 Ziel der Arbeit	32
3 Ethikvotum.....	33
4 Patienten und Methoden	33
4.1 Primäre Hypothese und Endpunkt	35
4.2 Sekundäre Hypothese und Endpunkt.....	35
4.3 Statistische Analyse	35
5 Ergebnisse.....	36

5.1	Baseline	36
5.2	Univariate Analyse.....	37
5.3	Multivariate Analyse	41
5.4	Follow-Up.....	42
5.5	Perioperative Antibiose.....	42
5.6	Geschätztes infektionsfreies Überleben.....	42
5.7	Subgruppenanalyse.....	43
5.7.1	AMS800 mit Einzelmanschette.....	43
5.7.1.1	Univariate Analyse.....	44
5.7.1.2	Multivariate Analyse	48
5.7.1.3	Follow up	48
5.7.1.4	Perioperative Antibiose.....	48
5.7.2	AMS800 mit Doppelmanschette.....	48
5.7.2.1	Univariate Analyse.....	49
5.7.2.2	Multivariate Analyse	52
5.7.2.3	Follow up	53
5.7.2.4	Perioperative Antibiose.....	53
6	Diskussion.....	53
6.1	Limitierungen	59
6.2	Konklusion	59
7	Zusammenfassung.....	60
8	Summary.....	61
9	Literaturverzeichnis	63
10	Danksagung	72
11	Tabellarischer Lebenslauf.....	73

Abkürzungsverzeichnis

AMS	American Medical Systems
AMS800 IZ	AMS800 mit InhibiZone®-Beschichtung
AMS800 nIZ	AMS800 ohne InhibiZone®-Beschichtung
AUS	Artificial Urinary Sphincter
BMI	Body-Maß-Index
DC	Double Cuff
DNA	Desoxyribonukleotid-Säure
IZ	InhibiZone®
MS	Male Slings
nIZ	non InhibiZone®
OP	Operation
PPI	Postprostatektomie Inkontinenz
S. aureus	Staphylokokkus aureus
S. epidermidis	Staphylokokkus epidermidis
SC	Single Cuff
SD	Standardabweichung
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
ZSI	Zephyr Surgical Implants

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie des männlichen Beckens mit Fokussierung auf die prostatistische Harnröhre und anliegender Strukturen. ¹⁵	14
Abbildung 2 Hilfsmittel für Harninkontinenz: A Einlagen; B Kondumurale; C peniles Kompressionssystem. ³⁸	16
Abbildung 3 Anterior-posteriore Ansicht auf den Bulbus urethrae aus der Sicht des Chirurgen. Hier ist der Bulbus spongiosus mit positionierter AdVance® Schlinge zu sehen. Die gestrichelte Linie zeigt die transversale Faltlinie des Netzes, sobald die Schlinge gespannt wird. ⁴⁷	19
Abbildung 4 Sagittale Ansicht auf die Urethra und Harnblase nachdem die AdVance® Schlinge gespannt wurde, welches die Repositionierung der bulbären Urethra bedingt. Das Netz der Schlinge faltet sich durch die Spannung und unterstützt die distale membranöse Urethra (gestrichelter, gelber Kreis). Das wiederum führt zu einer verlängerten Koadaptationszone der membranösen Urethra (Sphinkter) und zu einer Verlängerung der funktionellen Urethralänge (roter Pfeil). Der schwarze Pfeil zeigt die Zugrichtung der gespannten Schlinge an. ⁴⁹	20
Abbildung 5 Sagittale Ansicht auf die bulbäre Urethra mit positionierter, ungespannter AdVance® Schlinge. Die kurze blaue Koaptationszone (roter Pfeil) entspricht der membranösen Urethra (Sphinkter). Der schwarze Pfeil gibt die Zugrichtung beim Spannen der Schlinge vor. ⁴⁹	20
Abbildung 6 Darstellung des ATOMS® Systems A ATOMS besteht aus einem Silikonkissen, zwei Befestigungsarmen sowie einem Titanport; B ATOMS in situ: das Silikonkissen ist unterhalb der bulbären Urethra positioniert, und der Titanport liegt im Skrotalfach. ⁵¹	22
Abbildung 7 A ProAct® System mit unterschiedlicher Füllmenge der Silikonballone; B Darstellung der Technik zum postoperativen Befüllen über den Titanport. ⁵⁴	23
Abbildung 8 AMS800 mit druckregulierendem Ballon (oben links), Manschette (oben rechts) und Kontrollpumpe (unten). ⁵⁹	25
Abbildung 9 Schematische Darstellung der Komponenten des AMS800 in situ. ⁵⁹	25
Abbildung 10 Funktionsweise des AMS800. ⁶²	26
Abbildung 11 Harnröhrenatrophie; der Pfeil zeigt einen Kalibersprung der Harnröhre in dem Bereich, wo zuvor die Manschette des AUS positioniert war. Die gestrichelte Linie zeigt den Verlauf der Kapsel. ⁷¹	28

Abbildung 12 a Urethroskopie, bei der im oberen Bildanteil (10-14 Uhr) die Manschette eines AMS800 in die Harnröhre arrodirt ist; b Darstellung des Blasenkatheters, welcher aufgrund einer Harnröhrenarrosion sichtbar wird. ⁷²	29
Abbildung 13 ZSI 375®; links die Pumpe, rechts die Manschette. ⁹⁰	31
Abbildung 14 VICTO+® mit einem druckregulierenden Ballon, einem Stressballon, der Manschette sowie der Pumpe mit integriertem Port. ⁹¹	32
Abbildung 15 Anzahl der Patienten mit einem AMS800 im Vergleich zwischen IZ- und nIZ- Gruppe sowie SC und DC Verteilung	36
Abbildung 16 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ	38
Abbildung 17 Geschätztes infektionsfreies Implantatüberleben nach Kaplan Meier.....	43
Abbildung 18 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 SC im Vergleich zwischen IZ- und nIZ- Gruppe	45
Abbildung 19 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ DC	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baselinecharakteristika im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ.....	37
Tabelle 2 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ.....	37
Tabelle 3 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der Gesamtkohorte	38
Tabelle 4 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der Gesamtkohorte	39
Tabelle 5 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der Gesamtkohorte	40
Tabelle 6 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Explantation in der Gesamtkohorte	40
Tabelle 7 Unabhängige Risikofaktoren für eine Infektion oder Explantation des AMS800	41
Tabelle 8 Baseline Charakteristika von Patienten mit einem AMS800 SC im Vergleich zwischen IZ und nIZ-Gruppe.....	43
Tabelle 9 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ in der SC Kohorte.....	44
Tabelle 10 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der SC Kohorte	45
Tabelle 11 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der SC Kohorte.....	46
Tabelle 12 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der SC Kohorte	46
Tabelle 13 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Explantation in der SC-Kohorte.....	47
Tabelle 14 Baseline Charakteristika bei Patienten mit einem AMS800 DC im Vergleich zwischen IZ- und nIZ-Gruppe.....	48
Tabelle 15 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ in der DC Kohorte.....	49
Tabelle 16 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der DC Kohorte.....	50

Tabelle 17 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der DC Kohorte.....	51
Tabelle 18 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der DC Kohorte.....	51
Tabelle 19 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für eine Explantation in der DC Kohorte.....	52

1 Einleitung

Die Harninkontinenz ist definiert als unwillkürlicher Urinverlust.¹ Sie beschreibt den Kontrollverlust über die Harnspeicherung, sodass Betroffene nicht mehr in der Lage sind, den Urinabgang willentlich zu kontrollieren. Die Prävalenz beträgt bei Männern zwischen 1 – 39 % und bei Frauen 5 – 72 %², wobei eine kontinuierliche Zunahme aufgrund der Korrelation von Harninkontinenz und Alter in beiden Geschlechtern in Anbetracht der alternden Gesellschaft weltweit erwartet wird.³ Die Auswirkungen der Harninkontinenz auf die betroffenen Personen sind substantiell und reichen von Stigmatisierung bis zur signifikanten Einschränkung der Lebensqualität.² Zudem hat die Harninkontinenz einen erheblichen Einfluss sowohl auf die mentale als auch auf die physische Gesundheit.^{2,4}

Hinzu kommt die damit verbundene ökonomische Belastung. Allein die geschätzten direkten und indirekten Krankheitskosten für Dranginkontinenz lagen in 2005 in Kanada und fünf europäischen Ländern bei € 7.0 Billionen.⁵ Eine andere Studie schätzte die alleinigen indirekten Kosten der Harninkontinenz in 2007 in den USA auf \$ 66 Billionen. Die Kosten für Inkontinenzvorlagen und Aufnahme in Pflegeheimen trugen hierbei im Wesentlichen für die Kosten der Dranginkontinenz bei.⁵

Die Harninkontinenz wird prinzipiell in die Drang- und Belastungsharninkontinenz unterteilt, wobei Mischformen hiervon auftreten könnten.⁶ Als Sonderform hierzu ist die Überlaufinkontinenz beschrieben, welcher ursächlich meist eine infravesikale Obstruktion zugrunde liegt.

Die Genese der Harninkontinenz ist multifaktoriell und differiert abhängig von der Inkontinenzform sowie dem Geschlecht.⁶

Die häufigste Harninkontinenzform der Frau ist die Belastungsharninkontinenz.^{4,7,8} Sie ist definiert als unwillkürlicher Urinabgang bei körperlicher Anstrengung, Nießen oder Husten.¹ Die höchste Inzidenz der Belastungsharninkontinenz der Frau liegt in der 50. Lebensdekade.^{4,7,8}

Es wird vermutet, dass zwei wesentliche Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung einer Belastungsharninkontinenz der Frau spielen. Zum einen eine vermehrte Mobilisierbarkeit der Urethra, welche durch ein geschwächtes Bindegewebe und Reduktion der muskulären Strukturen des Beckenbodens bedingt ist.⁴ Dadurch verliert die Harnröhre an Stabilität, wobei die Funktion der Schließmuskulatur nicht mehr ausreichend ist. Zum anderen eine Schwäche des Harnröhrensphinkters selbst, verursacht durch Trauma, wiederholte urogynäkologische Operationen, neurologische Erkrankungen, steigendes Alter oder Erkrankungen, die zu einer Muskelatrophie führen.⁴

Die Dranginkontinenz hingegen ist definiert als ein plötzlich, ohne Vorwarnung einsetzender imperativer Harndrang, der nur erschwert aufgeschoben werden kann und als Folge mit einem Urinverlust einhergeht.⁹

Die Inzidenz der Dranginkontinenz bei Frauen nimmt mit steigendem Lebensalter zu.⁴ Als Ursache werden vornehmlich drei Faktoren angenommen. Eine Überaktivität des Detrusormuskels, eine reduzierte Compliance, sog. Dehnbarkeit des Detrusormuskels, und eine Hypersensitivität des Urothels der Harnblase, welches durch thermische, mechanische und chemische Stimuli beeinflusst wird. Die Ursachen dieser Entwicklung im Alter sind multifaktoriell und nicht abschließend umfänglich identifiziert.⁴

In der männlichen Population ist die Dranginkontinenz die häufigste Harninkontinenzform.¹⁰ Die Genese ist auch hier multifaktoriell und nicht abschließend geklärt. Es werden u.a. altersbedingte Veränderungen der glatten Muskulatur vermutet, welche

- zu einer Hyperreagibilität von muskarinergen Rezeptoren in der glatten Detrusormuskulatur, im Urothel, und in neurovaskulären Strukturen sowie zu einer Atropinresistenz führen,¹¹
- eine erhöhte afferente Aktivität und Hypersensitivität anderer Ionenkanäle bedingen.¹¹
- zu einer Denervierung von hemmenden Nervenbahnen auf Rückenmarksebene führen, welche eine Überaktivität aufgrund (ungehemmter) spinaler Reflexe bedingt.¹¹

Zudem können auch eine Prostatahyperplasie sowie neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Apoplex, Multiple Sklerose) zu einer Detrusorüberaktivität führen.¹⁰

Im Gegensatz hierzu ist die männliche Belastungsharninkontinenz in der überwiegenden Anzahl der Fälle iatrogen nach Eingriffen an der Prostata und Harnröhre bedingt.^{11,12}

Die vorliegende wissenschaftliche Studie befasst sich mit der Untersuchung der chirurgischen Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz. In den folgenden Kapiteln wird auf die Pathophysiologie, sowie konservative und chirurgische Therapieoptionen der männlichen Belastungsharninkontinenz näher eingegangen.

1.1 Männliche Belastungsharninkontinenz

Die Genese der männlichen Belastungsharninkontinenz ist überwiegend iatrogen.^{11,13,6} Dabei spielt die radikale Prostatovesikulektomie (auch sog. Prostatektomie) aufgrund eines Prostatakarzinoms mit Abstand die größte Rolle.¹³ Die Inkontinenzraten nach radikaler Prostatektomie variieren und sind bei bis zu 69% beschrieben.^{13,14} Aufgrund der anatomischen Nähe des Schließmuskels (sog. Sphinkter) zur Prostata ist der häufigste Mechanismus die direkte Schädigung des äußeren Schließmuskels, sowie anliegender Strukturen (siehe

Abbildung 1).¹⁵ Nichtsdestotrotz kann eine Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie auch ohne direkte Sphinkterläsion auftreten. Die Ursachen hierfür sind weiterhin nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise spielen die nervale Versorgung,¹⁶ die verkürzte Länge der membranösen Harnröhre, Detrusorunteraktivität und der Aufhängeapparat eine weitere Rolle.^{17,18,19}

Etablierte Risikofaktoren für das Auftreten einer Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie sind steigendes Lebensalter, Übergewicht (BMI > 30), ein chirurgischer Eingriff an der Prostata in der Vorgeschichte, ein urodynamisch nachgewiesenes Defizit des Sphinkters, eine Bestrahlung des kleinen Beckens in der Vorgeschichte, sowie die Operationstechnik der radikalen Prostatektomie.²⁰ In Bezug auf die Operationstechnik hat sich gezeigt, dass womöglich die robotisch-assistierte radikale Prostatektomie sowie die nervenschonende Technik nach Walsh einen Vorteil gegenüber der herkömmlichen offenen Chirurgie bieten.²⁰

Eine weitere Ursache der männlichen Belastungsharninkontinenz ist die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) aufgrund benigner Prostatahyperplasie.¹¹ Die Inzidenz liegt jedoch beim geübten Operateur bei unter 1 %.²¹⁻²³ Geht der TURP allerdings eine Strahlen- oder Brachytherapie voraus, können Inkontinenzraten von bis zu 18 % resultieren.²⁴ Weitere seltene Ursachen der männlichen Belastungsharninkontinenz sind andere transurethrale endoskopische Eingriffe (z.B. Urethrotomia interna), die radikale Zystoprostatektomie, traumatische Beckenverletzungen, neurologische Erkrankungen, ein Trauma des Rückenmarks oder auch hereditäre Erkrankungen wie beispielsweise Spina bifida.¹¹

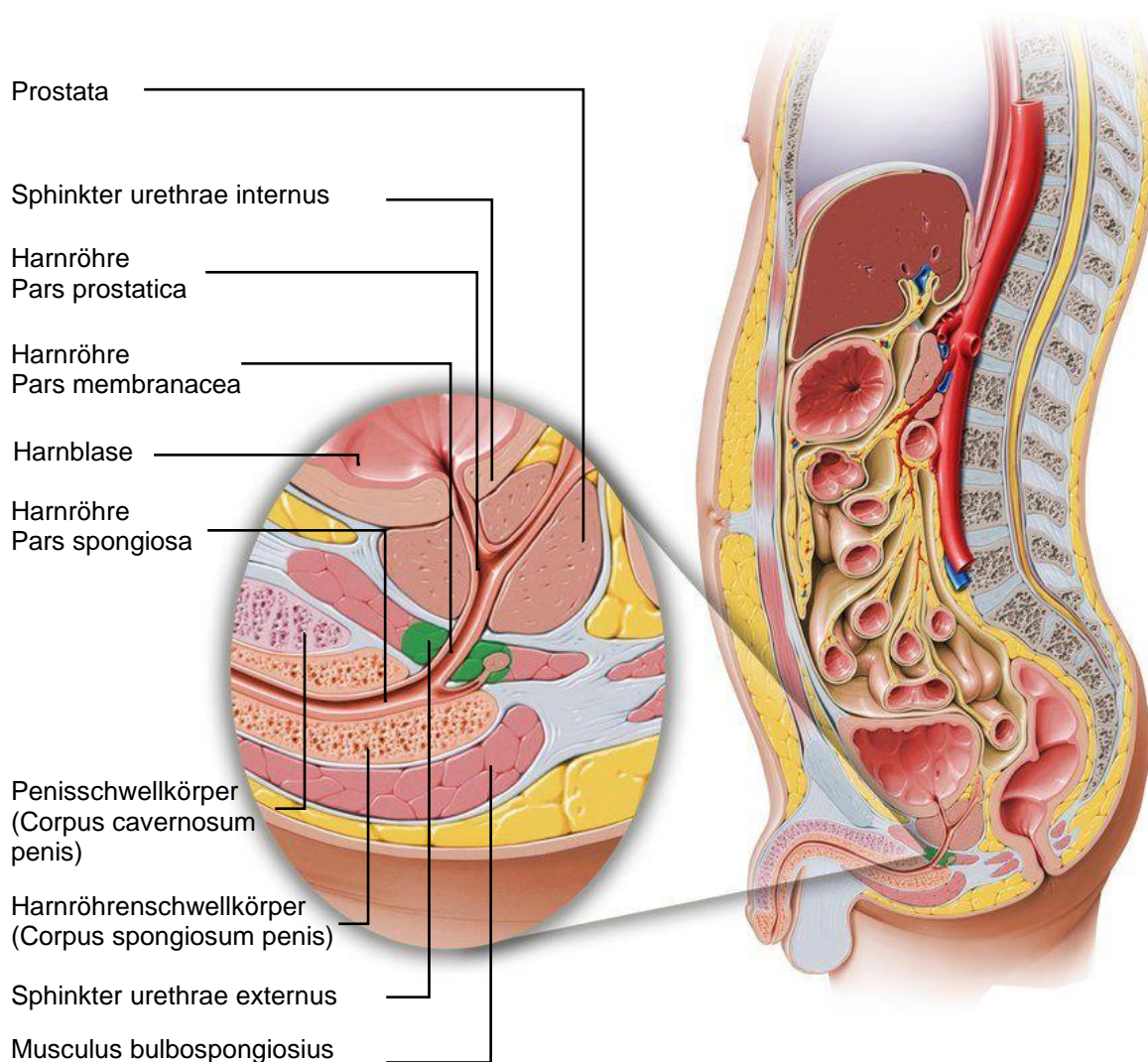


Abbildung 1 Anatomie des männlichen Beckens mit Fokussierung auf die prostatistische Harnröhre und anliegender Strukturen.¹⁵

Die spontane Rekonvaleszenz der Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie liegt im ersten Jahr bei 9 – 98%²⁵, sodass innerhalb der ersten 12 Monate nach der Operation ausschließlich konservative und medikamentöse Maßnahmen empfohlen werden.^{14,26-30} Die Inzidenz der persistierenden Belastungsharninkontinenz, definiert durch eine männliche Belastungsharninkontinenz \geq 12 Monate nach der Operation, beträgt zwischen 5 – 48%.^{24,25,29,31,32}

Diese große Variabilität kann auf mehrere Gründe zurückgeführt werden. Zum einen besteht keine allgemeingültige Definition für die objektive Erfassung des Schweregrades der männlichen Belastungsharninkontinenz. Die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology (EAU))³³ empfiehlt die Durchführung von Pad Tests, allerdings gibt es bis dato bei der männlichen Belastungsharninkontinenz keine Grenzwerte für die Klassifizierung einer milden, moderaten oder schweren

Belastungsharninkontinenz.³³ Die Klassifizierung erfolgt somit in der klinischen Praxis per Augenmaß anstatt durch validierte Erhebungen.

Ebenso ist die Definition des Vorhandenseins einer Harnkontinenz per se nach der Operation nicht standardisiert. Beispielsweise wird in manchen Studien Harnkontinenz als komplette Trockenheit definiert, in anderen gelten auch Patienten mit einer oder mehr Vorlagen pro Tag als kontinent.²⁵ Zudem wird oftmals kein standardisiertes Verfahren für die Erfassung der Harninkontinenz genutzt, wie beispielsweise der 24h Pad Test oder validierte Fragebögen.²⁹ Die Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit der Studien ist somit oftmals eingeschränkt.

1.2 Konservative Therapie

Die konservative Therapie stellt die primäre Behandlungsstrategie der männlichen Belastungsharninkontinenz dar.³³ Hierbei nimmt das Beckenbodentraining, bevorzugt nach physiotherapeutischer Anleitung, weiterhin den größten Stellenwert ein.³³

Zusätzlich kann das Beckenbodentraining durch Biofeedback, Blasentraining oder Elektrostimulation ergänzt werden.³³

Medikamentös steht die Therapie mit Duloxetin zur Verfügung, die beim Einsatz der männlichen Belastungsharninkontinenz jedoch im off-label Bereich liegt.³⁴ Duloxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und primär zur Behandlung der Depression, diabetischen Polyneuropathie und Angststörung zugelassen.³⁵ In abgewandelter Dosierung hat es die Zulassung zur Therapie der weiblichen Belastungsharninkontinenz erhalten.³⁴ Die Wirkungsweise zur Verbesserung der Harnkontinenz erfolgt durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt am präsynaptischen Neuron des Onuf – Nucleus des sakralen Rückenmarks, welcher das Kerngebiet der Motoneuronen des Nervus pudendus darstellt, wodurch eine erhöhte Kontraktilität als auch Erhöhung des Ruhetonus des urethralen Sphinkters bedingt wird.³⁶

Die Anwendung von Duloxetin bei der männlichen Belastungsharninkontinenz kann den Zeitraum bis zur Wiedererlangung der Kontinenz verkürzen.³⁷ Jedoch ergibt sich kein Vorteil in Hinblick auf die endgültige Kontinenzrate im Vergleich zum Beckenbodentraining alleine.³³ Zudem reicht das Nebenwirkungsprofil von Duloxetin von zentralnervösen Effekten wie beispielsweise Schläfrigkeit, Kopfschmerzen oder Müdigkeit, über gastrointestinale Beschwerden als auch erektile Dysfunktion, sodass die Abbruchrate im Langzeitverlauf hoch ist.³³

Hilfsmittel bei männlicher Belastungsharninkontinenz umfassen flüssigkeitsabsorbierende Einlagen, Kondumurinale oder penile Kompressionssysteme (siehe Abbildung 2).^{33,38}



Abbildung 2 Hilfsmittel für Harninkontinenz: A Einlagen; B Kondumurinale; C peniles Kompressionssystem.³⁸

1.3 Operative Therapie

Bei persistierender Belastungsharninkontinenz sowie subjektivem Leidensdruck des Patienten kann nach 12 Monaten ein operatives Verfahren zur Therapie in Betracht gezogen werden.³³

Prinzipiell stehen drei etablierte Verfahren zur Behandlung der männlichen Belastungsharninkontinenz zur Verfügung.³³ Diese umfassen *Bulking agents*, Schlingen sowie mechanisch-kompressive Verfahren.³³

1.3.1 Bulking agents

Bulking agents werden bei geringgradiger Belastungsharninkontinenz empfohlen, wobei diese aufgrund der niedrigen Erfolgsraten und Komplikationen derzeit nur einen geringen Stellenwert bei der Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz in Europa einnehmen.³³

Bei den *Bulking agents* handelt es sich um synthetische oder autologe Substanzen, die während der Urethroskopie in das Epithel der Harnröhre injiziert werden. Durch die Injektion wird der Harnröhrendurchmesser gemindert und der intraurethrale Druck erhöht, wodurch die Harnkontinenz erzielt wird.²⁴ Zur Injektion werden verschiedene Substanzen verwendet, wobei zwischen partikulären (feste Mikropartikel, die in eine absorbierbare, flüssige Substanz eingebettet sind) und nicht partikulären Substanzen (homogenes Gel, welches nicht resorbierbar ist) unterschieden wird. Aktuell zulässige partikuläre Substanzen sind Polydimethylsiloxane (Uroplasty[®] Ltd, Reading, Berkshire, UK), Carbon-coated zirconium oxide (Durasphere[®], Carbon Medical Technologies, Saint Paul, Minnesota, USA), Calcium Hydroxyapatite (Coaptite[®], Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) und Polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris[®], Promedon, Córdoba, Argentina).³⁹ Das einzige aktuell verfügbare nicht partikuläre Präparat ist Polyacrylamid hydrogel (Bulkamid[®], Contura International A/S, Denmark).³⁹

Die initialen Ergebnisse im kurzen Nachbeobachtungszeitraum mit *Bulking agents* waren zufriedenstellend mit Erfolgsraten zwischen 25,4 – 73,3% nach 12 Monaten.³³ In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Harnkontinenz im Langzeitverlauf progredient abnahm, mit einer daraus resultierenden rezidivierenden Inkontinenzrate von bis zu 70%.^{40,41-}
⁴⁴ Nachteilig sind zudem notwendige regelmäßige, wiederholte Injektionen. Eine gefürchtete Komplikation dieses Verfahrens ist eine lokale Inflammation, die zu einer sog. „Frozen urethra“ führen kann.²⁴ *Bulking agents* finden daher vornehmlich Anwendung bei Patienten, die eine vorübergehende Besserung der Inkontinenzsymptomatik erzielen wollen oder ein permanentes Implantat ablehnen.³³

1.3.2 Schlingenverfahren

Im letzten Jahrzehnt haben die Schlingenverfahren (sog. Male Slings (MS)) zunehmend an Popularität gewonnen. Schlingensysteme lassen sich prinzipiell in fixierte und adjustierbare Schlingen unterteilen.

Fixierte Schlingen werden unterhalb des Bulbus der Urethra positioniert und über einen retropubischen oder transobturatorischen Zugang fixiert. Die Position der Schlinge wird während der Operation eingestellt und kann postoperativ nicht mehr verändert werden.³³ Adjustierbare Schlingen werden nach dem gleichem Prinzip implantiert, bieten jedoch im Gegensatz zu den fixierten Schlingen die Möglichkeit einer postoperativen Adjustierbarkeit.^{45,13,33}

Entscheidend für den Erfolg des Verfahrens ist die Patientenselektion.²⁹ Gemäß Leitlinienempfehlung soll für die Anwendung einer fixierten Schlinge eine gering- bis mittelgradige Belastungsharninkontinenz, eine gut erhaltene Funktion des Harnröhrensphinkters und eine ausreichende Detrusorkontraktilität vorliegen.⁴⁵ Eine ausreichende Detrusorkontraktilität ist notwendig, damit der mechanische Widerstand, der durch die Schlinge verursacht wird, überwunden werden und die Harnentleerung erfolgen kann.

1.3.2.1 Fixierte Schlingen

Die am häufigsten verwendete fixierte MS ist die AdVance[®] Schlinge (Boston Scientific, Minnetonka, USA, ehemals American Medical Systems (AMS)). Sie besteht aus einem Polypropylen-Netz, welches unterhalb der bulbären Urethra positioniert wird (siehe Abbildung 3).^{46,47} Das Wirkungsprinzip der AdVance[®] Schlinge wird dadurch erklärt, dass zum einen der proximale Anteil der Urethra und der Urethralosphinkter wieder in ihre physiologische Position repositioniert werden, zum anderen führt der Zug auf die membranöse Urethra zu einer vermehrten Durchblutung der venösen Gefäße, was die Abdichtung des Sphinktermuskels unterstützt. Zusätzlich kommt es zu einer Zunahme der funktionellen Urethralänge (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5).⁴⁶⁻⁴⁹ 2010 wurde in Europa die zweite Generation der AdVance[®] Schlinge, das sogenannte AdVanceXP[®], auf den europäischen Markt kommerzialisiert, welches technische Verbesserungen beinhaltet. Dazu gehören Widerhaken an den Schlingenarmen, um das Dislokationsrisiko zu vermindern, verlängerte Schlingenarme und Schutzhüllen, welche die Widerhaken bei der Implantation abdecken, sowie ein neues Design der Punktionsnadeln für ein verbessertes Einführen der Schlinge.¹³ Wichtige Faktoren für den Erfolg der AdVance[®] Schlinge sind eine gute Beweglichkeit der Sphinkterregion, sowie eine noch gut erhaltene Sphinkterfunktion.⁴⁵ Andere fixierte Schlingen-Systeme sind ebenfalls

verfügbar, welche das gleiche Wirkungsprinzip aufweisen. Nichtsdestotrotz ist die Evidenzlage bei diesen Produkten aufgrund geringer Studienanzahl derzeit noch unzureichend.⁴⁸ Die Indikation zur fixierten Schlinge kommt bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Belastungsharninkontinenz zur Anwendung.⁵⁰ Eingeschränkt empfohlen sind die fixierten Schlingen bei einem höheren Schweregrad der Belastungsharninkontinenz, vorausgegangener Strahlentherapie oder wenn zuvor ein operativer Eingriff aufgrund einer Harnröhrenstriktur erfolgt ist.³³

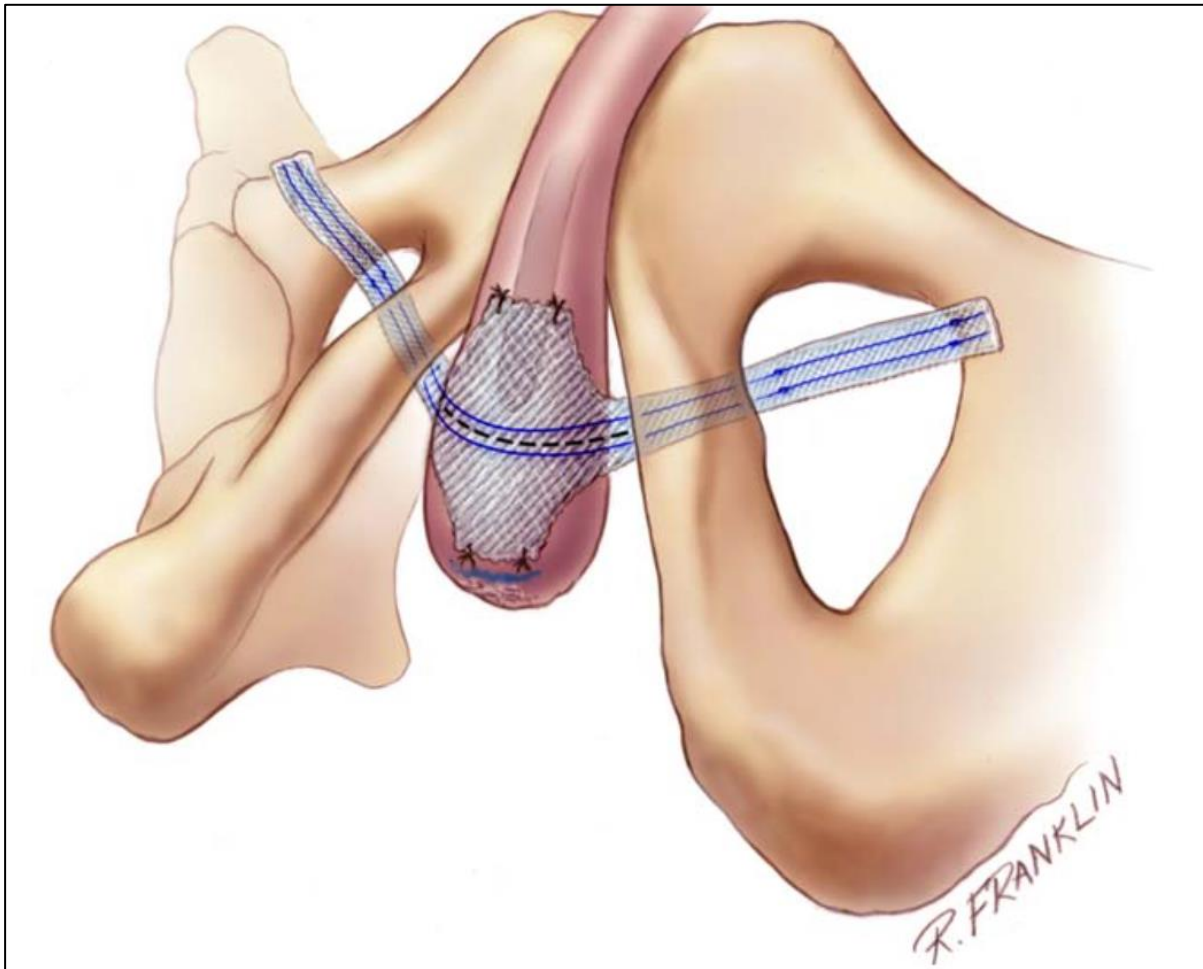


Abbildung 3 Anterior-posteriore Ansicht auf den Bulbus urethrae aus der Sicht des Chirurgen. Hier ist der Bulbus spongiosus mit positionierter AdVance® Schlinge zu sehen. Die gestrichelte Linie zeigt die transversale Faltlinie des Netzes, sobald die Schlinge gespannt wird.⁴⁷

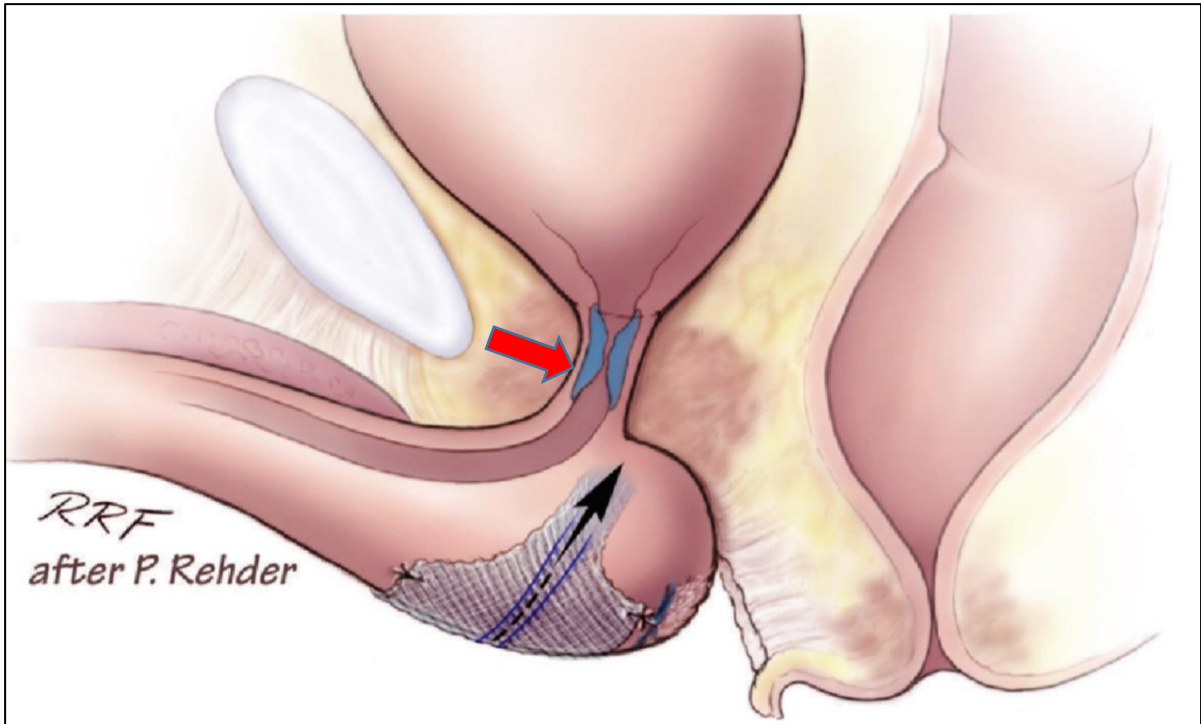


Abbildung 5 Sagittale Ansicht auf die bulbäre Urethra mit positionierter, ungespannter AdVance® Schlinge. Die kurze blaue Koaptationszone (roter Pfeil) entspricht der membranösen Urethra (Sphinkter). Der schwarze Pfeil gibt die Zugrichtung beim Spannen der Schlinge vor.⁴⁹

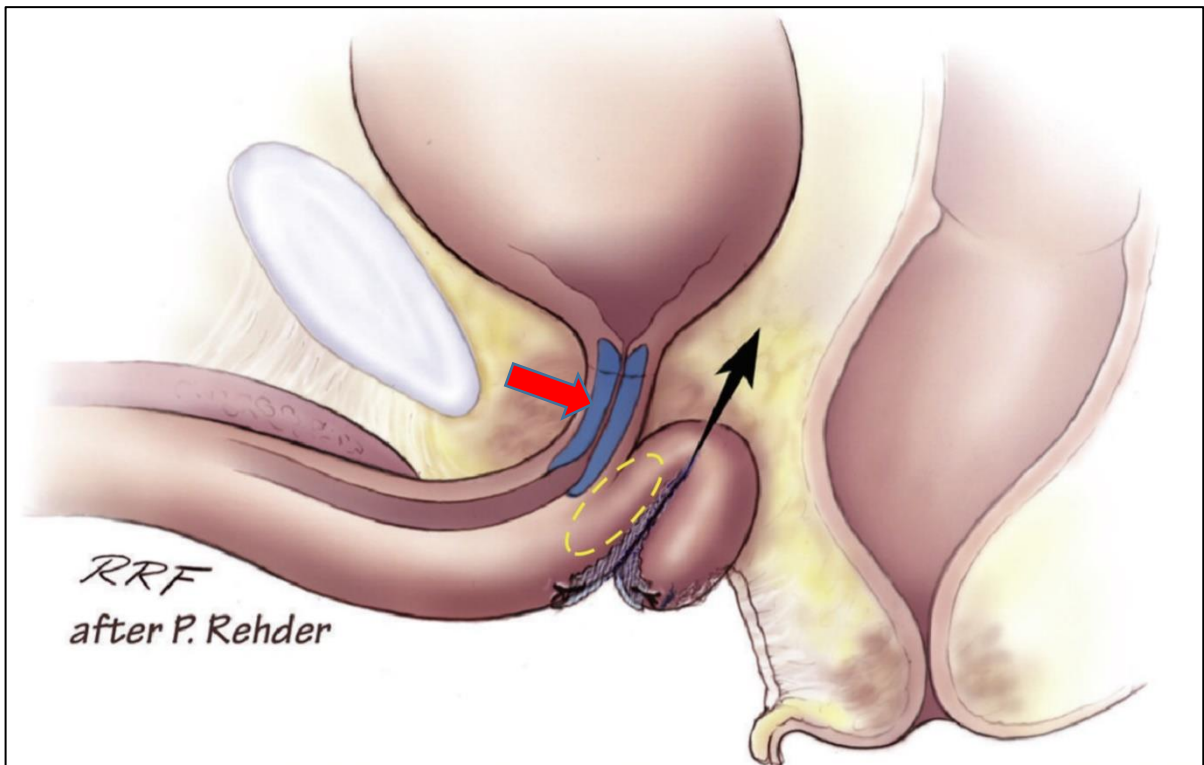


Abbildung 4 Sagittale Ansicht auf die Urethra und Harnblase nachdem die AdVance® Schlinge gespannt wurde, welches die Repositionierung der bulbären Urethra bedingt. Das Netz der Schlinge faltet sich durch die Spannung und unterstützt die distale membranöse Urethra (gestrichelter, gelber Kreis). Das wiederum führt zu einer verlängerten Koadaptationszone der membranösen Urethra (Sphinkter) und zu einer Verlängerung der funktionellen Urethralänge (roter Pfeil). Der schwarze Pfeil zeigt die Zugrichtung der gespannten Schlinge an.⁴⁹

1.3.2.2 Adjustierbare Schlingen

Die adjustierbaren Schlingenverfahren werden vergleichbar mit den fixierten Schlingen unterhalb der bulbären Harnröhre positioniert. Das Wirkungsprinzip besteht zum einen aus einer Reposition der Harnröhre und Zunahme der funktionellen Urethralänge. Zum anderen aus einer mechanischen Kompression, welche postoperativ zusätzlich bei Bedarf individuell adjustiert werden kann.⁴⁹ Die Technik der Nachadjustierung variiert stark zwischen den unterschiedlichen Herstellern.⁴⁸

Das adjustierbare Schlingensystem ATOMS[®] (A.M.I GmbH, Feldkirch, Österreich) weist die größte Evidenzlage bei adjustierbaren Schlingen auf und besteht aus einem röntgengedichten Silikonkissen, das unterhalb der bulbären Urethra positioniert wird. An den beiden Seiten des Kissens sind zwei Polypropylen-Arme befestigt, welche transobturatorisch um den Ramus inferior des Os pubis fixiert werden. Das Implantat ist über einen Verbindungsschlauch mit einem Titan-Port verbunden, der im Skrotalfach positioniert wird (siehe Abbildung 6).⁵¹ Die Adjustierung erfolgt durch die perkutane Injektion steriler Kochsalzlösung über den Port, welche das Flüssigkeitsvolumen des Silikonkissens erhöht.^{13,45}

Andere adjustierbare Schlingensysteme sind das Reemex[®] (Neomedic International, S.L., Madrid, Spanien) und das Argus[®] (Promedon, Córdoba, Argentinien). Alle adjustierbaren Schlingenverfahren sind in ihren funktionellen Ergebnissen vergleichbar.⁴⁸

Dennoch gibt es noch keine ausreichende Evidenz für eine Leitlinienempfehlung zur Indikationsstellung für adjustierbare Schlingenverfahren.^{33,6} Die derzeitige Evidenzlage weist möglicherweise auf den Einsatz der adjustierbaren Verfahren bei Patienten mit mittel bis schwerstgradiger Harninkontinenz hin, welche entweder einen artifiziellen Harnröhrensphinkter ablehnen oder die manuellen und kognitiven Fähigkeiten zur Bedienung eines Harnröhrensphinkters nicht aufbringen. Weiterhin könnte der Einsatz der adjustierbaren Schlingensysteme bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Harninkontinenz und/oder Risikofaktoren für das Versagen einer fixierten Schlinge in Betracht gezogen werden. Das Risikoprofil der adjustierbaren Schlingensysteme ähnelt hierbei dem der fixierten Schlingen.⁵²

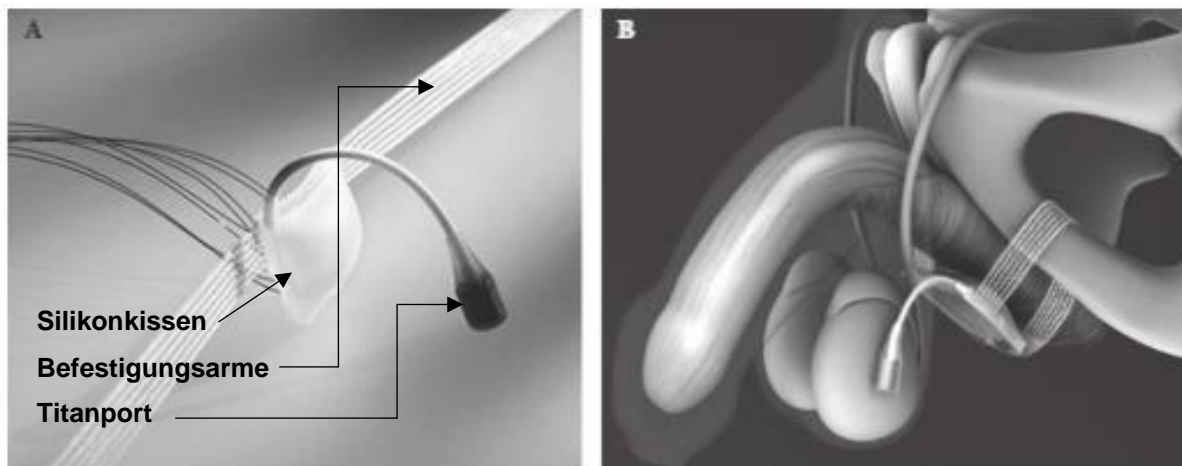


Abbildung 6 Darstellung des ATOMS® Systems A ATOMS besteht aus einem Silikonkissen, zwei Befestigungsarmen sowie einem Titanport; B ATOMS in situ: das Silikonkissen ist unterhalb der bulbären Urethra positioniert, und der Titanport liegt im Skrotalfach.⁵¹

1.3.3 Kompressive Verfahren

Kompressive Verfahren werden in zirkumferente und nicht-zirkumferente Systeme unterteilt.

1.3.3.1 ProAct®

Das Pro-Act® (Uromedia Inc., Minnesota, USA) zählt zu den nicht zirkumferenten kompressiven Systemen. Es besteht aus einem Silikonballon, an dem ein Titanport befestigt ist. Das System wird periurethral beidseitig auf Höhe des Harnblasenhalses, oberhalb des Sphinkters positioniert.⁵³ Durch Auffüllen des Ballons mit Flüssigkeit wird die Harnröhre bilateral komprimiert, sodass aufgrund der mechanischen Kompression die Harninkontinenz reduziert wird. Bei unzureichender Kontinenz kann über den Titanport mittels einer perkutanen Injektion ein weiteres Auffüllen des Ballons erfolgen (siehe Abbildung 7).^{24,45,54} Die Kontinenzraten bei Anwendung des ProAct® Systems liegt bei bis zu 68%. Die häufigsten Komplikationen umfassen intraoperative Blasenperforation, vorübergehende Harnretention, Dislokation, Ballonruptur und Arrosion sowie auch hohe Explantationsraten.^{55,54,33}

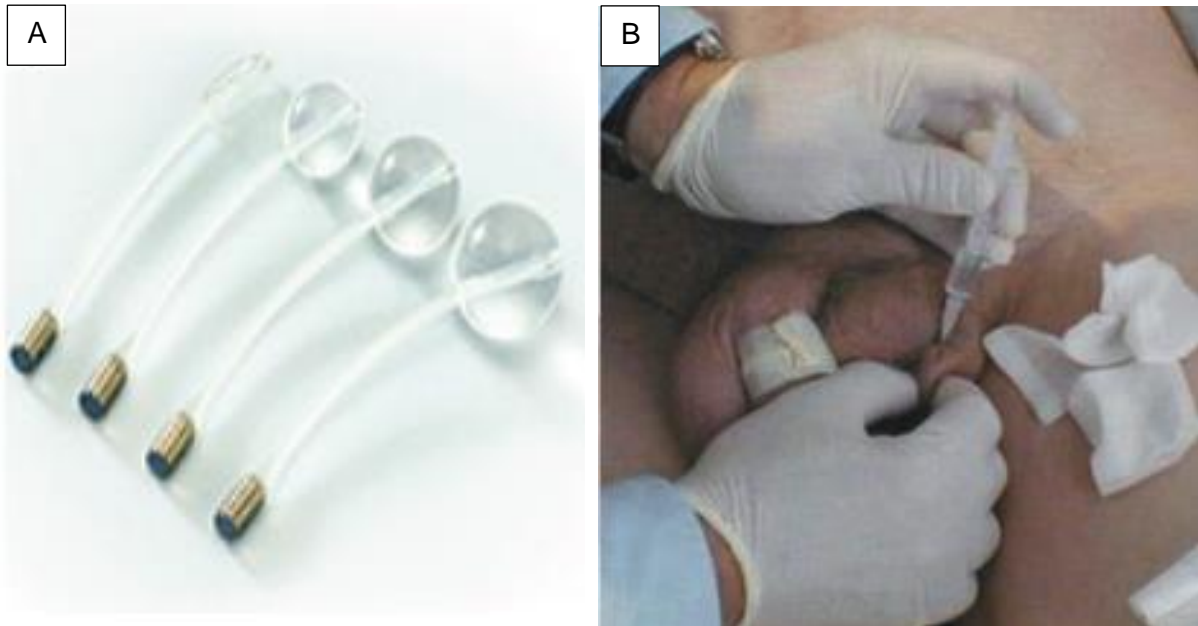


Abbildung 7 A ProAct® System mit unterschiedlicher Füllmenge der Silikonballone; B Darstellung der Technik zum postoperativen Befüllen über den Titanport.⁵⁴

1.3.3.2 Artificieller Harnröhrensphinkter

Der artifizielle Harnröhrensphinkter (AUS) ist der Goldstandard zur Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz.⁵⁶ Er erzeugt eine zirkuläre, mechanische Kompression auf die Harnröhre, wodurch die Kontinenz erzielt wird. Hiermit wird der Sphinkter in seiner physiologischen Funktion am besten imitiert.⁴⁵ Zudem erfolgt die Miktion ohne infravesikale Obstruktion, da die mechanische Obstruktion hierfür komplett aufgehoben wird. Der AUS ist leitliniengerecht bei moderater bis schwerer Belastungsharninkontinenz indiziert,³³ kann jedoch ebenso erfolgreich bei milder Harninkontinenz eingesetzt werden.

AMS800

Der AMS800 (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA, ehemals American Medical System) gilt bis heute als Goldstandard bei moderater bis schwerer männlicher Belastungsharninkontinenz.^{13,56} Das Originalmodell, der AMS 721 (ehemals American Medical Systems, Minnetonka, MN, USA) wurde erstmalig 1972 implantiert.⁵⁷ Fortlaufende Änderungen am Design führten zu dem heute dreiteiligen System AMS800.⁵⁸

Technische Details

Der AMS800 besteht aus drei Komponenten: einer Manschette (auch sog. Cuff), welche um die Harnröhre gelegt wird, einem intra- oder extraperitoneal positionierten druckregulierendem Ballon (auch sog. Reservoir) und einer skrotal positionierten Kontrollpumpe (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).⁵⁹ Das Produkt basiert auf einem hydraulischen System. Der Druck, und damit die antreibende Kraft, welche die Manschette verschließt, wird von einem

druckregulierenden Ballon aufgebaut. Der Ballon besteht aus einem Silikonpolymer, das durch einen Schichtungsprozess hergestellt und dadurch druck- und reißfest wird.⁶⁰ Der produzierte Druck ist von der Elastizität der Ballonwand und der Flüssigkeitsmenge im System abhängig und bleibt solange aufrecht, bis die Pumpe betätigt wird.⁶¹ Die Manschetten sind 2 cm breit, aber variieren in ihrer Länge zwischen 3,5 – 11 cm. Der druckregulierende Ballon ist in fünf voreingestellten Druckvarianten (je 41 - 50, 51 - 60, 61 - 70, 71 - 80 oder 81 - 90 cm H₂O) erhältlich. Die Größe der Manschette und des Ballons werden intraoperativ durch den Operateur ausgewählt.^{58,59} Dabei wird der Umfang der Harnröhre intraoperativ gemessen und im Anschluss die entsprechende Manschettengröße bestimmt. Beim Ballon wählt man den kleinstmöglichen Druck, der notwendig ist, um die Urethra geschlossen zu halten, wobei der am häufigsten verwendete Ballon bei 61-70 cmH₂O liegt. Dieser Druck kann vorab im Zuge einer urodynamischen Untersuchung bestimmt werden.⁶² Die einzelnen Komponenten des Systems werden intraoperativ zusammengebaut.⁵⁹

Im Jahr 1993 wurde erstmalig von Brito et al. die Tandem- oder Doppelmanschette beschrieben.⁶³ Diese Technik wurde speziell für Patienten entwickelt, die nach Platzierung einer 4 cm Einzelmanschette weiterhin über persistierende Harninkontinenz klagten. Da angenommen wurde, dass der Grund ein unvollständiger Verschluss der Harnröhre war, erhoffte man sich durch die zweite Manschette eine zufriedenstellende Kontinenz zu erreichen. Während der Operation wird die neue Manschette distal der erstplatzierten angebracht und mit dem System verbunden.⁶³ Zudem wurde im Verlauf eine 3,5 cm Einzelmanschette eingeführt, sodass bei persistierender Harninkontinenz im Gegensatz zum Tandem-Cuff ein sog. Downsizing, d.h. der Wechsel zu einer kleineren Manschette, ermöglicht wird oder wahlweise die Verwendung einer Doppelmanschette.³³

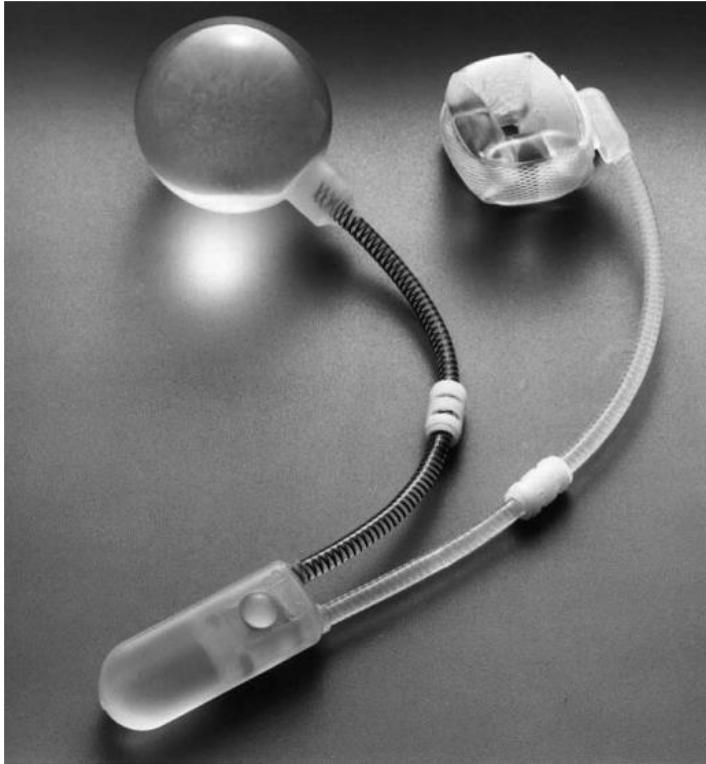


Abbildung 8 AMS800 mit druckregulierendem Ballon (oben links), Manschette (oben rechts) und Kontrollpumpe (unten).⁵⁹

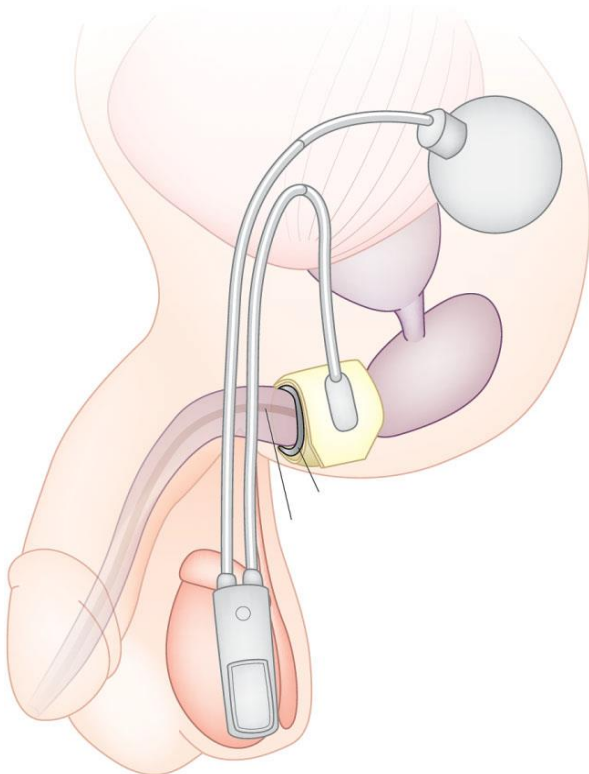
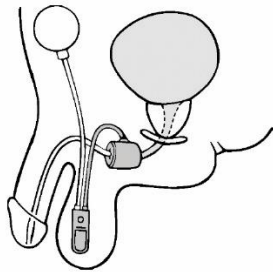


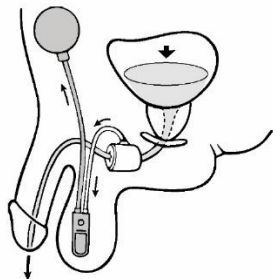
Abbildung 9 Schematische Darstellung der Komponenten des AMS800 in situ.⁵⁹

Aktivierung und Deaktivierung

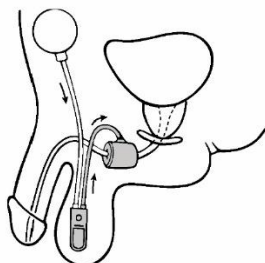
Durch Betätigung der skrotal positionierten Pumpe erfolgt die Verlagerung der Flüssigkeit aus der Manschette in das Reservoir. Die mechanische, zirkumferente Kompression der Urethra ist somit aufgehoben, sodass die Miktion eingeleitet werden kann. Nach ca. 120 Sekunden füllt sich die Manschette wieder selbständig durch Rückverlagerung der Flüssigkeit vom Reservoir in die Manschette (siehe Abbildung 10).⁶² Zusätzlich besitzt die Pumpe einen Deaktivierungsknopf, der eine permanente Rückverlagerung der Flüssigkeit in das Reservoir gewährleistet.⁵⁹ Eine essentielle Voraussetzung für die Verwendung eines artifiziellen Harnröhrensphinkters ist daher eine ausreichende kognitive Funktion als auch manuelle Fähigkeiten zur Bedienbarkeit der Pumpe.³³



1. Harnröhre durch Manschette geschlossen



2. Öffnen der Manschette und Harnablass durch Manipulation der Pumpe



3. Automatischer Wiederverschluss der Manschette

*Abbildung 10 Funktionsweise des AMS800.*⁶²

Komplikationen

Die am häufigsten beschriebenen Komplikationen des AUS umfassen die mechanische Fehlfunktion, die urethrale Atrophie, die Arrosion der Manschette oder Pumpe und die Infektion.^{64,65,66} Diese können zu einer Revisionsoperation mit Austausch einer defekten Komponente oder zur Explantation des gesamten Systems führen. Das geschätzte explantationsfreie Überleben des AMS800 liegt bei 59 - 79%, 28 - 64% und 41 - 80% nach jeweils 5 -, 10 - und 15 - Jahren.^{64,65}

Mechanische Fehlfunktionen können jede Komponente betreffen, von der Manschette und Pumpe bis hin zu den Verbindungsschläuchen und dem Reservoir.⁶⁶ Verbesserungen am Design des AMS800 konnten die Anzahl an mechanischen Fehlfunktionen deutlich reduzieren.^{59,66} In einem systematischen Review von Van der Aa et al.⁶⁶ lag die Rate bei durchschnittlich 6,2 % (2 % - 13,8 %), wobei diese in einem Zeitraum von 11 – 68 Monaten nachweislich sind.^{64,66} In einer Studie von Lai et al.⁶⁷ wurde das Auftreten von Fehlfunktionen nach 10 Jahren auf 50 % geschätzt.⁶⁷ Die Therapie ist eine Revisionsoperation, in welcher die defekte Komponente oder das gesamte System ersetzt werden.⁵⁹

Eine der wichtigsten Komplikationen nach AUS Implantation ist die urethrale Atrophie.⁶⁸ Es wird angenommen, dass es am ehesten aufgrund der iatrogenen mechanischen Kompression der Urethra zu einem Hypoxie-induzierten Zellrückgang kommt.^{66,68,69} Klinisch macht sich die Harnröhrenatrophie oftmals durch ein Wiederauftreten der Harninkontinenz und/oder Harnwegsinfekte bemerkbar. Die Rate liegt bei 7,9 % (1,9 % – 28,6 %).^{66,69,70} Therapeutisch kann eine zusätzliche zweite Manschette implantiert oder ein Downsizing der Manschette nach transients Entfernung der Manschette erfolgen.⁶⁹ Linder et al.⁶⁸ konnten zeigen, dass beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse erbringen. Voraussetzung hierfür ist eine weiterhin intakte

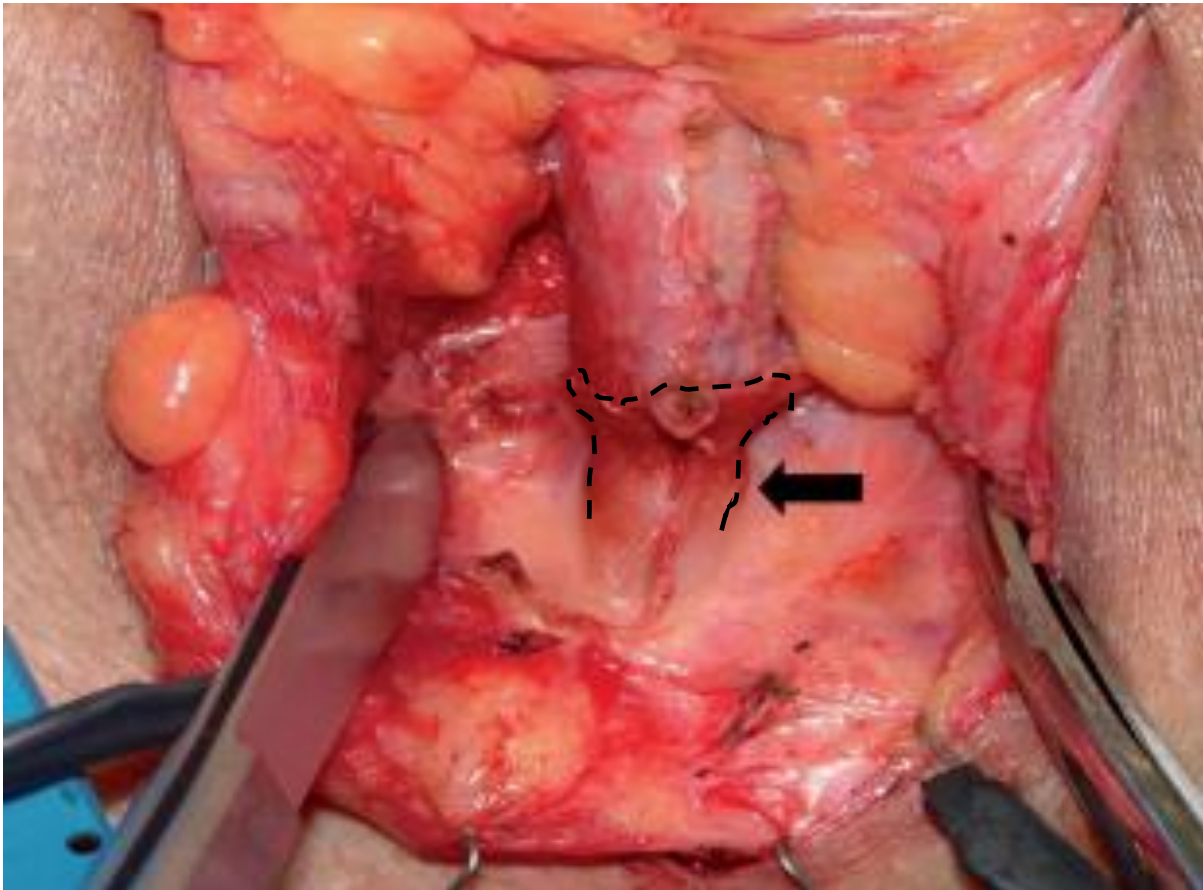


Abbildung 11 Harnröhrenatrophie; der Pfeil zeigt einen Kalibersprung der Harnröhre in dem Bereich, wo zuvor die Manschette des AUS positioniert war. Die gestrichelte Linie zeigt den Verlauf der Kapsel.⁷¹

Harnröhre. Bei Auftreten einer Harnröhrenarrosion ist eine vorübergehende Explantation der Manschette bis zur Rekonvaleszenz notwendig.

Eine weitere Hypothese stammt von Bugeja et al.⁷¹ Diese zweifeln an der Existenz einer urethralen Atrophie als Ursache für die wiederkehrende Harninkontinenz ohne Nachweis einer mechanischen Fehlfunktion. Sie argumentieren, dass eine atrophiierte Urethra einen typischen Kalibersprung aufweist (siehe Abbildung 11)⁷¹. Dieser tritt aufgrund einer bindegewebigen Kapsel auf, welche sich nach Implantation um die Manschette bildet. Durch chirurgische Entfernung dieser Kapsel bildet sich diese Sanduhrform sofort zurück und die Harnröhre nimmt wieder ihre ursprüngliche Form an.⁷¹ Als Grund für wiederkehrende Inkontinenz postulieren sie, dass die Ursache im Verlust der Spannkraft des druckregulierenden Ballons liegen könnte.⁷¹

Eine weitere Komplikation ist die Harnröhrenarrosion. Dabei arrodiiert die Manschette in das Lumen der Harnröhre.⁷² Die Funktion des Implantats selbst ist typischerweise noch intakt und die Diagnose wird zystoskopisch gestellt, wobei die Manschette im Harnröhrenlumen erkennbar ist (siehe Abbildung 12).⁷²

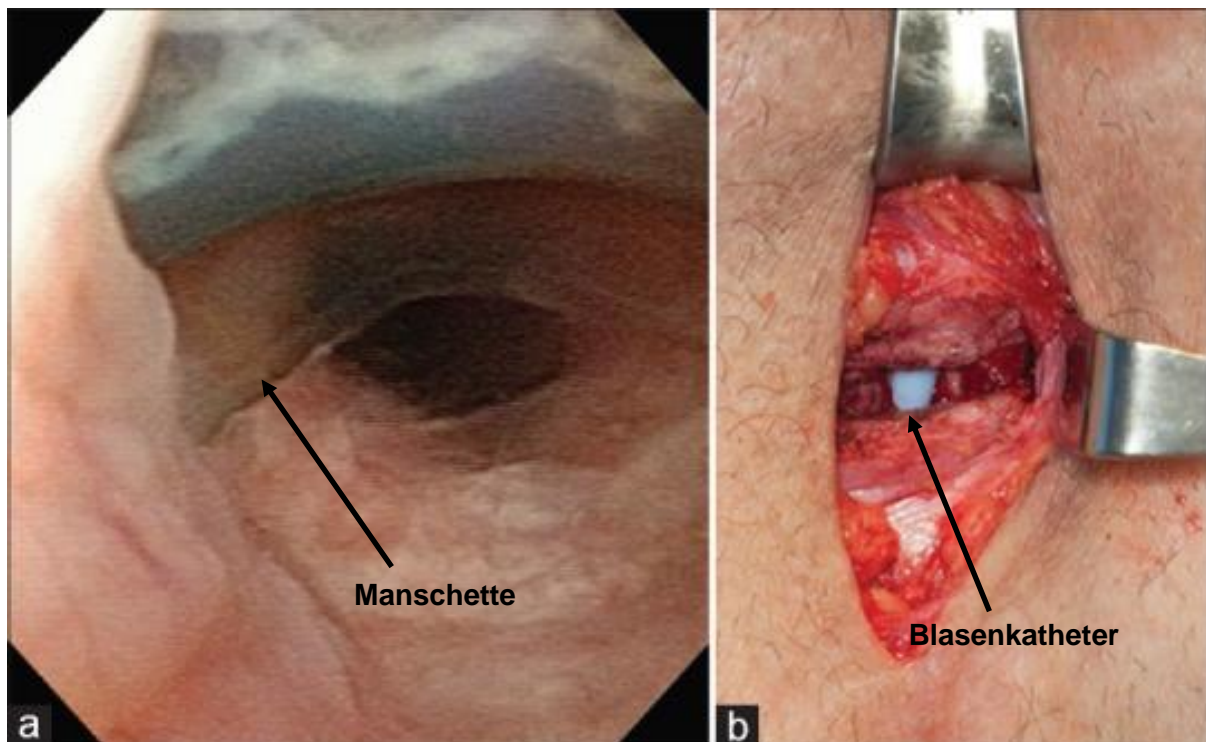


Abbildung 12 a Urethroskopie, bei der im oberen Bildanteil (10-14 Uhr) die Manschette eines AMS800 in die Harnröhre arrosiert ist; b Darstellung des Blasenkatheters, welcher aufgrund einer Harnröhrenarrosion sichtbar wird.⁷²

Die meisten Arrosionen treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf, aber auch spätere Ereignisse wurden beschrieben.^{64,66,72} Ursächlich zeigt sich eine frühe Arrosion in den ersten Wochen bis Monaten nach Implantation und ist meist sekundär verursacht durch eine Verletzung der Urethra, die intraoperativ aufgetreten ist.^{59,72} Als weitere Ursache wird Harnröhrengewebe beschrieben, das durch Komorbiditäten in seiner Regeneration eingeschränkt ist, wie beispielsweise alteriertes Gewebe nach Radiatio. Dieses führt im Verlauf zur Gewebeatrophie einhergehend mit Nekrose und möglicherweise Arrosion.⁷² Häufig sind ebenso iatrogen induzierte urethrale Arrosionen, welche aufgrund traumatischer Harnröhrenkatheterisierung auftreten, insbesondere bei inadäquater oder fehlender Inaktivierung des Systems vor einer Katheterisierung.^{59,70,72} Wird eine urethrale Arrosion diagnostiziert, wird in der Regel die Manschette, ggf. das gesamte System entfernt und zunächst ein Katheter eingesetzt.^{59,72,73} Eine neue Manschette kann nach etwa drei Monaten und kompletter Rekonvaleszenz eingesetzt werden.⁵⁹ Je nach Defektgröße kann auch eine Rekonstruktion der Harnröhre bei der Explantation notwendig werden, um das Risiko des Auftretens einer Harnröhrenstriktur zu minimieren. Um die Effektivität beurteilen zu können bedarf es jedoch noch weiterer Studien.⁷² Die beschriebenen Arrosionsraten liegen durchschnittlich bei 8,5 % (3,3 – 27,8 %).^{59,66,72}

Infektionen treten üblicherweise innerhalb der ersten zwei Jahre nach Implantation auf.⁶⁶ Nichtsdestotrotz sind diese auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen.⁶⁴ Üblicherweise führt eine Infektion des Implantats zur Explantation des gesamten Systems.

Eine erneute Implantation kann nach einer ausreichenden Wartezeit von in der Regel drei bis neun Monaten durchgeführt werden.^{59,74}

Ursächlich ist eine bakterielle Besiedelung bei Implantation oder durch traumatische Epithelverletzungen im Verlauf.⁷⁴ Ebenso kann auch ein unerkannter Harnwegsinfekt ursächlich für das Auftreten der Infektion sein.⁵⁸ Klassischerweise tritt eine Infektion mit einer Entzündungsreaktion einhergehend mit Rubor, Tumor, Dolor, Calor und eingeschränkter Funktion auf. Es gibt jedoch auch subklinische Infektionen, bei denen die oben beschriebenen Symptome fehlen können. Chronische Infektionen des Implantates können, ohne klinische Symptome zu verursachen, zu einer Arrosion führen oder diese verschlimmern.^{64,66} Außerdem kann der pathologische Mechanismus einer Protheseninfektion aufgrund einer Biofilmbildung auch erst nach Jahren auftreten.^{75 76 77 78} In aktuellen Studien wird die Infektionsrate zwischen 0,5 % - 10,6 % beschrieben.^{66,66,74,79-87}

InhibiZone®

Zur Reduktion der Infektionsrate wurde im Jahr 2008 eine antibiotische Beschichtung mit Rifampicin und Minocyclin (InhibiZone® (IZ), Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) für den AMS800 eingeführt. Die antibiotische Kombination hat sich bei verschiedenen Medizinprodukten, zum Beispiel transurethralen Dauerkathetern, zentralen Venenkathetern oder Penisprothesen, als effizient erwiesen.^{88,89} Die IZ-Beschichtung gibt sieben bis zwölf Tage lang nach der Implantation die Antibiotikakombination in das umliegende Gewebe ab.⁷⁴ Angewandt wird die Beschichtung beim AMS800 an der Manschette sowie an der Pumpe. Das Reservoir wurde nicht mit der IZ-Beschichtung ausgestattet, da dies eine Einschränkung der Funktion zur Folge gehabt hätte.⁷⁴ Insgesamt erhöhen sich die Kosten durch die IZ-Beschichtung um durchschnittlich 1300 \$ pro System.⁷⁴

Die Effektivität der IZ-Beschichtung beim AMS800 wurde bisher erst in einer Studie von Cogain et al.⁷⁴ untersucht. Dabei wurden Daten von 426 Patienten erhoben. Untersucht wurde der Effekt der IZ-Beschichtung in Bezug auf die postoperativen Infektionsraten. Eine signifikante Reduktion der Infektionsraten durch die IZ-Beschichtung des AMS800 konnte jedoch im viermonatigen Nachbeobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden.⁷⁴

ZSI 375®

Der Zephyr, sog. ZSI 375® (Zephyr Surgical Implants, Genf, Schweiz) wurde 2007 eingeführt und besteht aus zwei Komponenten: Einer Manschette, die ebenfalls zirkumferent um die Harnröhre positioniert wird, und einer Pumpe, die im Skrotalfach zu liegen kommt (siehe Abbildung 13).²⁴ Die beiden Einzelteile sind über knicksichere Schläuche verbunden und flüssigkeitsgefüllt. Der druckregulierende Ballon entfällt hier und ist als Teil der Kontrollpumpe integriert. Dementsprechend weist die Pumpe im Vergleich zum AMS800 einen größeren

Umfang auf. Weiterhin unterscheidet sich der Zephyr vom AMS800 durch seine postoperative Adjustierbarkeit. Hierfür kann die Kontrollpumpe im Skrotalfach perkutan punktiert und mit zusätzlicher Flüssigkeit befüllt werden, sodass ein höherer Verschlussdruck erzielt wird. So ist es möglich, den Manschettendruck auch nach Implantation zu erhöhen. Das System selbst wird wie beim AMS800 über die Pumpe im Skrotalfach bedient.²⁴



Abbildung 13 ZSI 375[®]; links die Pumpe, rechts die Manschette.⁹⁰

VICTO[®] und VCTO+[®]

VICTO[®] (Promedon, Cordoba, Argentinien) ist ebenfalls ein dreiteiliger AUS und wurde im Jahr 2006 entwickelt. Ähnlich wie der ZSI 375[®] ist das Produkt vorkonnetiert und muss nicht während der Implantation zusammengesetzt werden. Die einzelnen Komponenten umfassen ebenfalls einen druckregulierenden Ballon, eine Manschette und eine Pumpe. VICTO+[®] verfügt zusätzlich über einen sog. Stressballon (siehe Abbildung 14).⁹¹ Dieser dient zur kurzfristigen, bedarfsgerechten Druckerhöhung im System bei einer vorübergehenden, z.B. Husten, intraabdominellen Druckerhöhung. Somit kann verhindert werden, dass bei körperlicher Belastung der Verschlussdruck der Manschette überwunden wird und Urin ungewollt austritt. Durch den zweiten Ballon sollen dauerhaft erhöhte Verschlussdrücke und somit mögliche konsekutive Komplikationen vermieden werden.⁹¹ Beide Systeme können über einen Port am druckregulierenden Ballon postoperativ zusätzlich befüllt werden, um den Verschlussdruck der Manschette individuell anzupassen. Zur Blasenentleerung wird wie auch beim AMS800 und ZSI 375[®] die im Skrotalfach positionierte Pumpe bedient.⁹²



Abbildung 14 VICTO+® mit einem druckregulierenden Ballon, einem Stressballon, der Manschette sowie der Pumpe mit integriertem Port.⁹¹

1.4 Stammzelltherapie

In diesem Bereich gibt es bis jetzt nur wenige Publikationen, welche die Effektivität der Therapie mit autologen Stammzellen bei männlicher Belastungsharninkontinenz untersucht haben. Mitterberger et al.⁹³ führten 2008 eine Studie durch, bei der Patienten mit männlicher Belastungsharninkontinenz nach radikaler Prostatektomie eine Injektion mit Myoblasten und Fibroblasten erhielten. 12 Monate nach der Behandlung waren 65 % der Patienten kontinent und zeigten eine Zunahme der Wanddicke der Harnröhre, sowie eine verbesserte Kontraktilität des Harnröhrenschließmuskels.⁹³ Cornu et al.⁹⁴ konnten in einer weiteren Studie ähnliche Ergebnisse erzielen. Weitere Studien sind allerdings notwendig, um die Effektivität zu beurteilen.²⁴

2 Ziel der Arbeit

Der artifizielle Harnröhrensphinkter AMS800 ist auch fast 40 Jahre nach seiner Entwicklung weiterhin der Goldstandard zur Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz.⁵⁶ Das aktuelle Design ist seit Jahrzehnten nur gering geändert worden. Innovativ war die Einführung einer antibiotischen Beschichtung mit Minocyclin und Rifampicin (Handelsname InhibiZone®),

welche die Infektionsraten des Implantats signifikant reduzieren sollte. Diese Hypothese ist bisher jedoch nicht mit ausreichender Evidenz belegt.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss der IZ-Beschichtung auf die Infektionsraten des AMS800 bei der Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz untersucht. Ziel war die Analyse, ob die Inhibizone®-Beschichtung des AMS800 zu einer signifikanten Reduktion der Infektions- und folglich Explantationsrate führt, zumal eine Infektion meist eine temporäre oder dauerhafte Explantation des gesamten oder eines Anteils des artifiziellen Harnröhrensphinkters zur Folge hat. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im THE JOURNAL of UROLOGY® am 2. Februar 2017 publiziert.⁹⁵

3 Ethikvotum

Es lag ein Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt am Main mit der Nr. 442/13 zur Durchführung der Studie vor, welches die vorliegende Studie zustimmend bewertete.

4 Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit war eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie mit insgesamt 18 teilnehmenden Studienzentren aus Österreich und Deutschland zur Evaluierung von chirurgischen Behandlungsverfahren der männlichen Belastungsharninkontinenz. Patienten, die zwischen den Jahren 2010 und 2012 ein chirurgisches Verfahren zur Therapie einer männlichen Belastungsharninkontinenz erhalten hatten, wurden retrospektiv erfasst. Die Studienpopulation entspricht der Anzahl der therapierten Patienten in den teilnehmenden Studienzentren im definierten Beobachtungszeitraum. In der Datenerfassung wurden die perioperativen Daten in Bezug auf das chirurgische Verfahren sowie Nachsorgen in den beteiligten Zentren berücksichtigt.

Aufgrund des erhöhten Risikos von Komplikationen und alterierten funktionellen Ergebnissen bei sekundären Implantationen,⁷³ d.h. vorheriger Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters, wurden nur Patienten mit primärer Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters in die hiesige Auswertung eingeschlossen.

Die Entscheidung zur Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters AMS800, sowie die Verwendung einer IZ-Beschichtung, war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht standardisiert. Die Indikation sowie Verwendung eines antibiotikabeschichteten Implantates lag im Ermessen des behandelnden Chirurgen sowie Patientenpräferenz und wurde in einem Aufklärungsgespräch mit den Patienten einvernehmlich getroffen.

Eine Wiedervorstellung der Patienten erfolgte üblicherweise 4 – 6 Wochen nach der Operation, um den artifiziellen Harnröhrensphinkter zu aktivieren. Die darauffolgenden Nachbeobachtungszeiträume waren nicht standardisiert und lagen im Ermessen des Operateurs und Patientenbedarf. Üblicherweise wurden die Patienten in den jeweiligen Studienzentren wiederholt zur Verlaufskontrolle betreut.

Baseline Charakteristika, perioperativer Verlauf sowie Ergebnisse der Aktivierung und Nachbeobachtung wurden retrospektiv aus der medizinischen Patientenakte entnommen. Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Anthropometrische Daten, Ursache der Harninkontinenz, Dauer der Harninkontinenz, vorausgehende Strahlentherapie des kleinen Beckens, vorausgehende chirurgische Therapie einer Harnröhrenstriktur und Komorbiditäten. Die intraoperative Datenerhebung umfasste das verwendete Implantat mit oder ohne IZ-Beschichtung, die Verwendung einer Einzel- oder Doppelmanschette, Operationszeit, intraoperative Komplikationen. Im postoperativen Verlauf und Nachbeobachtung wurden die Komplikationen und die medizinischen Angaben im Follow-up erfasst. Da die Verwendung einer Doppelmanschette mit dem erhöhten Risiko für eine Infektion als auch Explantation assoziiert ist,⁹⁶ und auch die Gesamtmenge an Antibiotika aufgrund der Doppelmanschette höher liegt als bei einer Einzelmanschette, erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patienten, die primär eine Einzel- oder Doppelmanschette erhalten hatten.

Allgemein gültige Definitionen der Komplikationen bei artifiziellen Harnröhrensphinktern liegen nicht vor. Anhand der Literaturrecherche wurden folgende Definitionen für die hiesige Studie definiert:

- Postoperative Blutungen: Identifiziert durch Hämatome im Skrotal- und Perinealbereich.
- Infektion: Jede lokale Entzündungsreaktionen im Operationsgebiet, d.h. perineal, abdominelle Inzision und Skrotum, die mit typischen klinischen Symptomen wie Fieber, Rötung, lokalem Druckschmerz und/oder Abszedierung einhergingen, unabhängig davon ob gleichzeitig eine urethrale Arrosion bestand oder nicht.
- Frühinfektion: Auftreten innerhalb der ersten sechs Monate nach der Operation.
- Urethrale Arrosion: urethroskopischer Nachweis eines Substanzdefekts der Harnröhre mit konsekutiver Visualisierung der Manschette in der Harnröhre.
- Infektion/Urethrale Arrosion: Simultanes Auftreten einer Arrosion und Infektion oder Infektion oder Arrosion.
- Explantation: Komplette oder partielle Entfernung des Implantats, was zu einem dauerhaften oder temporären (bis zur Reimplantation) Wiederauftreten der Harninkontinenz führte.

4.1 Primäre Hypothese und Endpunkt

Die primäre Hypothese war, dass die Verwendung des AMS800 mit IZ-Beschichtung die Infektionsraten signifikant reduziert. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Infektionen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und einem AMS800 nIZ.

4.2 Sekundäre Hypothese und Endpunkt

Üblicherweise erfordert eine Infektion des Implantats dessen teilweise oder komplette Explantation. Die sekundäre Hypothese lautete daher, dass die Verwendung einer IZ-Beschichtung die Anzahl der Explantationen signifikant reduzieren kann. Hiervon sollten auch mögliche latente Infektionen, welche sich möglicherweise durch eine Harnröhrenarrosion klinisch präsentieren, berücksichtigt werden. Der sekundäre Endpunkt war die Anzahl der Explantationen im Vergleich zwischen Patienten, die den AMS800 IZ und AMS800 nIZ erhalten haben.

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Anzahl aller Komplikationen und das geschätzte infektions- und explantationsfreie Überleben im Vergleich zwischen AMS800 mit und ohne IZ-Beschichtung.

4.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt. Deskriptive Verfahren wurden zur Darstellung von Häufigkeiten angewandt, sowie Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane mit Interquartilsabstand wie jeweils anwendbar. Der unabhängige t-Test für kontinuierliche Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen wurden angewandt, um die Homogenität der Variablen innerhalb der Gruppe nachzuweisen. Zur Identifizierung von Variablen, die den primären Endpunkt beeinflussen, wurden folgende Risikofaktoren definiert: Vorhandensein eines Diabetes mellitus, vorangehende Strahlentherapie des kleinen Beckens, vorangehende chirurgische Therapie einer Urethrastriktur, postoperative Blutung, Dauer der Antibiotikagabe, Wundheilungsstörung, mechanische Fehlfunktion und urethrale Arrosion. Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Variablen zu identifizieren, die das Auftreten einer Infektion und Explantation beeinflussen. Das geschätzte infektionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und durch einen Log-rank Test analysiert. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde bei allen statistischen Tests als signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

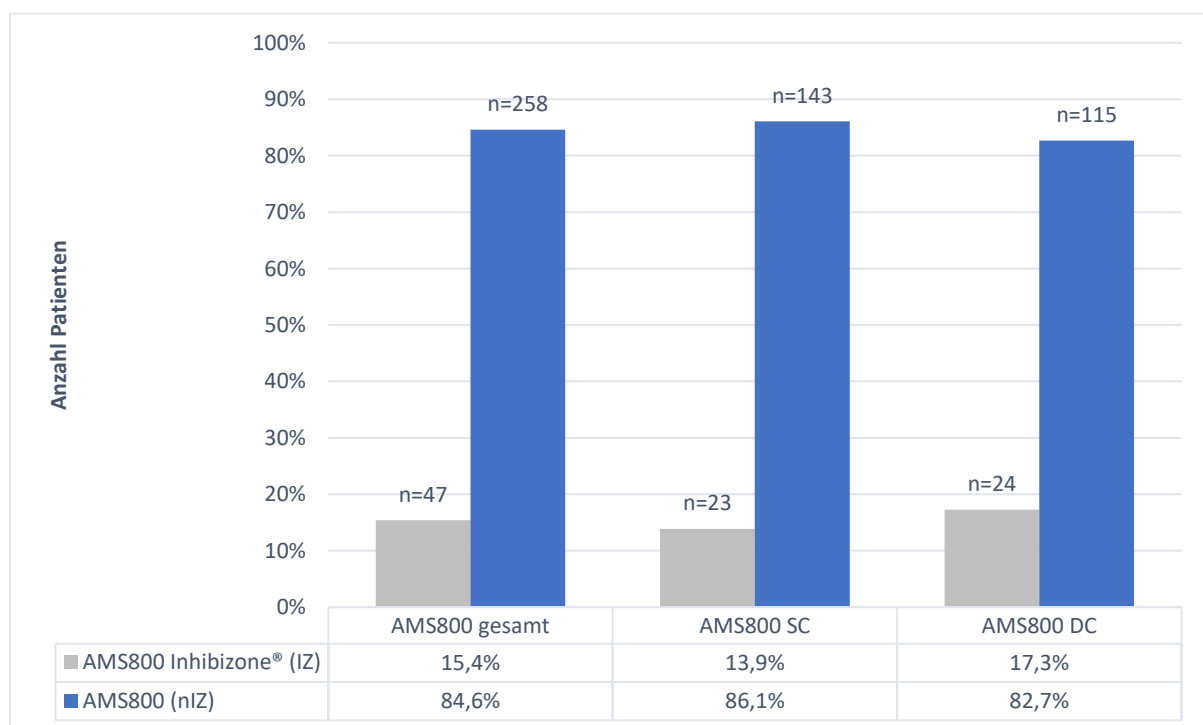
Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie eingegangen.

5.1 Baseline

Die medizinischen Daten von insgesamt 1.047 Patienten, die zwischen den Jahren 2010 und 2012 aufgrund einer männlichen Belastungsharninkontinenz in den Studienzentren ein chirurgisches Verfahren erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Hiervon hatten insgesamt 506 (48,3 %) Patienten einen AUS erhalten, wobei in insgesamt 482 (46,0 %) dieser Patienten ein AMS800 verwendet wurde. Eine primäre Implantation des AMS800 wurde bei insgesamt 305 Patienten durchgeführt.

Eine IZ-Beschichtung wurde bei 47 (15,4%) Patienten mit einer primären AMS800 Implantation verwendet und 258 (84,5%) erhielten ein Implantat ohne IZ-Beschichtung (nIZ) (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15 Anzahl der Patienten mit einem AMS800 im Vergleich zwischen IZ- und nIZ-Gruppe sowie SC und DC Verteilung



IZ Inhibizone®, nIZ non Inhibizone®, SC Single Cuff, DC Double Cuff

Die Baselinecharakteristika im Vergleich zwischen den Patienten der IZ- und nIZ-Gruppe sind

in Tabelle 1 dargestellt. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zur Baseline.

Tabelle 1 Baselinecharakteristika im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ

Variable	IZ n = 47	nIZ n = 258	p-Wert
AMS800, n (%)	47 (15,4)	258 (84,5)	-
Mittelwert Alter, Jahre ± SD	71,4 ± 5,6	70,2 ± 7	0,208
Diabetes mellitus, n (%)	5 (10,6)	47 (18,2)	0,204
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, n (%)	17 (36,2)	82 (31,8)	0,055
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, n (%)	15 (31,9)	87 (33,7)	0,809

*Signifikant $p < 0,05$, SD Standardabweichung, Z.n. Zustand nach, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

5.2 Univariate Analyse

Infektionen des Implantats traten bei insgesamt 25 (8,25%) Patienten auf. Eine Explantation erfolgte bei insgesamt 59 (19,3%) Patienten. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsraten zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 2). Insbesondere hatte die IZ-Beschichtung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Infektions- ($p = 0.932$), Frühinfektions- ($p = 0.709$), Infektions-/Arrosions- ($p = 0.271$) oder Explantationsraten ($p = 0.715$) (siehe

Abbildung 16).

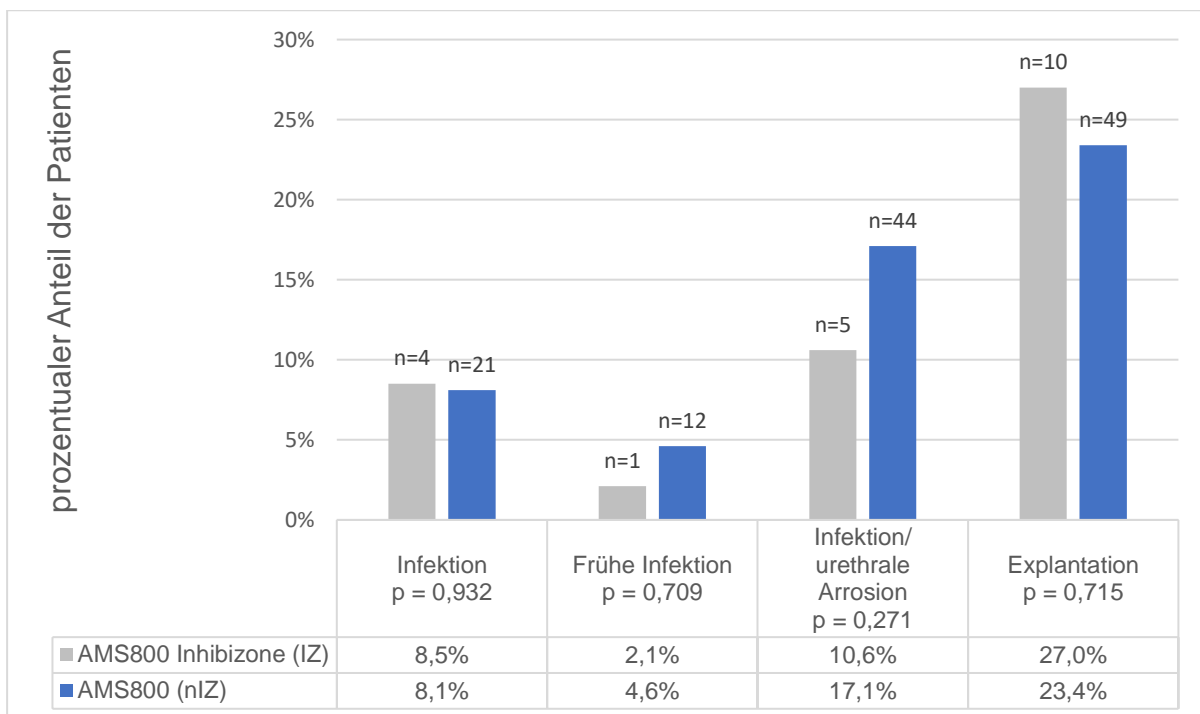
Tabelle 2 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ

Komplikationen	IZ n = 47	nIZ n = 258	p-Wert
Wundheilungsstörung, n (%)	0	7 (2,7)	0,253
Postoperative Blutung, n (%)	0	18 (7)	0,062
Akuter Harnverhalt, n (%)	5 (10,6)	30 (11,6)	0,845
Dislokation, n (%)	0	9 (3,5)	0,194
Urethrale Arrosion, n (%)	4 (8,5)	32 (12,4)	0,447

Komplikationen	IZ n = 47	nIZ n = 258	p-Wert
Infektion des Implantats, n (%)	4 (8,5)	21 (8,1)	0,932
Frühinfektion des Implantats, n (%)	1 (2,1)	12 (4,6)	0,709
Infektion/urethrale Arrosion, n (%)	5 (10,6)	44 (17,1)	0,271
Mechanische Fehlfunktion, n (%)	3 (6,4)	6 (2,3)	0,131
Explantation, n (%)	10 (21,3)	49 (19)	0,715

*Signifikant $p < 0,05$, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

Abbildung 16 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ



Signifikanz $p < 0,05$, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion konnten die Wundheilungsstörung ($p = 0,001$) und urethrale Arrosion ($p < 0,001$) identifiziert werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der Gesamtkohorte

Risikofaktoren	Infektion Nein	Infektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, n (%)	49 (17,5)	6 (24)	0,418

Risikofaktoren	Infektion Nein	Infektion Ja	p-Wert
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	88 (31,4)	11 (44)	0,264
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	94 (33,6)	8 (32)	1,000
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	15 (5,4)	3 (12)	0,174
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	4 (1,4)	3 (12)	0,014*
Mechanische Fehlfunktion, <i>n (%)</i>	9 (3,2)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n (%)</i>	24 (8,6)	12 (48)	< 0,001*

*Signifikant $p < 0,05$

In Bezug auf die Frühinfektion fand sich eine signifikante Korrelation mit Diabetes mellitus, Wundheilungsstörung ($p < 0,001$), postoperativer Blutung ($p = 0,007$) und urethraler Arrosion ($p = 0,002$) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der Gesamtkohorte

Risikofaktoren	Frühinfektion Nein	Frühinfektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	50 (17,1)	5 (38,5)	0,036*
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	95 (32,5)	4 (30,8)	1,000
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	99 (33,9)	3 (23,1)	0,555
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	15 (5,1)	3 (23,1)	0,007*
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	4 (1,4)	3 (23,1)	<0,001*
Mechanische Fehlfunktion, <i>n (%)</i>	9 (3,1)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n (%)</i>	31 (10,6)	5 (38,5)	0,002*

*Signifikant $p < 0,05$

Das Auftreten einer kombinierten Infektion/urethrale Arrosion korrelierte signifikant mit einer vorausgegangenen Radiatio ($p = 0,001$) und urethraler Arrosion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der Gesamtkohorte

Risikofaktoren	Infektion/urethrale Arrosion Nein	Infektion/urethrale Arrosion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	44 (17,2)	11 (22,4)	0,417
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	73 (28,5)	26 (73,1)	0,001*
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	82 (32)	20 (40,8)	0,250
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	14 (5,5)	4 (8,2)	0,505
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	4 (1,6)	3 (6,1)	0,085
Mechanische Fehlfunktion, <i>n (%)</i>	9 (3,5)	0	0,364
Urethrale Arrosion, <i>n (%)</i>	0	36 (73,5)	<0,001*

*Signifikant $p < 0,05$

Als Risikofaktoren für die Explantation des Implantats konnten in univariater Analyse die vorausgegangene Radiatio ($p = 0,044$), Wundheilungsstörung ($p = 0,028$), mechanische Fehlfunktion ($p < 0,001$), urethrale Arrosion ($p < 0,001$), Infektion ($p < 0,001$), frühe Infektion ($p < 0,001$) und Infektion/urethrale Arrosion ($p < 0,001$) identifiziert werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Explantation in der Gesamtkohorte

Komplikationen	Explantation Nein	Explantation Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	44 (17,9)	11 (18,6)	0,852
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	73 (29,7)	26 (44,1)	0,044*
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	77 (31,3)	25 (42,4)	0,125
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	14 (5,7)	4 (6,8)	0,759
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	3 (1,2)	4 (6,8)	0,028*

Komplikationen	Explantation Nein	Explantation Ja	p-Wert
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	2 (0,8)	7 (11,9)	<0,001*
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	4 (1,6)	32 (54,2)	<0,001*
Infektion des Implantats, <i>n</i> (%)	2 (0,8)	23 (39)	<0,001*
Frühinfektion des Implantats, <i>n</i> (%)	1 (0,4)	12 (20,3)	<0,001*
Infektion/urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	5 (2)	44 (74,6)	<0,001*

*Signifikant $p < 0,05$

5.3 Multivariate Analyse

Als unabhängige Risikofaktoren für eine Implantatinfektion wurden die Wundheilungsstörung ($p = 0,008$) und Harnröhrenarrosion ($p < 0,001$) identifiziert (siehe Tabelle 7). Die IZ-Beschichtung des AMS800 war ebenso in der multivariaten Analyse nicht mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Infektions- ($p = 0,534$), Frühinfektions- ($p = 0,978$), Infektion/Arrosions- ($p = 0,952$) oder Explantationsraten ($p = 0,214$) korreliert.

Tabelle 7 Unabhängige Risikofaktoren für eine Infektion oder Explantation des AMS800

Unabhängige Risikofaktoren	OR	CI	p
Infektion			
Wundheilungsstörung	14,93	2,03-110,03	0,008*
Urethrale Arrosion	13,34	4,6-38,64	<0,001*
Frühe Infektion			
Wundheilungsstörung	19,51	2,24-169,93	0,007*
Urethrale Arrosion	12,00	2,76-52,15	0,001*
Infektion/urethrale Arrosion			
Wundheilungsstörung	16,89	2,11-134,76	0,008*
Explantation			
Wundheilungsstörung	11,82	1,8-77,67	0,010*

Unabhängige Risikofaktoren	OR	CI	p
Urethrale Arrosion	111,91	32,59-384,34	<0,001*
Mechanische Fehlfunktion	39,27	7,07-217,99	<0,001*

*Signifikanz <0,05

Bis auf eine Ausnahme wurden alle Implantate bei Auftreten einer Infektion nach einer medianen Zeit von 9 Monaten (IQR 2-24) explantiert [nIZ 11 Monate (IQR 3-26) vs. IZ 6,5 Monate (IQR 2-15); $p=0,598$]. Bei einem Patienten wurde eine Infektion beschrieben, dieser stellte sich jedoch nicht mehr in der Klinik vor, sodass keine abschließende Beurteilung mehr möglich war. Als unabhängige Risikofaktoren für eine Explantation wurden die Infektion/urethrale Arrosion ($p = 0,001$) und mechanische Fehlfunktion ($p < 0,001$) identifiziert.

5.4 Follow-Up

Die mediane Nachbeobachtungszeit der gesamten Kohorte betrug 12 Monate (IQR 4-28), wobei die mediane Nachbeobachtungszeit in der nIZ-Gruppe signifikant länger war [$p < 0,001$; 18,3 Monate (IQR 5-30) vs. 7,5 Monate (IQR 0-12)].

5.5 Perioperative Antibiose

Die mediane Dauer der perioperativen Antibiose der gesamten Kohorte war 5 Tage (IQR 5-8). Dabei war die Dauer der perioperativen Antibiotikagabe um einen Tag signifikant kürzer bei Patienten, die einen antibiotikabeschichteten AMS800 IZ erhalten haben [$p < 0,001$; 5,1 Tage (IQR 5-6) vs. 7,3 Tage (IQR 5-10)]. Die Dauer der Antibiose zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Infektions- ($p = 0,215$) und Explantationsraten ($p = 0,214$).

5.6 Geschätztes infektionsfreies Überleben

Das geschätzte infektionsfreie Überleben nach Kaplan Meier lag bei 73,4% nach 45 Monaten. Die mittlere infektionsfreie Überlebenszeit nach Kaplan Meier betrug für die nIZ-Gruppe 50,1 Monate (CI 46,4-53,9) und für die IZ-Gruppe 40,3 Monate (CI 29,1-50,5), wobei der Unterschied im Log-Rank Test nicht statistisch signifikant war ($p = 0,607$; siehe Abbildung 17).

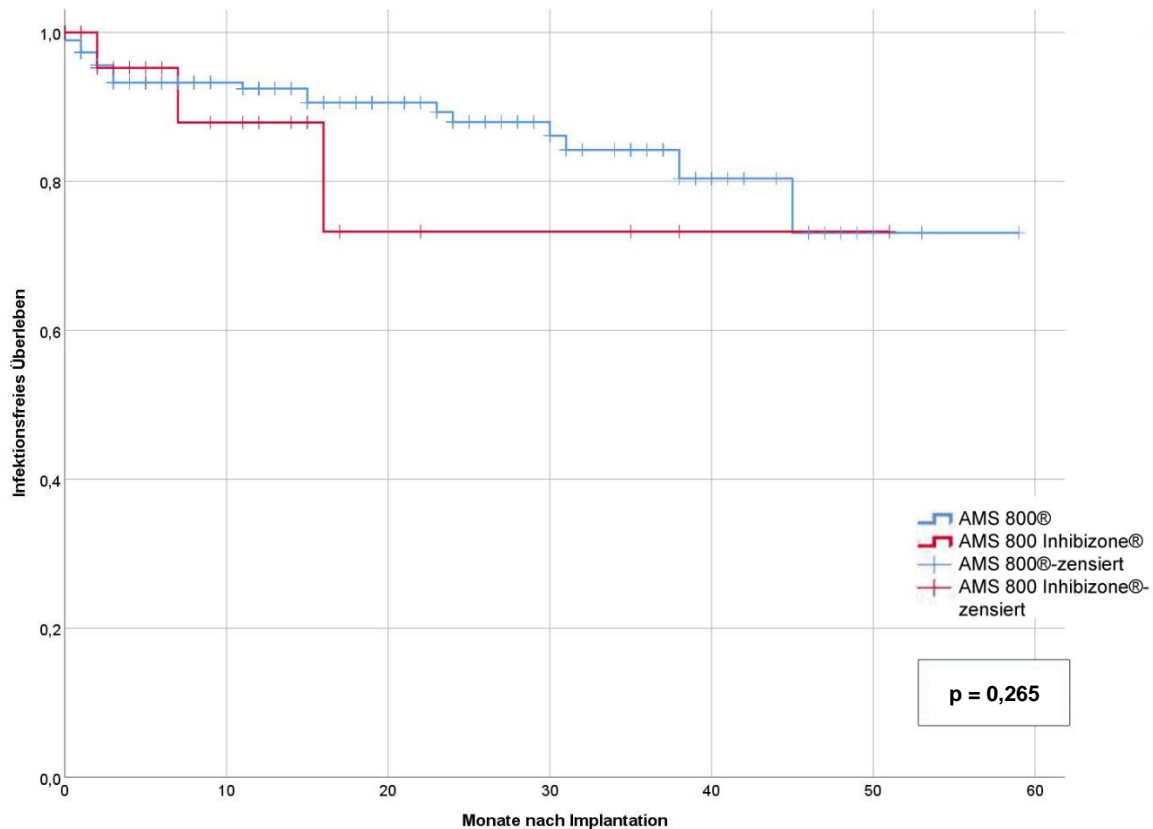


Abbildung 17 Geschätztes infektionsfreies Implantatüberleben nach Kaplan Meier

5.7 Subgruppenanalyse

Im Folgenden wird die Subgruppenanalyse bei Verwendung einer Einzel- oder Doppelmanschette dargestellt.

5.7.1 AMS800 mit Einzelmanschette

Eine Einzelmanschette (Single cuff (SC)) wurde bei 166 (54,4%) Patienten verwendet. Hiervon lag eine IZ-Beschichtung bei 23 (13,8%) Implantaten vor.

Die Baseline Charakteristika wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ oder AMS800 nIZ bei Verwendung einer Einzelmanschette auf (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Baseline Charakteristika von Patienten mit einem AMS800 SC im Vergleich zwischen IZ und nIZ-Gruppe

Variable	IZ n = 23	nIZ n = 143	p
AMS800 SC, n (%)	23 (13,9)	143 (86,1)	-
Mittleres Alter, Jahre \pm SD	73,5 \pm 5,8	74,3 \pm 6,6	0,597

Variable	IZ n = 23	nIZ n = 143	p
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, n (%)	3 (13)	39 (27,3)	0,088
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, n (%)	6 (26,1)	43 (30,1)	0,700
Diabetes mellitus, n (%)	2 (8,7)	24 (16,8)	0,241

*Signifikanz $p < 0,05$, SD Standardabweichung, Z.n. Zustand nach, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®, SC Single Cuff

5.7.1.1 Univariate Analyse

Die Komplikationsraten sind in Tabelle 9 dargestellt. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der IZ- und nIZ-Gruppe.

Tabelle 9 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ in der SC Kohorte

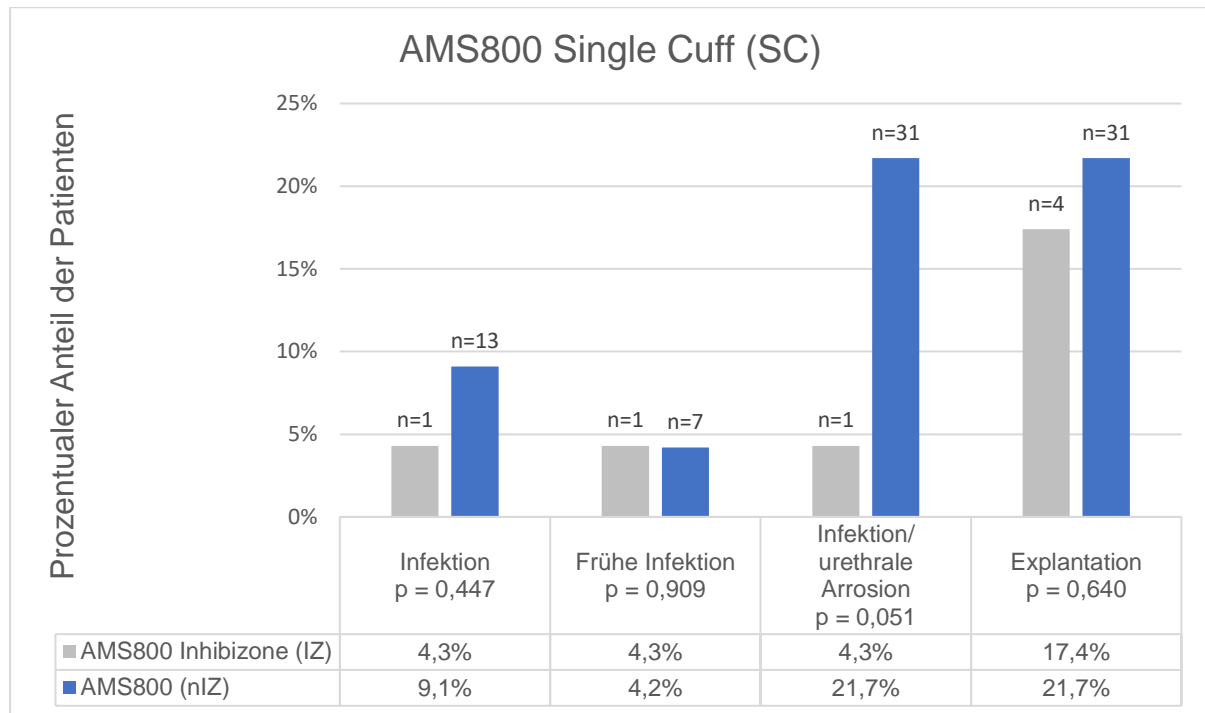
Komplikationen	IZ n = 23	nIZ n = 143	p
Wundheilungsstörung, n (%)	0	4 (2,8)	0,363
Postoperative Blutung, n (%)	0	10 (7)	0,191
Akuter Harnverhalt, n (%)	3 (13)	16 (11,2)	0,795
Dislokation, n (%)	0	5 (3,5)	0,363
Urethrale Arrosion, n (%)	1 (4,3)	23 (16,1)	0,137
Infektion des Implantats, n (%)	1 (4,3)	13 (9,1)	0,447
Frühinfektion des Implantats, n (%)	1 (4,3)	7 (4,2)	0,909
Infektion/urethrale Arrosion, n (%)	1 (4,3)	31 (21,7)	0,051
Mechanische Fehlfunktion, n (%)	1 (4,3)	6 (2,3)	0,131
Explantation, n (%)	4 (17,4)	31 (21,7)	0,640

*Signifikanz $p < 0,05$, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

Insbesondere konnte keine Korrelation zwischen der IZ-Beschichtung und der Infektions- ($p=0,447$), Frühinfektions- ($p=0,909$) und Explantationsrate ($p=0,640$) festgestellt werden. Es

zeigte sich jedoch, dass die kombinierte Infektions- und urethrale Arrosonsrate tendenziell häufiger in der nIZ- Gruppe [n = 31(21,7%)] als in der IZ-Gruppe [n = 1(4,3%)] aufgetreten ist, obwohl das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ($p = 0,051$) (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 SC im Vergleich zwischen IZ- und nIZ- Gruppe



*Signifikanz $p < 0,05$, IZ = InhibiZone®, nIZ = non InhibiZone®

Das Auftreten einer Infektion korrelierte in der univariaten Analyse signifikant mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus ($p = 0,013$), Wundheilungsstörung ($p = 0,004$) und urethraler ArroSION ($p = 0,007$) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der SC Kohorte

Risikofaktoren	Infektion Nein	Infektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, n (%)	21 (13,8)	6 (42,9)	0,013*
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, n (%)	38 (25)	4 (28,6)	0,754
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikatur, n (%)	47 (30,9)	2 (14,3)	0,236
Postoperative Blutung, n (%)	8 (5,3)	2 (14,3)	0,201
Wundheilungsstörung, n (%)	2 (1,3)	3 (21,4)	0,004*

Risikofaktoren	Infektion Nein	Infektion Ja	p-Wert
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	3 (2)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	18 (11,8)	6 (42,9)	0,007*

*Signifikanz $p < 0,05$

Die Frühinfektion korrelierte signifikant mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus ($p = 0,003$), Wundheilungsstörung ($p < 0,001$) und urethraler Arrosion ($p = 0,016$) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der SC Kohorte

Risikofaktoren	Frühinfektion Nein	Frühinfektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	22 (13,9)	5 (62,5)	0,003*
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n</i> (%)	40 (25,3)	2 (25)	1,000
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n</i> (%)	48 (30,4)	1 (12,5)	0,439
Postoperative Blutung, <i>n</i> (%)	8 (5,1)	2 (25)	0,075
Wundheilungsstörung, <i>n</i> (%)	2 (1,3)	3 (37,5)	<0,001*
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	3 (1,9)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	20 (12,7)	4 (50)	0,016*

*Signifikanz $p < 0,05$

Das Auftreten einer kombinierten Infektion/urethrale Arrosion korrelierte signifikant mit einer vorausgegangenen Radiatio ($p = 0,012$) und mit urethraler Arrosion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der SC Kohorte

Risikofaktoren	Infektion/urethrale Arrosion Nein	Infektion/urethrale Arrosion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	19 (14,2)	8 (25)	0,180

Risikofaktoren	Infektion/urethrale Arrosion Nein	Infektion/urethrale Arrosion Ja	p-Wert
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	28 (20,9)	14 (43,8)	0,012*
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	39 (29,1)	10 (31,3)	0,831
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	7 (5,2)	3 (9,4)	0,408
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	2 (1,5)	3 (9,4)	0,05
Mechanische Fehlfunktion, <i>n (%)</i>	3 (2,2)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n (%)</i>	0	24 (75)	<0,001*

*Signifikanz $p < 0,05$

Die Explantation korrelierte signifikant mit einer vorausgehenden Radiatio ($p = 0,030$), urethralen Arrosion ($p < 0,001$), Infektion ($p < 0,001$), frühen Infektion ($p < 0,001$) und einer Infektion/urethralen Arrosion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Explantation in der SC-Kohorte

Komplikationen	Explantation Nein	Explantation Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	19 (14,5)	8 (22,9)	0,301
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n (%)</i>	28 (21,4)	14 (40)	0,030*
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n (%)</i>	37 (28,2)	12 (34,3)	0,533
Postoperative Blutung, <i>n (%)</i>	7 (5,3)	3 (8,6)	0,441
Wundheilungsstörung, <i>n (%)</i>	2 (1,5)	3 (8,6)	0,064
Mechanische Fehlfunktion, <i>n (%)</i>	1 (0,8)	2 (5,7)	0,113
Urethrale Arrosion, <i>n (%)</i>	2 (1,5)	22 (62,9)	<0,001*
Infektion des Implantats, <i>n (%)</i>	1 (0,8)	13 (37,1)	<0,001*
Frühinfektion des Implantats, <i>n (%)</i>	1 (0,8)	7 (20)	<0,001*

Komplikationen	Explantation Nein	Explantation Ja	p-Wert
Infektion/urethrale Arrosion, n (%)	2 (1,5)	30 (85,7)	<0,001*

*Signifikanz $p < 0,05$

5.7.1.2 Multivariate Analyse

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion konnte der Diabetes mellitus ($p = 0,024$), Wundheilungsstörung ($p=0,038$) und urethrale Arrosion ($p = 0,001$) identifiziert werden. Auch in der multivariaten Analyse zeigte die IZ-Beschichtung keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten ($p = 0,779$).

Als unabhängige Risikofaktoren für eine Explantation konnten die mechanische Fehlfunktion ($p = 0,012$), urethrale Arrosion ($p < 0,001$) und Infektion ($p < 0,001$) identifiziert werden.

5.7.1.3 Follow up

Die mediane Nachbeobachtungszeit der gesamten SC-Kohorte betrug 11 Monate (3-22 IQR), wobei die mediane Nachbeobachtungszeit der nIZ-Gruppe signifikant länger war [$p = 0,002$; 12 Monate (IQR 4-25) vs. 2 Monate (IQR 0-12)].

5.7.1.4 Perioperative Antibiose

In der binären logistischen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Dauer der Antibiose auf die Infektion in der SC-Kohorte nachgewiesen werden ($p = 0,421$).

5.7.2 AMS800 mit Doppelmanschette

Die Patientencharakteristika zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Baseline Charakteristika bei Patienten mit einem AMS800 DC im Vergleich zwischen IZ- und nIZ-Gruppe

Variable	IZ n = 24	nIZ n = 115	p
AMS800 DC Cuff, n (%)	24 (17,3%)	115 (82,7%)	-
Alter, Jahre \pm SD	73,1 \pm 4,9	70,2 \pm 7,4	0,060
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, n (%)	14 (58,3%)	43 (37,3%)	0,072

Variable	IZ n = 24	nIZ n = 115	p
Z.n. chirurgischer Intervention bei urethraler Striktur, n (%)	9 (37,1%)	44 (38,2%)	0,945
Diabetes mellitus, n (%)	3 (12,5%)	26 (22,6%)	0,210

*Signifikanz $p < 0,05$, SD Standardabweichung, Z.n. Zustand nach, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

5.7.2.1 Univariate Analyse

Die Komplikationsraten bei Patienten mit einem AMS800 DC zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der IZ- und nIZ-Gruppe (siehe Tabelle 15):

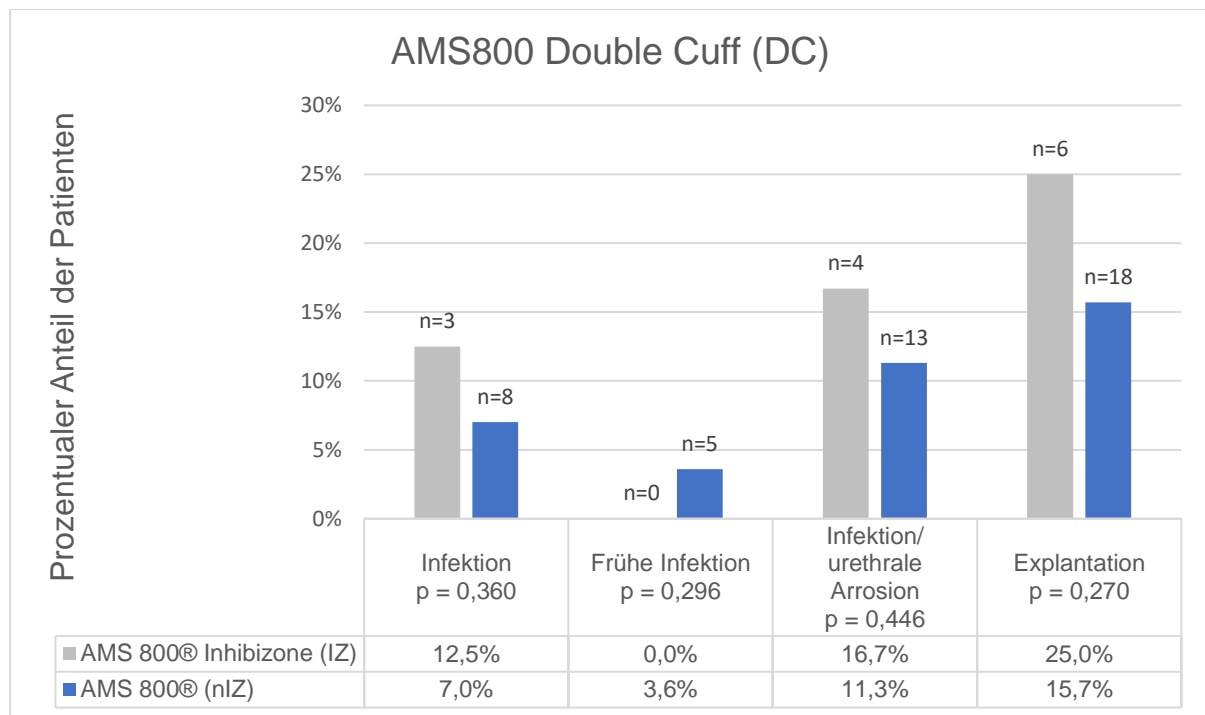
Tabelle 15 Komplikationen im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ in der DC Kohorte

Komplikationen	IZ n = 24	nIZ n = 115	p
Wundheilungsstörung, n (%)	0	2 (1,7)	0,515
Postoperative Blutung, n (%)	0	8 (7)	0,183
Akuter Harnverhalt, n (%)	2 (8,3)	14 (12,2)	0,592
Dislokation, n (%)	0	4 (3,5)	0,354
Urethrale Arrosion, n (%)	3 (12,5)	9 (7,8)	0,458
Infektion des Implantats, n (%)	3 (12,5)	8 (7)	0,360
Frühinfektion des Implantats, n (%)	0	5 (3,6)	0,296
Infektion/urethrale Arrosion, n (%)	4 (16,7)	13 (11,3)	0,446
Mechanische Fehlfunktion, n (%)	2 (8,3)	4 (3,5)	0,287
Explantation, n (%)	6 (25)	18 (25,7)	0,270

*Signifikant $p < 0,05$, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

Insbesondere zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Infektion ($p=0,360$), frühe Infektion ($p=0,296$), kombinierte Infektion/urethrale Arrosion ($p=0,466$) oder Explantationsrate ($p=0,270$) (siehe Abbildung 19). Bis auf eine Ausnahme wurden alle Sphinktere bei Auftreten einer Infektion explantiert.

Abbildung 19 Infektions- und Explantationsraten im Vergleich zwischen Patienten mit einem AMS800 IZ und AMS800 nIZ DC



Signifikanz $p < 0,05$, IZ InhibiZone®, nIZ non InhibiZone®

Das Auftreten einer Infektion korrelierte in univariater Analyse signifikant mit der urethralen Arrosion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion in der DC Kohorte

Risikofaktoren	Infektion Nein	Infektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	28 (21,9)	0	0,120
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n</i> (%)	50 (39,1)	7 (63,6)	0,125
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikatur, <i>n</i> (%)	47 (36,7)	6 (54,5)	0,333
Postoperative Blutung, <i>n</i> (%)	7 (5,5)	1 (9,1)	0,492
Wundheilungsstörung, <i>n</i> (%)	2 (1,6)	0	1,000
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	6 (4,7)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	6 (4,7)	6 (54,5)	<0,001*

*Signifikanz $p < 0,05$

In Bezug auf die Frühinfektion fand sich keine Korrelation mit den untersuchten Variablen (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühinfektion in der DC Kohorte

Risikofaktoren	Frühinfektion Nein	Frühinfektion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	28 (20,9)	0	0,583
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n</i> (%)	55 (41)	2 (40)	1,000
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n</i> (%)	51 (38,1)	2 (40)	1,000
Postoperative Blutung, <i>n</i> (%)	7 (5,2)	1 (20)	0,260
Wundheilungsstörung, <i>n</i> (%)	2 (1,5)	0	1,000
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	6 (4,5)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	11 (8,2)	1 (20)	0,368

*Signifikanz $p < 0,05$

Das Auftreten einer kombinierten Infektion/urethrale Arrosion korrelierte signifikant mit einer vorausgehenden Radiatio ($p = 0,016$) und urethraler Arrosion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion/urethrale Arrosion in der DC Kohorte

Risikofaktoren	Infektion/urethrale Arrosion Nein	Infektion/urethrale Arrosion Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	25 (20,5)	3 (17,6)	1,000
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n</i> (%)	45 (36,9)	12 (70,6)	0,016*
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n</i> (%)	43 (35,2)	10 (58,8)	0,068
Postoperative Blutung, <i>n</i> (%)	7 (5,7)	1 (5,9)	1,000
Wundheilungsstörung, <i>n</i> (%)	2 (1,6)	0	1,000

Risikofaktoren	Infektion/urethrale Arrosion Nein	Infektion/urethrale Arrosion Ja	p-Wert
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	6 (4,9)	0	1,000
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	0	12 (70,6)	<0,001*

*Signifikanz $p < 0,05$

Die Explantation war mit mechanischer Fehlfunktion ($p = 0,001$), urethraler Arrosion ($p < 0,001$), Infektion ($p < 0,001$), früher Infektion ($p < 0,001$) und Infektion/urethrale Arrosion assoziiert (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 Univariate Analyse zur Identifikation von Risikofaktoren für eine Explantation in der DC Kohorte

Komplikationen	Explantation Nein	Explantation Ja	p-Wert
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	25 (21,7)	3 (12,5)	0,407
Z.n. Strahlentherapie des kleinen Beckens, <i>n</i> (%)	45 (39,1)	12 (50)	0,366
Z.n. chirurgischer Intervention bei Urethrastrikturen, <i>n</i> (%)	40 (34,8)	13 (54,2)	0,105
Postoperative Blutung, <i>n</i> (%)	7 (6,1)	1 (4,2)	1,000
Wundheilungsstörung, <i>n</i> (%)	1 (0,9)	1 (4,2)	0,317
Mechanische Fehlfunktion, <i>n</i> (%)	1 (0,9)	5 (20,8)	<0,001*
Urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	2 (1,7)	10 (41,7)	<0,001*
Infektion des Implantats, <i>n</i> (%)	1 (0,9)	10 (41,7)	<0,001*
Frühinfektion des Implantats, <i>n</i> (%)	0	5 (20,8)	<0,001*
Infektion/urethrale Arrosion, <i>n</i> (%)	3 (2,6)	14 (58,3)	<0,001*

*Signifikanz $p < 0,05$

5.7.2.2 Multivariate Analyse

Als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion konnte die urethrale Arrosion ($p=0,001$) identifiziert werden. In der multivariaten Analyse zeigte die IZ-Beschichtung keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten ($p=0,737$). Als unabhängige Risikofaktoren für die

Explantation konnten die mechanische Fehlfunktion ($p < 0,001$), urethrale Arrosion ($p = 0,001$) und Infektion ($p < 0,001$) identifiziert werden.

5.7.2.3 Follow up

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate (IQR 4-31), wobei die mediane Nachbeobachtungszeit in der nIz-Gruppe signifikant länger war [$p < 0.001$; 21 Monate (IQR 7-33) vs. 1 Monat (IQR 0-10)].

5.7.2.4 Perioperative Antibiose

In der binären logistischen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Dauer der Antibiose auf die Infektion in der DC-Kohorte nachgewiesen werden ($p = 0,352$).

6 Diskussion

Die Infektion bei chirurgischen Eingriffen ist eine gefürchtete Komplikation, da sie den Erfolg einer chirurgischen Intervention gefährden und möglicherweise den Krankenhausaufenthalt für den Patienten erheblich verlängern kann. Insbesondere bei Implantaten führt eine bakterielle Besiedlung sehr häufig zu deren Explantation. Dies birgt nicht nur eine Belastung für den Patienten, sondern impliziert auch eine Zunahme der Behandlungskosten. Aus diesem Grund muss jeder durch Fakten begründete Versuch unternommen werden, um sowohl die Risiken des Patienten, als auch die finanziellen Kosten zu senken.⁷⁴

Die Antibiotikabeschichtung beim AMS800 geht mit signifikant höheren Kosten für das Implantat einher. Der Preis steigt dabei um durchschnittlich 1300 US\$ für jeden implantierten AUS.⁷⁴ Diese zusätzlichen Kosten können und sollten auch akzeptiert werden, wenn sich daraus ein signifikanter Vorteil für den Patienten ergibt.

Die Einführung der Antibiotikabeschichtung bei prosthetischen Implantaten, wie hydraulischen Schwellkörperimplantaten oder zentralen Venenkathetern, hat sich vielfach bewährt. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die antibiotische Beschichtung zu einem signifikanten Rückgang von Implantat-assoziierten Infektionen führte.⁹⁷ Aufgrund des erfolgreichen Konzepts der antibiotischen Beschichtung wurde diese beim AMS800 eingeführt, wobei jedoch keine Evidenz vorliegt, dass die antibiotische Beschichtung die Infektionsraten tatsächlich signifikant senken kann.

In der Gelenkersatzchirurgie wurde der pathologische Mechanismus von Implantat assoziierten Infektionen erforscht und ist daher gut verstanden.^{98,75} Dabei spielen *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* die größte Rolle.^{76,99} Die Bakterien

verwenden unterschiedliche Adhäsine um die Oberflächen der implantierten Systeme zu kolonisieren.⁷⁵ In der initialen Phase findet eine schnelle Anhaftung auf der Oberfläche statt. Dieser Vorgang wird bei *S. epidermidis* durch unspezifische Faktoren wie Oberflächenspannung, hydrophobe Wechselwirkung und elektrostatische Kräfte eingeleitet und durch spezifische, von den Bakterien gebildete Adhäsionsproteine wie proteinhaltiges Autolysin und einem Polysaccharid Adhäsin (PSA) stabilisiert.¹⁰⁰ Im Gegensatz zu *S. epidermidis* sind bei *S. aureus* Gewebeproteine des menschlichen Körpers wie Fibronectin, Fibrinogen und Kollagen die entscheidenden Faktoren für die Kolonisierung.⁷⁵ *S. aureus* verbindet sich mit diesen Gewebeliganden über selbst gebildete Oberflächenproteine, genannt "microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules" (MSCRAMM).⁷⁵ Des Weiteren spielt in dem Prozess auch die Zusammensetzung sowie die Oberflächenbeschaffenheit des Implantats eine entscheidende Rolle.⁷⁵ Die bakterielle Adhäsion wird gefolgt von einer zweiten Phase, in der die Bakterien akkumulieren, sich untereinander verbinden und somit einen Biofilm formen.¹⁰⁰ Dieser Biofilm wird umgeben von einer Matrix aus Polysacchariden, extrazellulärer DNA, Proteinen und ist reich an Wasser. Zusätzlich besitzt er viele Kanäle und Verbindungen, durch die Nährstoffe zwischen den Bakterien ausgetauscht werden können.⁷⁸ Insgesamt verursacht der Biofilm eine Abschwächung der Immunantwort, indem er die Freisetzung von Immunmediatoren hemmt und zu einem vermehrten Zelltod von Abwehrzellen wie Makrophagen und Granulozyten führt.¹⁰¹ Dieser Biofilm stellt daher den Mechanismus dar, der für das Überleben der Bakterien sorgt.^{77,78,101}

Der Biofilm kann aber nicht nur ein infektiologisches, sondern auch ein funktionelles Problem am Implantat verursachen.⁹⁸ Dabei können die typischen Zeichen einer Infektion wie beispielsweise Schmerzen und/oder Fieber nur gering sein oder komplett fehlen.^{75,98} Insgesamt werden die Infektionsraten von medizinischen Präparaten sehr wahrscheinlich unterschätzt.⁷⁵ Gründe dafür sind zum einen die geringen oder fehlenden Hinweise auf eine Infektion, zum anderen aber auch eine unzureichende Materialgewinnung für bakterielle Kulturen. Weiterhin müssen auch spezielle Techniken Anwendung finden, um sämtliche Keime in einem Biofilm nachzuweisen.⁷⁵ Da die klassischen Symptome einer Infektion fehlen, kommt es zum Auftreten subklinischer Infektionen, die chronifizieren und im Verlauf zu sekundären Komplikationen wie beispielsweise Arrosion oder Funktionsverlust des Implantats führen können.^{64,66} Dieser Prozess kann auch erst nach Jahren auftreten.^{75,76,77,78}

Die Gesamt-Infektions- und Explantationsraten in der untersuchten Kohorte lagen bei jeweils 8,2% bzw. 19,3%. Die in der Literatur berichteten Infektionsraten des AMS800 liegen zwischen 0,5 % – 10,6 %, ^{66,66,74,79-87} die Explantationsraten bei 9,5 – 64%.^{59,102} Die Infektion tritt oftmals unmittelbar nach der Operation mit einer Durchschnittszeit von 3,7 Monaten oder später innerhalb der ersten zwei Jahre auf.⁸⁰ Problematisch erweist sich, dass die Definition für

Infektionen bei artifiziellen Harnröhrensphinkteren nicht standardisiert ist. In der Literatur werden häufig nur Infektionen, die innerhalb der ersten Monate nach Implantation auftreten, auch als solche definiert.^{59,74,99} Infektionen, die sich erst Monate bis Jahre nach der Implantation entwickeln, werden in der Literatur als Folge einer urethralen Arrosion beschrieben und daher nicht als solche verbalisiert.⁷⁴ In einer Studie von Léon et al.⁶⁴ aus dem Jahr 2015 wurden Patienten über eine mediane Zeit von 15 Jahren regelmäßig kontrolliert. Dabei wurde eine Infektion bei einem Patienten nach 3,5 Jahren und bei einem anderen sogar 13 Jahre nach der initialen Implantation eines AMS800 beschrieben. Aufgrund der Tatsache, dass eine Infektion des Implantats häufig mit einer urethralen Arrosion einhergeht, werden in der Literatur diese beiden Faktoren oftmals als eine kombinierte Variable (Infektion/urethrale Arrosion) ausgewertet.^{65,66,73,103-105} Es wird daher kontrovers diskutiert, ob die Infektion Folge einer urethralen Arrosion ist oder vice versa, die Infektion eine urethrale Arrosion überhaupt erst begünstigt oder verursacht hat. Weiterhin existiert keine Definition über den Zeitraum nach einer Implantation, bei dem Infektionen auftreten können, beziehungsweise ob die Infektion in Zusammenhang mit einer urethralen Arrosion steht.¹⁰⁶ Kim et al.⁸³ haben in ihre Studie perioperative Infektion und Infektion getrennt voneinander untersucht und ausgewertet, dabei jedoch keine eindeutigen Kriterien für die Trennung dieser beiden Faktoren definieren können.

Im Gegensatz zu artifiziellen Harnröhrensphinkteren gibt es in der prothetischen Gelenkchirurgie klare Definitionen für Infektion.⁹⁸ Frühe Infektionen treten innerhalb der ersten drei Monate auf und sind am ehesten bedingt durch das Eindringen stark virulenter Erreger wie *S. aureus* in die Operationswunde. Infektionen, die 3 – 24 Monate nach der OP auftreten, werden definiert als verspätete oder niedrig-gradige Infektionen. Hierbei gelangen niedrig virulente Erreger wie Koagulase negative Staphylokokken während der Implantation in das Operationsgebiet und lösen im Verlauf eine Entzündung aus. Alle Infektionen, die nach zwei Jahren auftreten gelten als späte Infektionen und sind bedingt durch hämatogene Besiedlung.⁹⁸ Klinisch ist eine frühe Infektion gekennzeichnet durch typische Entzündungssymptome mit persistierendem lokalem Schmerz, Rötung, Ödem, Wundheilungsstörungen, Hämatom und Fieber.⁹⁸ Persistierende oder zunehmende Gelenkschmerzen und beginnender Funktionsverlust sind Zeichen einer verspäteten oder niedrig-gradigen Infektion.⁹⁸ Späte Infektionen präsentieren sich entweder mit plötzlichem Beginn systemischer Symptome oder zeigen einen subakuten Verlauf nach einer unerkannten Bakteriämie.⁹⁸ Klare Definitionen wie diese existieren jedoch für artifizielle Harnröhrensphinktere nicht, was womöglich aufgrund der geringeren Inzidenz der Erkrankung auch in Zukunft nicht eindeutig zu klären sein wird.

In Anlehnung an die Erfahrungen aus der Gelenkchirurgie wurden in dieser Arbeit ebenso unterschiedliche Zeitpunkte für das Auftreten einer Infektion definiert und untersucht.

Begründet wird dieses Vorgehen durch die Tatsache, dass in der Literatur unterschiedliche Ansichten bezüglich des zeitlichen Auftretens einer Infektion und deren Ursache bestehen und Infektionen, die später als 6 Monate nach der AMS800-Implantation auftreten, häufig als Folge einer Harnröhrenarrosion angesehen werden.^{65,66,73,74,103-105} Daher wurde die frühe Infektion, definiert als eine Infektion innerhalb der ersten sechs Monate, Infektion, sowie Infektion und Harnröhrenarrosion kombiniert, separat ausgewertet. Bei allen außer einem Patienten in dieser Studie wurde bei Nachweis einer Infektion und/oder urethralen Arrosion der AMS800 wieder explantiert, wobei bei dem besagten Patienten aufgrund von fehlendem Follow-up keine weiteren Rückschlüsse zu ziehen waren. Insofern sich die Infektionsraten zwischen beiden Gruppen unterscheiden, sollte sich ebenso eine Differenz bei der Anzahl der Explantationsraten zeigen. In der vorliegenden Studie zeigte die IZ-Beschichtung keinen signifikanten Einfluss in Bezug auf die Infektionsrate, die Infektionsrate innerhalb der ersten sechs Monate, kombinierte Infektion/Arrosion- und Explantationsraten. In der SC-IZ-Gruppe zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass die Infektions- und Explantationsrate geringer war. In dieser Gruppe war allerdings die Follow-up-Zeit signifikant kürzer und tendenziell die Anzahl der vorausgegangenen Radiatio bei Patienten mit nIZ-Beschichtung höher, welche diese Tendenz erklären könnte.

Bisher hat nur eine weitere Studie den Einfluss der IZ-Beschichtung auf die Infektionsraten untersucht.⁷⁴ Infektion wurde definiert als eine bakterielle Infektion mit Auftreten innerhalb der ersten vier Monate nach Implantation. Eingeschlossen wurden insgesamt 426 Patienten. Das Follow-up betrug bei allen Patienten vier Monate. Infektionen, die später auftraten, wurden durch andere Ursachen begründet und nicht als Folge einer möglichen intraoperativen Infektion. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Operationsbereich intraoperativ mit antibiotischer Lösung gespült wurde. Laut dem OP-Handbuch von Boston Scientific kann der Kontakt der IZ-Beschichtung mit anderen v.a. nicht polaren Lösungen zu einer verringerten Wirkung dieser führen und ist daher nicht empfohlen.⁶² Inwiefern diese Spülungen einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Antibiotikabeschichtung der Manschette und Pumpe hatte, ist unklar. Ergebnis der Studie war, dass die IZ-Beschichtung keine signifikante Reduktion der Infektions- und Explantationsraten bewirkte.⁷⁴

Für die korrekte Implantation des AMS800 bietet das OP-Handbuch eine genaue Beschreibung der Komponentenvorbereitung.⁶² Die einzelnen Schritte verlangen zum Teil hohe Präzision und stellen eine Möglichkeit für Anwendungsfehler dar. Im Handbuch wird mehrmals darauf hingewiesen, dass die IZ-Beschichtung nicht in Kochsalz- oder andere Lösungen getaucht werden soll, da hierdurch die Antibiotika vom Implantat abgelöst werden können.⁶² So kann ein übermäßiges Spülen des Operationsfeldes einen erheblichen Einfluss auf die Funktion der IZ-Beschichtung haben. Wie oben beschrieben, könnte auch das Spülen mit antibiotischer Lösung die Ergebnisse beeinflusst haben. Weiterhin wird beschrieben, dass

die Einzelteile des AMS800 nicht mit Papier- und Tuchabdeckungen in Kontakt kommen dürfen, da ansonsten kleine Fragmente in das System gelangen und es blockieren könnten.⁶² In dieser Hinsicht besteht die Möglichkeit, dass neuere artifizielle Harnröhrensphinktere, wie der ZSI 375[®] und VICTO[®], die bereits vorkonnectiert geliefert werden und eine postoperative Nachjustierung erlauben, einen Vorteil bieten. Durch die Möglichkeit der Nachjustierung kann zudem der urethrale Verschlussdruck auf ein individuelles Minimum gesenkt werden. Ein geringerer Verschlussdruck könnte das Risiko für urethrale Arrosionen und konsekutive Infektionen reduzieren. Erste Studienergebnisse des VICTO[®] sind vielversprechend.¹⁰⁷ Zusätzlich könnte sich auch ein Vorteil in Bezug auf mechanische Fehlfunktionen ergeben, da keine Fehlerquellen im Rahmen der Konnectierung erfolgen. Evidenz hierzu liegt jedoch nicht vor. In aktuelleren Studien beträgt die durchschnittliche Rate der mechanischen Fehlfunktion beim ZSI 375[®] zwischen 2,75 – 3,4%.^{40,90} Das könnte ein Hinweis auf einen möglichen Vorteil der neueren Sphinktersysteme in Bezug auf postoperative Komplikationen sein. Um diesen Trend zu bestätigen, sind jedoch noch weitere kontrollierte, klinische Studien notwendig.

In einer Studie von Linder et al.¹⁰⁸ wurde Diabetes mellitus als Risikofaktor bei AUS Implantationen retrospektiv untersucht. Etwa 11% der 197 Patienten dieser Studienpopulation hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus. Dennoch wurde im Vergleich mit den Patienten ohne Diabetes kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Komplikationsraten festgestellt. In einer anderen Studie von Cogain et al.⁷⁴ wurde in einer Subgruppenanalyse untersucht, ob die IZ-Beschichtung bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer geringeren Rate an Infektionen führt. Tatsächlich zeigte sich eine geringere Inzidenz in der IZ-Gruppe, jedoch wurde statistisch kein signifikanter Unterschied festgestellt.⁷⁴ Hüscher et al.⁵² konnten eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Wundheilungsstörung bei der Implantation von AUS in einer Kohorte von >500 Patienten nachweisen. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Einfluss der IZ-Beschichtung bei Patienten mit Diabetes mellitus untersucht. Eine Korrelation der IZ-Beschichtung hinsichtlich einer Verringerung der Infektions- und Explantationsraten konnte nicht nachgewiesen werden.

In Untersuchungen der Allgemeinchirurgie konnte gezeigt werden, dass eine perioperative Hyperglykämie mit dem Auftreten einer Infektion, einem schlechteren Outcome und sogar Tod assoziiert ist.^{52,109} Hyperglykämie und hohe Hämoglobin A1c Werte führen im Allgemeinen zu Wundheilungsstörungen.⁵² Daher wird angenommen, dass eine perioperative Hyperglykämie möglicherweise das Auftreten von Wundheilungsstörungen und Infektion bei der Implantation von AUS begünstigt.⁵² Im Zuge dieser Arbeit konnte erstmalig demonstriert werden, dass Diabetes mellitus bei Patienten mit einem Single Cuff AMS800 mit dem Auftreten einer Infektion korreliert. Da jedoch keine Daten über perioperative Blutglukosekonzentrationen zur Verfügung standen, ist abschließend nicht geklärt, ob die Diabetes-Erkrankung selbst ein Risikofaktor ist oder erhöhte Blutglukosekonzentrationen bei einem unzureichend

eingestellten Diabetes mellitus zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen. Aufgrund der Erfahrungen aus der Allgemeinchirurgie wäre es denkbar bei Patienten mit Diabetes mellitus gezielter auf perioperative Blutglukosespiegel zu achten, um Hyperglykämien zu vermeiden. Zudem könnte man diese Patienten in den OP-Vorbereitungen einem Screening unterziehen und bei jenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus die Therapie präoperativ optimieren. Eine weitere Möglichkeit wäre postoperativ häufigere, klinische Kontrollen durchzuführen, um eventuelle Frühsymptome schneller zu erkennen. Diese Ansätze bedürfen aber weiterer Forschung und Studien, um zu erläutern, ob Diabetes mellitus selbst, der unzureichend therapierte Diabetes oder die perioperative Hyperglykämie mit dem Auftreten einer Infektion korrelieren.

Weiterhin wurde der Einfluss der Strahlentherapie des kleinen Beckens auf die Ergebnisse des AMS800 untersucht. Die Strahlentherapie des kleinen Beckens führt im Allgemeinen zu einer Fibrose des bestrahlten und umliegenden Gewebes, was in der Folge die Durchblutung einschränkt und Atrophie induziert. Dadurch kann es im Bereich der Urethra zu konsekutiven Schäden des Sphinkters kommen. Dieses Phänomen kann selbst dann auftreten, wenn die bulbäre Urethra nicht direkt im Strahlengang positioniert ist.⁵² Der überwiegende Anteil der Ergebnisse zum Einfluss der Strahlentherapie des kleinen Beckens auf das Ergebnis des AUS wurde aus retrospektiven Studien erhoben und ist kontrovers. In einer retrospektiven monozentrischen Studie mit 489 Probanden zeigte sich in Bezug auf das Implantat-Überleben nach fünf Jahren kein Unterschied zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten.¹¹⁰ Bates et al.¹¹¹ konnten ebenso keinen Einfluss der Bestrahlung auf funktionelle Ergebnisse des AUS feststellen. Dagegen wurde in einer großen, retrospektiven multizentrischen Studie mit 1019 Patienten gezeigt, dass eine präoperative Beckenbestrahlung ein signifikanter Risikofaktor für die Explantation ist und zusätzlich einen unabhängigen Prädiktor für eine urethrale Arrosion darstellt.⁵² In einer prospektiven multizentrischen Studie mit 386 Patienten war die Beckenbestrahlung ebenso ein Risikofaktor für Explantation und urethrale Arrosion.¹¹² In einer aktuelleren Meta-Analyse wurden 1886 Patienten in Bezug auf Revisionsoperationen und 949 Patienten auf die funktionellen Ergebnisse untersucht. Es wurde gezeigt, dass nach präoperativer Beckenbestrahlung signifikant mehr Revisionsoperationen notwendig wurden und signifikant häufiger eine persistierende Inkontinenz nach AUS-Implantation auftrat.¹¹¹ Zusammenfassend liegt ausreichende Evidenz vor, dass die Strahlentherapie des kleinen Beckens einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsraten als auch auf funktionelle Ergebnisse des AUS hat. Bei den untersuchten Patienten im Zuge dieser Dissertation zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss der präoperativen Beckenbestrahlung auf die kombinierte Variabel Infektion/urethrale Arrosion sowie auf Explantation. Die Ergebnisse waren jedoch in der multivariaten Analyse nicht signifikant. Weiterhin zeigte sich eine leicht erhöhte urethrale Arrosionsrate in der DC-IZ-Gruppe. Diese Ergebnisse könnten

durch die Tatsache erklärt werden, dass die Hälfte der Patienten in dieser Gruppe eine Beckenbestrahlung in der Vorgeschichte erhalten hatte, was mit Ergebnissen aus anderen Studien korreliert.^{113,96,52,111}

6.1 Limitierungen

Limitierungen der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung ist die retrospektive Datenerhebung, wodurch relevante Informationen teilweise nicht zur Verfügung standen. Das chirurgische Vorgehen und die Operationstechniken waren nicht standardisiert. Bedingt durch den multizentrischen Charakter der Studie sind die Ergebnisse unterschiedlicher Operateure berücksichtigt. Sandhu et al.¹¹⁴ beschreibt, dass die chirurgische Expertise einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen hat und dass seine Lernkurve in Bezug auf die Implantation eines AMS800 auch nach über 200 durchgeführten Eingriffen kein Plateau erreicht. Die wenigsten Chirurgen verfügen über so viel Erfahrung im Bereich der Rekonstruktion der männlichen Belastungsharninkontinenz.¹¹⁴ Dennoch ist wichtig zu erwähnen, dass alle teilnehmenden Abteilungen anerkannte Zentren mit hoher Expertise im Bereich der Harninkontinenzchirurgie sind. Des Weiteren können die Infektions- und Komplikationsraten aufgrund des retrospektiven Designs unterschätzt worden sein. Dennoch wurden die Patienten sechs Wochen nach der Implantation zur Aktivierung des AMS800 sowie zu Follow-up-Untersuchungen einbestellt, sodass hierzu nahezu vollständige Datensätze vorliegen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der IZ-Gruppe um eine kleine Patientenpopulation handelt, ist ein Fehler der zweiten Art nicht ausgeschlossen. Zudem war das Follow-up zwischen der nIZ- und IZ-Gruppe signifikant unterschiedlich, wodurch die Vergleichbarkeit einzelner Komplikationen limitiert ist. Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit beider Gruppen von 6,3 Monaten könnten die Zahlen für Infektion und urethrale Arrosion, welche meist innerhalb von 2 Jahren nach Implantation auftreten,⁶⁴ unterschätzt sein.

6.2 Konklusion

Die Infektion ist eine gefürchtete Komplikation nach Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters, da sie oftmals mit der Notwendigkeit der temporären oder permanenten Explantation des Implantats führt. Die antibiotische Beschichtung mit InhibiZone® ist eine Kombination aus Minocyclin und Rifampicin, die eine signifikante Reduktion der Implantatinfektionen und konsekutiven Explantationsraten beim AMS800 bedingen soll.

In der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung wurden die Infektions- und Explantationsraten zwischen Patienten mit einem AMS800 mit und ohne antibiotische

Beschichtung verglichen. Hierbei konnte keine signifikante Reduktion der Infektions- und Explantationsraten bei der Verwendung einer IZ-Beschichtung nachgewiesen werden. Dies stellt den Stellenwert der Inhibizone[®]-Beschichtung beim artifiziellen Harnröhrensphinkter AMS800 in Frage.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen einer multizentrischen Kohortenstudie zur Evaluierung von chirurgischen Verfahren zur Therapie der männlichen Belastungsharninkontinenz erstellt. Eines der Ziele war die Analyse, ob die Antibiotikabeschichtung des artifiziellen Harnröhrensphinkters AMS800 InhibiZone[®] zu einer signifikanten Reduktion der Infektions- und folglich Explantationsrate führt. Hierfür wurden insgesamt 305 männliche Patienten, die zwischen den Jahren 2010 und 2012 aufgrund einer Belastungsharninkontinenz einen primären artifiziellen Harnröhrensphinkter AMS800 (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA, ehemals American Medical System) erhalten haben, retrospektiv eingeschlossen. Einen AMS800 ohne antibiotische Beschichtung hatten 258 (84,5%) Patienten und 47 (15,4%) Patienten hatten einen AMS800 mit IZ-Beschichtung erhalten. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Infektionen im Vergleich zwischen beiden Gruppen. Zusätzlich wurde untersucht, ob klinische Parameter einen prognostischen Wert für die Explantation und/oder Infektion darstellten. Insgesamt wurde bei 25 (8,2%) Patienten eine Infektion des Implantats diagnostiziert, davon bei vier (8,1%) Patienten in der IZ- und bei 21 (8,4%) Patienten in der nIZ-Gruppe. In der univariaten Analyse zeigte sich kein statistischer Unterschied in Bezug auf Infektion ($p = 0,932$), Frühinfektion ($p = 0,709$), Infektion/urethrale Arrosion ($p = 0,271$) zwischen der nIZ und IZ-Gruppe. Als unabhängige Prädiktoren für eine Infektion konnten die Wundheilungsstörung ($p = 0,008$) und urethrale Arrosion ($p < 0,001$) identifiziert werden. Die IZ-Beschichtung des AMS800 zeigte auch in der multivariaten Analyse keine Korrelation mit dem Auftreten einer Infektion ($p = 0,534$). Das Implantat wurde bei insgesamt 59 (19%) Patienten explantiert, 10 (23,4%) der Explantationen in der IZ- und 49 (27%) in der nIZ-Gruppe, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte ($p = 0,715$). Als unabhängige Risikofaktoren für eine Explantation wurden die Wundheilungsstörung ($p = 0,010$), und mechanische Fehlfunktion ($p < 0,001$), urethrale Arrosion ($p < 0,001$) identifiziert. Die IZ-Beschichtung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das infektionsfreie-Implantatüberleben des AMS800 ($p = 0,265$).

Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Einzel- sowie Doppelmanschette. Es erhielten 166 (54%) Patienten eine Einzelmanschette, wobei 23 (13%) in der IZ- und 143 (86%) in der nIZ-Gruppe waren. In der univariaten Analyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Infektion ($p = 0,447$), Frühinfektion ($p =$

0,909), Infektion/urethrale Arrosion ($p = 0,051$) und der Explantationsrate ($p = 0,640$) festgestellt werden. In der multivariaten Analyse konnten als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion der Diabetes mellitus ($p = 0,024$), Wundheilungsstörung ($p = 0,038$) und urethrale Arrosion ($p = 0,001$) identifiziert werden. Die IZ-Beschichtung zeigte hierbei ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten ($p = 0,779$). Als unabhängige Risikofaktoren für Explantation konnten mechanische Fehlfunktion ($p = 0,012$), urethrale Arrosion ($p < 0,001$) und Infektion des Systems ($p < 0,001$) identifiziert werden.

Eine Doppelmanschette wurde bei 135 (44%) Patienten implantiert, wobei 24 (17%) in der IZ- und 115 (85%) in der nIZ- Gruppe waren. In der univariaten Analyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen IZ- und nIZ- Gruppe in Bezug auf Infektion ($p = 0,360$), Frühinfektion ($p=0,296$), Infektion/urethrale Arrosion ($p = 0,466$) und der Explantationsrate ($p = 0,270$) festgestellt werden. In der multivariaten Analyse zeigte die IZ-Beschichtung keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten ($p = 0,737$). Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion konnte die urethrale Arrosion ($p = 0,001$) identifiziert werden. Als unabhängige Risikofaktoren für Explantation konnten die mechanische Fehlfunktion ($p < 0,001$), urethrale Arrosion ($p = 0,001$) und Infektion des Systems ($p < 0,001$) bestimmt werden.

Zusammenfassend zeigte die IZ-Beschichtung keine signifikante Reduktion der Infektions- oder Explantationsraten. Als unabhängige Prädiktoren für eine Infektion konnten die urethrale Arrosion, Wundheilungsstörung sowie Vorhandensein eines Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Unabhängige Prädiktoren für Explantation waren Wundheilungsstörung, Infektion, urethrale Arrosion und mechanische Fehlfunktion.

8 Summary

The current investigation was part of a multicentre cohort study, investigating the effectiveness and safety of surgical treatment options for male stress urinary incontinence. The aim was to evaluate the impact of the antibiotic coating InhibiZone® of the artificial urinary sphincter AMS800 (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA, former American Medical System) on infection and explantation rates. Furthermore, risk factors for explantation and/or infection were evaluated. A total of 305 male patients who underwent primary surgery with the artificial urinary sphincter AMS800 for the treatment of male stress urinary incontinence between the years 2010 and 2012 were retrospectively included. A total of 258 (84,5%) patients received an AMS800 without IZ-coating (nIZ-group) and 47 (15,4%) received an AMS800 with IZ coating (IZ-group).

Infection of the device occurred in a total of 25 (8,2%) patients of those were four (8,1%) patients with IZ- and 21 (8,4%) patients without IZ-coating. In univariate analysis, no significant

differences in infection ($p = 0,932$), early infection ($p = 0,709$), infection/urethral erosion ($p = 0,051$) and explantation ($p = 0,640$) rates between IZ- and nIZ-group could be identified. However, impaired wound healing ($p = 0,008$) and urethral erosion ($p < 0,001$) were identified as independent predictors for infection. In multivariate analysis the IZ-coating didn't show any correlation with infection ($p = 0,534$) either. A total of 59 (19%) patients underwent explantation of the device, of those 10 (23,4%) were AMS800 with IZ- and 49 (27%) without IZ-coating with no significant difference between the two groups ($p = 0,715$). Impaired wound healing ($p = 0,010$), mechanical failure ($p < 0,001$) and urethral erosion ($p < 0,001$) were identified as independent predictors for explantation. The overall infection free implant survival did not show any significant difference between the IZ- and nIZ-group ($p = 0,265$).

A subgroup analysis between patients with an AMS800 with single- or double-cuff was performed. A total of 166 (54%) patients with AMS800 single-cuff (SC) have been analysed of whom 23 (13%) belonged to the IZ- and 143 (86%) to the nIZ-group. In univariate analysis there were no significant differences in the infection ($p = 0,447$), early infection ($p = 0,909$), infection/urethral erosion ($p = 0,051$) and explantation ($p = 0,640$) rates between IZ- and nIZ-group. In multivariate analysis Diabetes mellitus ($p = 0,024$), impaired wound healing ($p = 0,038$) and urethral erosion ($p = 0,001$) were identified as independent predictors for infection. The IZ-coating didn't show any significant impact on infection rates ($p = 0,779$). Independent predictors for explantation were mechanical failure ($p = 0,012$), urethral erosion ($p < 0,001$) and infection ($p < 0,001$).

A total of 135 (44%) patients underwent implantation of a double-cuff (DC). Of those, 24 (17%) received an AMS800 IZ and 115 (85%) AMS800 nIZ. In univariate analysis the IZ coating demonstrated no significant impact on infection ($p = 0,360$), early infection ($p = 0,296$), infection/urethral erosion ($p = 0,446$) and explantation ($p = 0,270$) rates. In multivariate analysis urethral erosion ($p = 0,001$) was identified as predictor for infection. The IZ coating had no significant influence on reduction of infection rates ($p = 0,737$). Mechanical failure ($p < 0,001$), urethral erosion ($p = 0,001$) and infection ($p < 0,001$) were identified as predictors for explantation.

In conclusion, the antibiotic coating InhibiZone® of the AMS800 did not demonstrate a significant reduction of the infection and explantation rates of the device. Urethral erosion, impaired wound healing and diabetes mellitus could be identified as independent predictors for infection of the device. Furthermore, impaired wound healing, infection, urethral erosion and mechanical failure were independent predictors for explantation.

9 Literaturverzeichnis

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
2. Sumarsono B, Jong JJ, Wang J-Y, et al. The prevalence of urinary incontinence in men and women aged 40 years or over in China, Taiwan and South Korea: A cross-sectional, prevalence-based study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020. doi:10.1111/luts.12308.
3. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2011;1132-1138. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x.
4. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17042. doi:10.1038/nrdp.2017.42.
5. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014:79-95. doi:10.1016/j.eururo.2013.08.031.
6. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012*. 5th ed. [Paris]: ICUD-EAU; 2013.
7. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1150-1157. doi:10.1016/s0895-4356(00)00232-8.
8. Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ*. 2014;349:g4531. doi:10.1136/bmj.g4531.
9. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019:433-477. doi:10.1002/nau.23897.
10. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006:1306-14; discussion 1314-5. doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019.
11. Chung E, Katz DJ, Love C. Adult male stress and urge urinary incontinence - A review of pathophysiology and treatment strategies for voiding dysfunction in men. *Aust Fam Physician*. 2017;46(9):661-666.
12. Park WH. Urinary incontinence and physician's attitude. *J Korean Med Sci*. 2013;28(11):1559-1560. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1559.
13. Kretschmer A, Nitti V. Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):364-376. doi:10.1016/j.euf.2017.11.007.

14. Donnellan SM, Duncan HJ, Macgregor RJ, Russell JM. Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: Objective and subjective analysis. *Urology*. 1997;49(2):225-230. doi:10.1016/S0090-4295(96)00451-7.
15. Kenhub GmbH. Musculus sphincter externus urethrae. <https://www.kenhub.com/en/atlas/external-urethral-sphincter-5>.
16. John H, Sullivan MP, Bangerter U, Hauri D, Yalla SV. Effect of radical prostatectomy on sensory threshold and pressure transmission. *The Journal of Urology*. 2000;163(6):1761-1766.
17. Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *The Journal of Urology*. 1998;160(4):1301-1306.
18. Lucas MG, Bosch, Ruud J L, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1118-1129. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.023.
19. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2000;164(3 Pt 1):744-748.
20. Sallami S. Predictive factors of urinary incontinence after radical prostatectomy: Systematic review. *Tunis Med*. 2017;95(4):229-235.
21. Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World J Urol*. 2010;28(1):53-62. doi:10.1007/s00345-009-0504-z.
22. Lerner LB, Tyson MD. Holmium laser applications of the prostate. *Urol Clin North Am*. 2009;36(4):485-95, vi. doi:10.1016/j.ucl.2009.07.005.
23. Thiel DD, Petrou SP. Electroresection and open surgery. *Urol Clin North Am*. 2009;36(4):461-70, vi. doi:10.1016/j.ucl.2009.08.001.
24. Ostrowski I, Sledz E, Ciechan J, et al. Current interventional management of male stress urinary incontinence following urological procedures. *Cent European J Urol*. 2015;68(3):340-347. doi:10.5173/cej.2015.616.
25. Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy incontinence: all about diagnosis and management. *Eur Urol*. 2009;55(2):322-333. doi:10.1016/j.eururo.2008.10.029.
26. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk Factors for Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*. 1996;156(5):1707-1713. doi:10.1016/S0022-5347(01)65488-0.
27. Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *The Journal of Urology*. 2010;183(3):871-877. doi:10.1016/j.juro.2009.11.011.

28. Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology*. 1997;157(1):233-236.
29. Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2011;59(6):985-996. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.020.
30. Moore KN, Truong V, Estey E, Voaklander DC. Urinary incontinence after radical prostatectomy: can men at risk be identified preoperatively? *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007;34(3):270-9; quiz 280-1. doi:10.1097/01.WON.0000270821.91694.56.
31. Caremel R, Corcos J. Incontinence after radical prostatectomy: Anything new in its management? *Can Urol Assoc J*. 2014;8(5-6):202-212. doi:10.5489/cuaj.1349.
32. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *The Journal of Urology*. 2005;173(5):1701-1705. doi:10.1097/01.ju.0000154637.38262.3a.
33. F.C. Burkhard (Chair), J.L.H.R. Bosch, F. Cruz, G.E. Lemack, A.K. Nambiar, N. Thiruchelvam, A. Tubaro. EAU guidelines on urinary incontinence: Non-Oncological Guidelines. https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/#note_1.
34. European Medicines Agency. Yentreve - Duloxetine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yentreve>. Updated September 22, 2020.
35. European Medicines Agency. Cymbalta - Duloxetine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cymbalta>. Updated September 25, 2020.
36. Jost WH, Marsalek P, Manning M, Jünemann K-P. Medikamentöse Therapie der Belastungsinkontinenz. Neue Ansätze durch direkte Wirkung auf den Nucleus Onuf mit Duloxetin. *Urologe A*. 2004;43(10):1249-1253. doi:10.1007/s00120-004-0670-y.
37. Alan C, Eren AE, Ersay AR, Kocoglu H, Basturk G, Demirci E. Efficacy of Duloxetine in the Early Management of Urinary Continence after Radical Prostatectomy. *Curr Urol*. 2015;8(1):43-48. doi:10.1159/000365688.
38. ICI, ICS, UCL, University of Southampton. Continence Product Advisor. <https://www.continenceproductadvisor.org/>.
39. Chapple C, Dmochowski R. Particulate Versus Non-Particulate Bulking Agents In The Treatment Of Stress Urinary Incontinence. *RRU*. 2019:299-310. doi:10.2147/RRU.S220216.
40. Ostrowski I, Blewniewski M, Neugart F, et al. Multicentre experience with ZSI 375 artificial urinary sphincter for the treatment of stress urinary incontinence in men. *Urologia*. 2017;84(3):148-152. doi:10.5301/uj.5000246.

41. Onur R, Singla A. Comparison of bone-anchored male sling and collagen implant for the treatment of male incontinence. *Int J Urol*. 2006;13(9):1207-1211. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01531.x.
42. McGuire EJ. Urethral bulking agents. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(5):234-235. doi:10.1038/ncpuro0478.
43. Silva LA, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva, Edina Mk. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD008306. doi:10.1002/14651858.CD008306.pub2.
44. Secin FP, Martínez-Salamanca JI, Eilber KS. Eficacia limitada del uso de agente inyectable permanente en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo tras prostatectomía radical. *Arch Esp Urol*. 2005;58(5):431-436.
45. Chung E. Contemporary surgical devices for male stress urinary incontinence: a review of technological advances in current continence surgery. *Transl Androl Urol*. 2017;6(Suppl 2):S112-S121. doi:10.21037/tau.2017.04.12.
46. Chung, Amanda S. J., Suarez OA, McCammon KA. AdVance male sling. *Transl Androl Urol*. 2017;6(4):674-681. doi:10.21037/tau.2017.07.29.
47. Ridder D de, Rehder P. The AdVance® Male Sling: Anatomic Features in Relation to Mode of Action. *European Urology Supplements*. 2011;10(4):383-389. doi:10.1016/j.eursup.2011.04.001.
48. Kretschmer A, Hübner W, Sandhu JS, Bauer RM. Evaluation and Management of Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review of Current Literature. *Eur Urol Focus*. 2016;2(3):245-259. doi:10.1016/j.euf.2016.01.002.
49. Rehder P, Staudacher NM, Schachtner J, et al. Hypothesis That Urethral Bulb (Corpus Spongiosum) Plays an Active Role in Male Urinary Continence. *Adv Urol*. 2016;2016:6054730. doi:10.1155/2016/6054730.
50. Gill BC, Swartz MA, Klein JB, et al. Patient Perceived Effectiveness of a New Male Sling as Treatment for Post-Prostatectomy Incontinence. *Journal of Urology*. 2010;183(1):247-252. doi:10.1016/j.juro.2009.08.159.
51. Friedl A, Mühlstädt S, Zachoal R, et al. Long-term outcome of the adjustable transobturator male system (ATOMS): results of a European multicentre study. *BJU Int*. 2017;119(5):785-792. doi:10.1111/bju.13684.
52. Hüscher T, Kretschmer A, Thomsen F, et al. Risk Factors for Failure of Male Slings and Artificial Urinary Sphincters: Results from a Large Middle European Cohort Study. *Urol Int*. 2017;99(1):14-21. doi:10.1159/000449232.
53. Rouprêt M, Misraï V, Gosseine P-N, Bart S, Cour F, Chartier-Kastler E. Management of stress urinary incontinence following prostate surgery with minimally invasive adjustable

- continence balloon implants: functional results from a single center prospective study. *The Journal of Urology*. 2011;186(1):198-203. doi:10.1016/j.juro.2011.03.016.
54. Hübner WA, Schlarp OM. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. *BJU Int*. 2005;96(4):587-594. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05689.x.
55. Gregori A, Romanò AL, Scieri F, et al. Transrectal ultrasound-guided implantation of Adjustable Continence Therapy (ProACT): surgical technique and clinical results after a mean follow-up of 2 years. *Eur Urol*. 2010;57(3):430-436. doi:10.1016/j.eururo.2009.11.031.
56. Rahnama'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüscht T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg*. 2021;8. doi:10.3389/fsurg.2021.647656.
57. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. *The Journal of Urology*. 1974;112(1):75-80.
58. Hussain M, Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. The current role of the artificial urinary sphincter for the treatment of urinary incontinence. *The Journal of Urology*. 2005;174(2):418-424. doi:10.1097/01.ju.0000165345.11199.98.
59. James MH, McCammon KA. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: a review. *Int J Urol*. 2014;21(6):536-543. doi:10.1111/iju.12392.
60. Scott FB. The artificial urinary sphincter. Experience in adults. *Urol Clin North Am*. 1989;16(1):105-117.
61. Petrou, S. P., Barrett DM. The expanded role for the artificial sphincter. *AUA update series*. 1991;(Vol. X):122.
62. American Medical Systems, Boston Scientific, Minnetonka, USA. AMS 800 System zur Blasenkontrolle bei Männern, Frauen und Kindern, OP-Handbuch. 2017. http://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/eu/current-rev-de/92116967-17A_AMS_800_ORM_de_s.pdf. Accessed July 26, 2018.
63. Brito CG, Mulcahy JJ, Mitchell ME, Adams MC. Use of a double cuff AMS800 urinary sphincter for severe stress incontinence. *The Journal of Urology*. 1993;149(2):283-285.
64. Léon P, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, Ambrogi V, Mozer P, Phé V. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2015;115(6):951-957. doi:10.1111/bju.12848.
65. Linder BJ, Rivera ME, Ziegelmann MJ, Elliott DS. Long-term Outcomes Following Artificial Urinary Sphincter Placement: An Analysis of 1082 Cases at Mayo Clinic. *Urology*. 2015;86(3):602-607. doi:10.1016/j.urology.2015.05.029.

66. van der Aa F, Drake MJ, Kasyan GR, Petrolekas A, Cornu J-N. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol*. 2013;63(4):681-689. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.034.
67. Lai HH, Boone TB. The Surgical Learning Curve of Artificial Urinary Sphincter Implantation: Implications for Prosthetic Training and Referral. *Journal of Urology*. 2013;189(4):1437-1443. doi:10.1016/j.juro.2012.10.116.
68. Linder BJ, Viers BR, Ziegelmann MJ, Rivera ME, Elliott DS. Artificial urinary sphincter revision for urethral atrophy: comparing single cuff downsizing and tandem cuff placement. *Int braz j urol*. 2017;43(2):264-270. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0240.
69. Sacomani, Carlos Alberto Ricetto, Zequi, Stênio de Cássio, Costa, Walter Henriques da, et al. Long-term results of the implantation of the AMS 800 artificial sphincter for post-prostatectomy incontinence: a single-center experience. *Int braz j urol*. 2018;44(1):114-120. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0165.
70. Serag H, Bang S, Almallah YZ. Artificial urinary sphincters for treating postprostatectomy incontinence: A contemporary experience from the UK. *RRU*. 2018;Volume 10:63-68. doi:10.2147/RRU.S172252.
71. Bugeja S, Ivaz SL, Frost A, Andrich DE, Mundy AR. Urethral atrophy after implantation of an artificial urinary sphincter: fact or fiction? *BJU Int*. 2016;117(4):669-676. doi:10.1111/bju.13324.
72. Agarwal DK, Linder BJ, Elliott DS. Artificial urinary sphincter urethral erosions: Temporal patterns, management, and incidence of preventable erosions. *Indian J Urol*. 2017;33(1):26-29. doi:10.4103/0970-1591.195758.
73. Linder BJ, Cogain M de, Elliott DS. Long-term device outcomes of artificial urinary sphincter reimplantation following prior explantation for erosion or infection. *The Journal of Urology*. 2014;191(3):734-738. doi:10.1016/j.juro.2013.08.089.
74. Cogain MR de, Elliott DS. The impact of an antibiotic coating on the artificial urinary sphincter infection rate. *The Journal of Urology*. 2013;190(1):113-117. doi:10.1016/j.juro.2013.01.015.
75. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1567-1572. doi:10.1086/323130.
76. Montague DK. Periprosthetic Infections. *The Journal of Urology*. 1987;138(1):68-69. doi:10.1016/S0022-5347(17)42992-2.
77. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-1322.
78. Richards JJ, Melander C. Controlling bacterial biofilms. *ChemBiochem*. 2009;10(14):2287-2294. doi:10.1002/cbic.200900317.

79. Elliott DS, Barrett DM. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. *The Journal of Urology*. 1998;159(4):1206-1208.
80. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *The Journal of Urology*. 2007;177(3):1021-1025. doi:10.1016/j.juro.2006.10.062.
81. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *The Journal of Urology*. 1996;156(6):1975-1980.
82. Raj GV, Peterson AC, Toh KL, Webster GD. Outcomes following revisions and secondary implantation of the artificial urinary sphincter. *The Journal of Urology*. 2005;173(4):1242-1245. doi:10.1097/01.ju.0000152315.91444.d0.
83. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, Faerber GJ, McGuire EJ, Latini JM. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *The Journal of Urology*. 2008;179(5):1912-1916. doi:10.1016/j.juro.2008.01.048.
84. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. *The Journal of Urology*. 2001;166(5):1755-1758.
85. Trigo Rocha F, Gomes CM, Mitre AI, Arap S, Srougi M. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. *Urology*. 2008;71(1):85-89. doi:10.1016/j.urology.2007.09.009.
86. O'Connor RC, Nanigian DK, Patel BN, Guralnick ML, Ellison LM, Stone AR. Artificial urinary sphincter placement in elderly men. *Urology*. 2007;69(1):126-128. doi:10.1016/j.urology.2006.09.021.
87. Clemens JQ, Schuster TG, Konnak JW, McGuire EJ, Faerber GJ. Revision rate after artificial urinary sphincter implantation for incontinence after radical prostatectomy: actuarial analysis. *The Journal of Urology*. 2001;166(4):1372-1375.
88. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The Broad-Spectrum Activity and Efficacy of Catheters Coated with Minocycline and Rifampin. *Journal of Infectious Diseases*. 1996;173(2):418-424. doi:10.1093/infdis/173.2.418.
89. Carson CC3. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *The Journal of Urology*. 2004;171(4):1611-1614. doi:10.1097/01.ju.0000118245.66976.e1.
90. Ostrowski I, Golabek T, Ciechan J, et al. Preliminary outcomes of the European multicentre experience with the ZSI 375 artificial urinary sphincter for treatment of stress urinary

- incontinence in men. *Cent European J Urol.* 2019;72(3):263-269. doi:10.5173/ceju.2019.1920.
91. Promedon. Victo und Victo+ Broschüre: Victo-adjustable artificial sphincter. http://www.victosphincter.com/brochures/Victo_Brochure_GER.pdf.
 92. Vakalopoulos I, Kampantais S, Laskaridis L, Chachopoulos V, Koptsis M, Toutziaris C. New artificial urinary sphincter devices in the treatment of male iatrogenic incontinence. *Adv Urol.* 2012;2012:439372. doi:10.1155/2012/439372.
 93. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *The Journal of Urology.* 2008;179(1):226-231. doi:10.1016/j.juro.2007.08.154.
 94. Cornu J-N, Doucet C, Sèbe P, et al. Évaluation prospective du traitement de l'incontinence urinaire post-prostatectomie par injections intrasphinctériennes de cellules musculaires autologues. *Prog Urol.* 2011;21(12):859-865. doi:10.1016/j.purol.2011.03.001.
 95. Hüscher T, Kretschmer A, Thomsen F, et al. Antibiotic Coating of the Artificial Urinary Sphincter (AMS 800): Is it Worthwhile? *Urology.* 2017;103:179-184. doi:10.1016/j.urology.2016.12.056.
 96. Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Stief CG, Pavlicek M, Bauer RM. Risk factors for artificial urinary sphincter failure. *World J Urol.* 2016;34(4):595-602. doi:10.1007/s00345-015-1662-9.
 97. Chung E. Penile prosthesis implant: scientific advances and technological innovations over the last four decades. *Transl Androl Urol.* 2017;6(1):37-45. doi:10.21037/tau.2016.12.06.
 98. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(17-18):243-251.
 99. Magera JS, Elliott DS. Artificial urinary sphincter infection: causative organisms in a contemporary series. *The Journal of Urology.* 2008;180(6):2475-2478. doi:10.1016/j.juro.2008.08.021.
 100. Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, Bartscht K, Mack D. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model. *Infect Immun.* 1999;67(5):2627-2632.
 101. Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* Biofilms Prevent Macrophage Phagocytosis and Attenuate Inflammation In Vivo. *The Journal of Immunology.* 2011;186(11):6585-6596. doi:10.4049/jimmunol.1002794.
 102. Hajivassiliou CA. A review of the complications and results of implantation of the AMS artificial urinary sphincter. *Eur Urol.* 1999;35(1):36-44.
 103. Venn SN, Greenwell TJ, Mundy AR. The long-term outcome of artificial urinary sphincters. *The Journal of Urology.* 2000;164(3 Pt 1):702-6; discussion 706-7.

104. Singla N, Singla AK. Review of single-surgeon 10-year experience with artificial urinary sphincter with report of sterile cuff erosion managed nonsurgically. *Urology*. 2015;85(1):252-256. doi:10.1016/j.urology.2014.08.050.
105. Martins FE, Boyd SD. Post-operative risk factors associated with artificial urinary sphincter infection-erosion. *British Journal of Urology*. 1995;75(3):354-358.
106. Frank I, Elliott DS, Barrett DM. Success of de novo reimplantation of the artificial genitourinary sphincter. *The Journal of Urology*. 2000;163(6):1702-1703.
107. Weibl P, Hoelzel R, Rutkowski M, Huebner W. VICTO and VICTO-plus - novel alternative for the mangement of postprostatectomy incontinence. Early perioperative and postoperative experience. *Cent European J Urol*. 2018;71(2):248-249. doi:10.5173/ceju.2018.1655.
108. Linder BJ, Piotrowski JT, Ziegelmann MJ, Rivera ME, Rangel LJ, Elliott DS. Perioperative Complications following Artificial Urinary Sphincter Placement. *The Journal of Urology*. 2015;194(3):716-720. doi:10.1016/j.juro.2015.02.2945.
109. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257(1):8-14. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b6bbc.
110. Rivera ME, Linder BJ, Ziegelmann MJ, Viers BR, Rangel LJ, Elliott DS. The Impact of Prior Radiation Therapy on Artificial Urinary Sphincter Device Survival. *The Journal of Urology*. 2016;195(4 Pt 1):1033-1037. doi:10.1016/j.juro.2015.10.119.
111. Bates AS, Martin RM, Terry TR. Complications following artificial urinary sphincter placement after radical prostatectomy and radiotherapy: a meta-analysis. *BJU Int*. 2015;116(4):623-633. doi:10.1111/bju.13048.
112. Brant WO, Erickson BA, Elliott SP, et al. Risk factors for erosion of artificial urinary sphincters: a multicenter prospective study. *Urology*. 2014;84(4):934-938. doi:10.1016/j.urology.2014.05.043.
113. Walsh IK, Williams SG, Mahendra V, Nambirajan T, Stone AR. Artificial urinary sphincter implantation in the irradiated patient: safety, efficacy and satisfaction. *BJU Int*. 2002;89(4):364-368.
114. Sandhu JS, Maschino AC, Vickers AJ. The surgical learning curve for artificial urinary sphincter procedures compared to typical surgeon experience. *Eur Urol*. 2011;60(6):1285-1290. doi:10.1016/j.eururo.2011.05.048.

10 Danksagung

Ich möchte meiner gesamten Familie und Freunden danken, die mir stets eine große Hilfe waren und mir in Zeiten von Unklarheit und Zweifel den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, die mich durch ihre Motivation und Unterstützung auf den richtigen Weg gebracht hat.

11 Tabellarischer Lebenslauf

Name	Dominik Clemens Walter Kronlachner
Geboren	am 23.05.1989 in Salzburg, Österreich.
Beruflicher Werdegang	
02/2022	Facharztprüfung zur Erlangung der Bezeichnung Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Seit 11/2021	Weiterbildung Kinderkardiologie Kinderherzzentrum Gießen
Von 01/2020-10/2021	Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin Kinderherzzentrum Gießen
Von 09/2018-12/2019	Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin Kinderklinik Darmstadt Prinzessin Margareth
Von 09/2017-08/2018	Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin Kinderarztpraxen Michelstadt und Bensheim
Von 11/2016-08/2017	Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin Kinderklinik Darmstadt Prinzessin Margareth
Studium	
Von 10/2009-06/2016	Studium der Humanmedizin Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
Schulbildung	
Von 09/1999-06/2007	Gymnasium St. Rupert Bischofshofen, Österreich
Von 09/1995-07/1999	Grundschule Pfarrwerfen, Österreich