

Aus der Fachrichtung

Urologie  
Fachbereich 4 (klinische Medizin)  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle)

---

**Eine offene, randomisierte, prospektive Studie:  
Vergleich von chirurgischer  
Standardtherapie vs. TachoComb H  
bei radikaler Prostatektomie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin**

**der medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2006**

Vorgelegt von: Carolin Wimmelbücker

Geboren am: 18.10.1979

Geburtsort: Frechen

# Inhaltsverzeichnis

	<b>SEITE</b>
<b>1. Zusammenfassung / Abstract</b> .....	5
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	5
1.2 Englische Zusammenfassung (Abstract).....	8
<b>2. Einleitung</b> .....	10
2.1 Die Prostata.....	10
2.1.1 Anatomie und Topographie der Prostata.....	10
2.1.2 Gliederung der Prostata.....	12
2.2 Das Prostatakarzinom.....	15
2.2.1 Ätiopathogenese.....	15
2.2.1.1 Genetische Faktoren.....	15
2.2.1.2 Hormonelle Faktoren.....	15
2.2.1.3 Lebensumstände.....	16
2.2.1.4 Infektionskrankheiten.....	16
2.2.1.5 Präkanzerosen.....	16
2.2.2 Epidemiologie und Inzidenz.....	17
2.2.3 Klinik des Prostatakarzinoms.....	19
2.2.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	20
2.2.4.1 Digital- rektale Untersuchung.....	20
2.2.4.2 PSA- Bestimmung.....	21
2.2.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	22
2.2.4.4 Prostatabiopsie.....	22
2.2.4.5 Skelettszintigraphie.....	23
2.2.4.6 Kernspintomographie und Computertomographie.....	24
2.2.5 Pathologie und Stadieneinteilung.....	24
2.2.6 Therapieoptionen.....	27
2.2.6.1 Radikale Prostatektomie.....	28
2.2.6.2 Strahlentherapie.....	28
2.2.6.3 Watchful waiting.....	29
2.2.7 Prinzipien der radikalen Prostatektomie.....	29

---

2.2.8	Komplikationen der radikalen Prostatektomie.....	31
2.2.8.1	Harninkontinenz.....	31
2.2.8.2	Erektile Dysfunktion.....	32
2.2.8.3	Strikturen im Bereich der Anastomose.....	32
2.2.8.4	Ausbildung einer Lymphocele.....	33
2.2.8.5	Intraoperative Blutung.....	33
<b>3.</b>	<b>Fragestellung der Arbeit.....</b>	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>Material und Methodik.....</b>	<b>35</b>
4.1	Grundgedanke zur Initiierung der Studie.....	35
4.2	TachoComb H.....	35
4.3	Allgemeines Vorgehen und Datenerfassung.....	36
4.3.1	Screening.....	38
4.3.2	Tag der Operation (Tag 0).....	39
4.3.3	Erster postoperativer Tag (Tag 1).....	39
4.3.4	Zweiter postoperativer Tag (Tag 2).....	40
4.3.5	Tag der Entlassung.....	40
4.3.6	Follow Up 1.....	40
4.3.7	Follow Up 2.....	41
4.4	Statistische Methoden.....	41
4.4.1	Mann-Whitney-U-Test.....	42
4.4.2	Chi <sup>2</sup> -Test.....	42
3.5	Software.....	42
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>43</b>
5.1	Demographische Daten.....	43
5.2	Begleiterkrankungen und Dauermedikation.....	45
5.3	Absetzen der Prostata und Hämostase.....	46
5.3.1	Schneidetechnik.....	46
5.3.2	Primäre Hämostase.....	48
5.4	Effektivität.....	49
5.4.1	Primäre Zielvariable.....	49

---

5.4.2	Sekundäre Zielvariablen.....	52
5.4.2.1	Auswertung der Drainageflüssigkeit.....	52
5.4.2.2	Histologie.....	54
5.4.2.3	Sonographie.....	57
5.4.2.4	Inkontinenz nach 3 Monaten.....	58
5.4.2.5	Inkontinenz nach 12 Monaten.....	61
5.4.2.6	Zusätzliche Faktoren.....	64
5.5	Sicherheit.....	66
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>68</b>
6.1	Allgemeines.....	68
6.2	Charakteristika des Patientengutes.....	68
6.2.1	Demographische Daten.....	68
6.2.2	Verteilung der Tumorstadien.....	69
6.2.2.1	Tumorausdehnung (T- Stadien).....	69
6.2.2.2	Lymphknotenstatus (N- Stadien).....	70
6.2.2.3	Fernmetastasen (M- Stadien).....	70
6.2.2.4	Gleason- Score.....	71
6.3	Effektivität.....	72
6.4	Vergleichende Kosten- Nutzen- Analyse.....	72
6.5	Inkontinenz.....	75
6.6	Sicherheit.....	80
6.7	Schlussfolgerung.....	81
<b>7.</b>	<b>Verzeichnisse</b>	
7.1	Literaturverzeichnis.....	83
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	93
7.3	Tabellenverzeichnis.....	96
7.4	Abkürzungsverzeichnis.....	97
<b>8.</b>	<b>Dank.....</b>	<b>98</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>99</b>

# 1. Zusammenfassung / Abstract

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 120 Patienten, die sich aufgrund eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, im Rahmen einer Studie ausgewertet. Im Mittelpunkt der Arbeit steht eine vergleichende Analyse zweier unterschiedlicher Verfahren der Blutstillung nach radikaler Prostatektomie. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, prospektive, monozentrische Phase- IV- Studie, in welcher die Patienten zufällig den Gruppen „Standardtherapie“ (Hämostase durch Nähte und / oder Ligaturen) und „TachoComb H- Therapie“ zugeteilt wurden. Alle Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2004 bis Mai 2005 an der Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie in Homburg / Saar operiert. Anhand des Prozentsatzes der Patienten, bei denen innerhalb von 10 Minuten eine suffiziente Hämostase erreicht werden konnte, wurde die Effektivität von TachoComb H mit der Wirksamkeit der konventionellen chirurgischen Methode verglichen. Durch Laboruntersuchungen, Analysen der Drainageflüssigkeit und eine Sonographiekontrolle wurde die postoperative Nachblutung beobachtet, ebenso wurde die Sicherheit von TachoComb H durch Erfassung und Analyse aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse evaluiert. Mittels Follow Up- Untersuchungen, die jeweils 3 und 12 Monate nach der Operation durchgeführt wurden, wurde die Kontinenz der Patienten postoperativ über einen langen Zeitraum hinweg beurteilt und die Resultate der beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Die Patienten der TachoComb H- Gruppe waren im Mittel 65,2 Jahre alt, die Untersuchten der Standard- Gruppe 66,1 Jahre. Das Spektrum umfasste insgesamt Männer im Alter von 45,6 bis 75,8 Jahren. Signifikante Unterschiede in der Altersverteilung zwischen beiden Gruppen lagen nicht vor. 115 der 120 Patienten wiesen bei der präoperativen Screening- Untersuchung therapiebedürftige Begleiterkrankungen auf. Die primäre Hämostase wurde bei 57,5% der Patienten durch Nähte und Ligaturen erreicht, im Mittel betrug die Zeit bis zur primären Blutstillung 2,8 Minuten. Eine erfolgreiche sekundäre Hämostase binnen 10 Minuten wurde bei 93,3% der TachoComb H- Patienten und bei 96,7% der Standard- Patienten erreicht. Diese Ergebnisse implizieren, dass Tacho-

Comb H dem konventionellen Nähverfahren im Hinblick auf die Effektivität nicht unterlegen ist. Im Mittel betrug die Zeit bis zur sekundären Hämostase bei TachoComb H- Patienten 3,6 Minuten, bei Standard- Patienten 3,8 Minuten. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Histologisch lag mit 42,5% am häufigsten ein Stadium pT2c vor. In 89,2% waren die mitentfernten Lymphknoten nicht befallen (N0), und nur in 3,3% der Fälle konnte das Vorliegen von Fernmetastasen sicher nachgewiesen werden (M1). 43,3% der Patienten waren frei von Fernmetastasen (M0), bei 53,3% konnte das Vorliegen von Metastasen nicht sicher beurteilt werden (Mx). Auch hinsichtlich des Krankheitsstadiums lagen zwischen den beiden Populationen „TachoComb H- Gruppe“ und „Standard- Gruppe“ keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die therapeutische Sicherheit von TachoComb H im Vergleich zur konventionellen Methode wurde anhand von Dokumentationen über stattgehabte unerwünschte Ereignisse erörtert. Im Beobachtungszeitraum vom präoperativen Screening bis zur Follow Up- Untersuchung 3 Monate postoperativ wurden insgesamt 118 unerwünschte Ereignisse bei 64 Patienten dokumentiert, davon waren 31 TachoComb H- Patienten und 33 Standard- Patienten betroffen. 18 dieser unerwünschten Vorkommnisse wurden als schwerwiegend beurteilt, in keinem Fall jedoch wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Im Hinblick auf die Kontinenzsituation ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei der Follow Up- Untersuchung nach 3 Monaten konnten Daten von 119 Patienten erhoben werden. Es bestand bei 66,7% (n = 40) der TachoComb H- Patienten und bei 70% (n = 42) der Standard- Patienten eine Harninkontinenz. 26,7% der TachoComb H- Patienten benötigten noch mehr als 2 Vorlagen täglich, im Vergleich dazu benötigten nur 10% der Standard- Patienten mehr als 2 Vorlagen. Nach 12 Monaten zeigte sich im Hinblick auf die Inkontinenz ein deutlich besseres Bild: Von 117 auswertbaren Untersuchungen zeigte sich insgesamt nur noch in 32,5% (n = 39) der Fälle eine fortbestehende Harninkontinenz. Dies betraf 30% (n = 18) aller TachoComb H- Patienten und 35% (n = 21) aller Standard- Patienten. Ein Patient verstarb innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Nach statistischen Analysen lässt sich auch im Hinblick auf die Kontinenz kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen.

---

**Schlussfolgerung:** Hinsichtlich Effektivität, Sicherheit und Entwicklung der postoperativen Kontinenzsituation ist TachoComb H dem konventionellen chirurgischen Verfahren der Blutstillung nicht unterlegen. Der positive Effekt im Hinblick auf die Kontinenzsituation, den man sich aufgrund der Schonung des externen Harnröhrensphinkters unter Verwendung von TachoComb H erhoffte, blieb allerdings aus.

## 1.2 Englische Zusammenfassung (Abstract)

This study analyses data of 120 patients who underwent a radical prostatectomy due to a prostatic cancer. It is a comparative analysis of two different methods of haemostasis. The trial was designed to examine whether the haemostatic efficacy of TachoComb H, which offers the advantage to obtain an anatomic preparation without inducing damage to the surrounding tissue function thus preventing some of the most common postoperative complications, is not inferior compared to standard surgical treatment. It is an open, randomised, prospective, single-center phase IV trial. All participating patients have been operated between May 2004 and May 2005 at University Hospital of Saarland, Homburg / Saar, Department of Urology. They were attributed randomly to the groups "standard surgical treatment group" (haemostasis by sutures and / or ligations) or "TachoComb H-group". Efficacy was tested by comparing the percentage of patients in which efficient haemostasis was achieved within 10 minutes after applying test treatment. The postoperative secondary haemorrhage was observed using laboratory tests, analysis of the drainage fluid and a sonographic examination. Furthermore, safety was evaluated by recording and analysing all adverse events. The patients' bladder continence in the long run was evaluated by follow up visits 3 and 12 months after the operation, and both treatment groups were compared with each other.

**Results:** The average age of the "TachoComb H- group" was 65,2, the average age of the "conventional treatment group" was 66,1. The participants' age ranged between 45,6 and 75,8. There was no significant difference concerning the age distribution between the two groups. 115 out of the 120 patients showed a need for therapy caused by concomitant illness at the pre-operative screening. Primary haemostasis was achieved by sutures and ligations with 57,5% of all patients, this took on average 2,8 minutes. A successful secondary haemostasis within 10 minutes was achieved with 93,3% of "TachoComb H- group" and 96,7% of "standard surgical treatment- group". These results imply that TachoComb H is not inferior to conventional treatment regarding efficacy. The average time to secondary haemostasis of TachoComb H- patients was 3,6 minutes, of standard surgical treatment- patients 3,8 minutes. This difference, too, is statistically not significant. From a histological point of view, a stadium pT2c was the most

common one with 42,5%. 89,2% of the removed lymph nodes were not diseased (N0). In only 3,3% of all cases distant metastasis were verified for sure (M1), 43,3% of all patients had no distant metastasis (M0), and with 53,3% of all patients, it was not possible to decide for sure whether distant metastasis existed (Mx). Also, there were no statistically significant differences between the two groups concerning the stage of disease. The safety of TachoComb H compared to the conventional treatment was discussed in the light of documented adverse events. In the observation period from preoperative screening to postoperative follow up examinations after 3 months, 118 adverse events were documented in 64 patients. Out of these 64 patients, 31 were TachoComb H- patients, 33 patients were treated by standard surgical therapy. 18 of these adverse events were rated as serious, but a connection to the study medication was established in none of the cases. The following results were found regarding the post-operative continence situation: At the follow up visit 3 months after the operation, data of 119 patients were gathered. 66,7% (n = 40) of the TachoComb H- patients and 70% (n = 42) of the standard- patients were incontinent. 26,7% of the TachoComb H- patients still needed more than 2 sanitary towels a day, while only 10% of standard- patients needed as many. After 12 months, a better situation concerning incontinence was achieved: of the 117 examinations fit for evaluation, only 32,5% (n = 39) were still incontinent. This applies to 30% (n = 18) of TachoComb H- patients and 35% (n = 21) of standard- patients. One patient died within the first postoperative year. With regard to bladder incontinence, there could no statistically significant difference be established between the two groups.

**Conclusion:** With regard to efficacy, safety and development of postoperative incontinence, TachoComb H does not show any disadvantages. It is not inferior to the standard surgical treatment. However, the positive effect concerning the continence situation failed to appear.

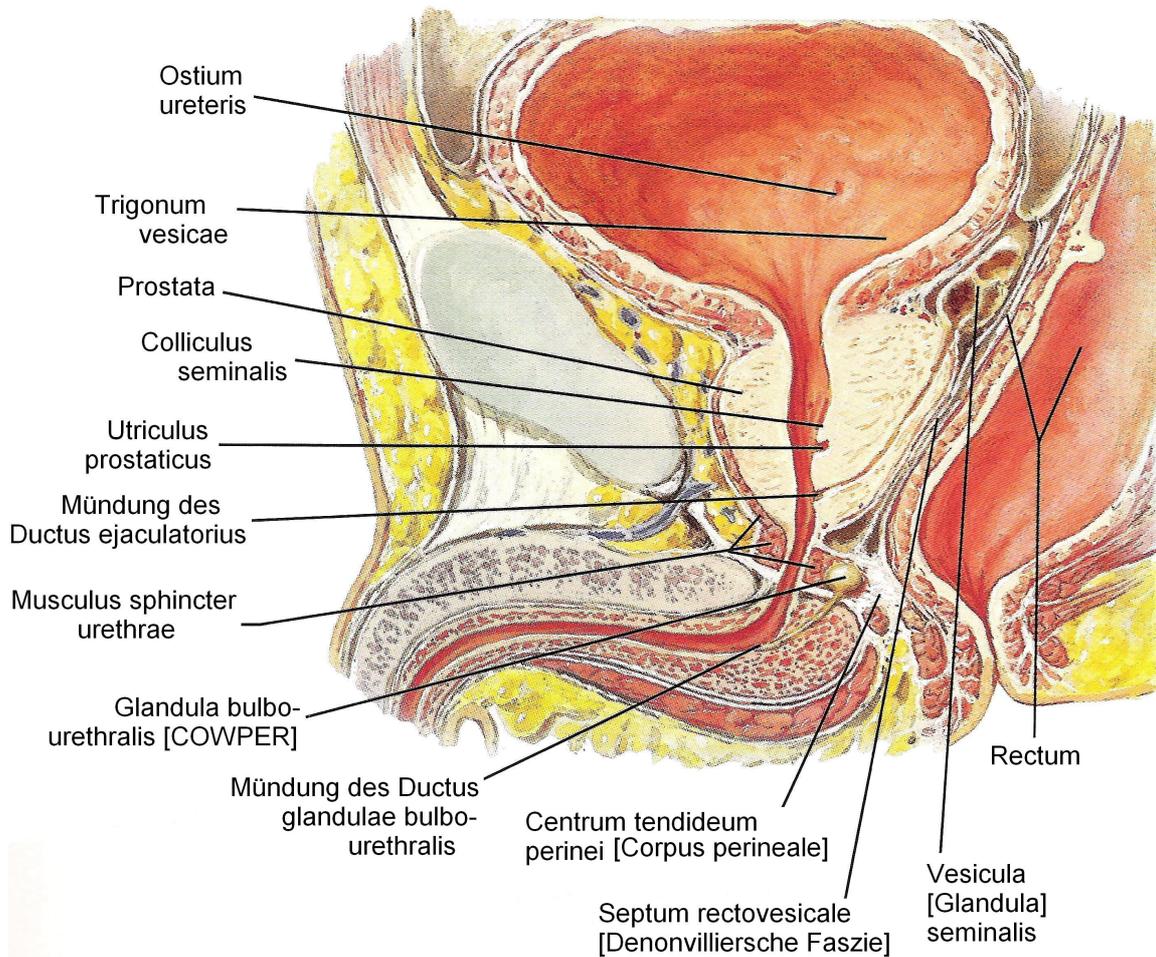
## **2. Einleitung**

### **2.1 Die Prostata**

#### **2.1.1 Anatomie und Topographie der Prostata**

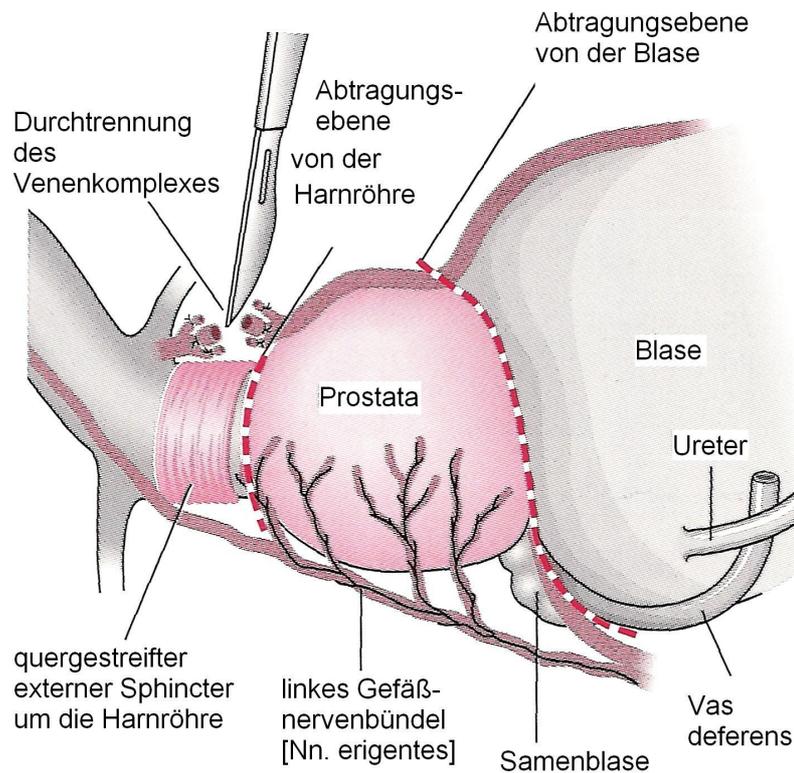
Die Prostata, auch bekannt als Vorsteherdrüse, ist ein fibromuskuläres und drüsiges Organ, das in etwa die Größe und Form einer Kastanie hat. Sie „steht vor“ der Harnblase, wenn man vom Damm zur Harnblase vordringt. Aufgrund dieser anatomischen Begebenheit entstand der Begriff „Prostata“, der vom griechischen Wort „prostátes“ (= der Vorsteher) abgeleitet wurde (LIPPERT, 2000). Der Drüsenkörper der Prostata besteht aus 30 - 40 tubuloalveolären Drüsen, die in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter Muskulatur eingelagert sind. Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt und bildet eine feste Organkapsel, die sogenannte Capsula prostatae. Diese liegt unter der Fascia prostatae, welche aus der viszeralen Beckenfaszie hervorgeht.

Die normale Prostata eines erwachsenen Mannes wiegt etwa 20 g und ist ca. 3 cm lang und 4 cm breit. Sie umgreift die Urethra ringförmig und füllt dabei den Raum zwischen Diaphragma urogenitale und Harnblase aus. Die breite, der Harnblase zugewandte Fläche ist schüsselförmig (Basis prostatae), während das dem Diaphragma urogenitale zugewandte Ende stumpf kegelförmig zuläuft (Apex prostatae). Die Prostata ist extraperitoneal gelegen. Ventral wird sie durch die Ligamenta puboprostatica an der Symphyse fixiert, nach dorsal gibt die derbe, zweilagige Denonvilliersche Faszie die Grenze zum Rektum vor. Hier passt die Drüse sich der Rundung des Rektums an und ist daher etwas eingedellt. Dorsokraniel der Prostata finden sich die Samenblasen (Vesiculae seminales) und die Samenleiter (Ductus deferentes). Die Ductus ejaculatorii perforieren in ihrem schrägen Verlauf den Drüsenkörper und münden am Colliculus seminalis, nur wenige Millimeter proximal des quergestreiften Sphincter externus urethrae, in das Lumen der prostatistischen Harnröhre. Abbildung 1 veranschaulicht die anatomischen Gegebenheiten.



**Abbildung 1: Anatomie der Prostata (Sagittalschnitt)**

Die arterielle Blutversorgung der Prostata wird über Äste der Aa. vesicalis inferiores, Aa. pudendae internae sowie Aa. rectales mediae gewährleistet. Über den Plexus Santorini, einen ausgedehnten periprostatichen Venenplexus, drainieren die prostatichen Venen zusammen mit der tiefen V. dorsalis penis in die Vv. iliacaе internae. Jener Plexus Santorini steht im Mittelpunkt der Beobachtungen. Hier kommt es während einer radikalen Prostatektomie häufig zu starken Blutungen, da diese Venen zur Resektion der Prostata durchtrennt werden müssen. Dies wird in Abbildung 2 verdeutlicht. Um das umliegende Gewebe nicht zusätzlich durch angelegte Nähte zu schädigen, soll im Rahmen der Studie getestet werden, ob auch unter Verwendung eines TachoComb H-Vlieses eine suffiziente Blutstillung im Bereich des Plexus Santorini erzielt werden kann.



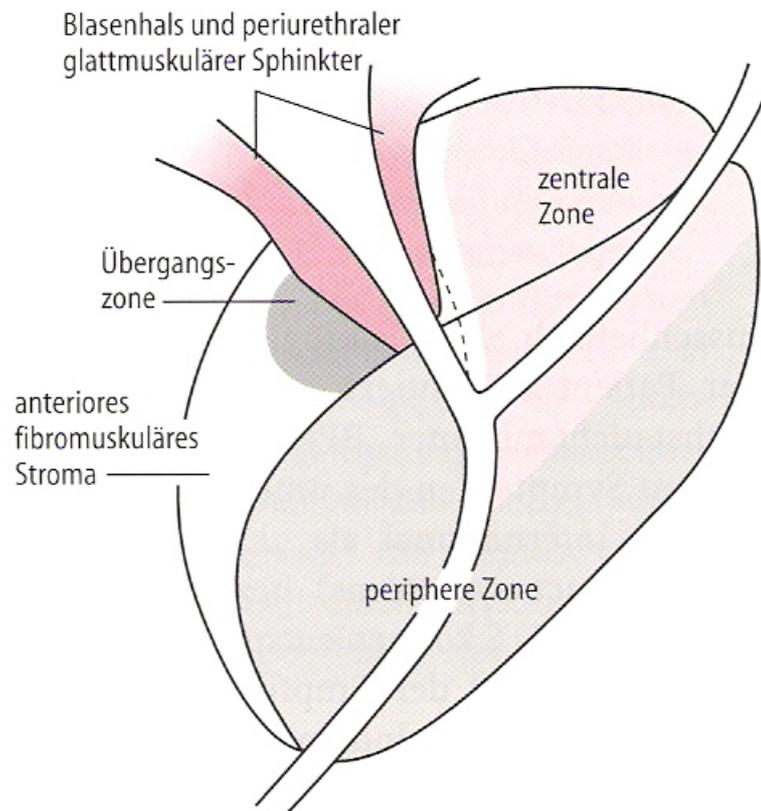
**Abbildung 2: Durchtrennung des Plexus Santorini bei radikaler Prostatektomie**

Die Prostata wird innerviert durch ein ausgedehntes Nervengeflecht, welches aus sympathischen und parasympathischen Anteilen des Plexus pelvici und des Plexus vesicalis besteht. Der Lymphabfluss erfolgt über sakrale, vesikale, iliakale und obturatorische Lymphknoten.

### 2.1.2 Gliederung der Prostata

LOWSLEY (1912) teilte die Prostata in 5 Lappen ein, wobei er zwei Seitenlappen, einen Vorderlappen, einen Mittellappen und einen Hinterlappen unterschied. Von dieser Unterteilung ist man jedoch abgewichen, nachdem man in späteren Untersuchungen von adulten Prostatae zu dem Schluss kam, dass diese Lappen nicht existieren. Die heute allgemein anerkannte Gliederung nach McNEAL (1981), basierend auf einer speziellen Präpariertechnik, teilt das Organ nach embryologischen und pathoanatomischen Gesichtspunkten dreidimensional in 4 Zonen ein:

- § Anteriore Zone (fibromuskuläres Stroma)
- § Zentrale Zone
- § Transitionalzone (Übergangszone)
- § Periphere Zone



**Abbildung 3: Zonale Gliederung der Prostata nach McNeal**

Dieses klinisch orientierte Einteilungskonzept wird den Erkrankungen der Prostata besser gerecht, da es den Zusammenhang zwischen Anatomie und Pathogenese verdeutlicht (siehe Tabelle 1).

Anteriore Zone	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ fibromuskuläres Stroma ohne glanduläre Strukturen</li> <li>§ bedeckt die gesamte anteriore Oberfläche</li> <li>§ untrennbar verbunden mit der eigentlichen Prostata-Drüse</li> <li>§ hat als Entstehungsort für Erkrankungen der Prostata keine wesentliche Bedeutung</li> </ul>
Zentrale Zone	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ macht 25 – 30% des glandulären Prostatavolumens aus</li> <li>§ Konfiguration erinnert an eine Pyramide</li> <li>§ enthält die Ausführungsgänge der Ductus deferentes</li> <li>§ häufig Entstehungsort von entzündlichen Prozessen</li> </ul>
Transitionalzone	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ macht 5 - 10% des Prostatavolumens aus, wobei das Volumen mit zunehmendem Alter steigt</li> <li>§ besteht aus 2 Lappen</li> <li>§ umfasst große Teile der proximalen prostatistischen Harnröhre</li> <li>§ in das distale urethrale Segment münden die Ductus ejaculatorii und die Ausführungsgänge von ca. 95% der Prostataadrüsen</li> <li>§ zusammen mit den periurethralen Drüsen häufigster Entstehungsort der benignen Prostataphyperplasie</li> <li>§ hier entstehen ca. 10% aller Prostatakarzinome</li> </ul>
Periphere Zone	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ macht 70% des glandulären Volumens der Prostata aus</li> <li>§ stellt den kaudalen Anteil der Prostata dar</li> <li>§ umfasst große Teile der distalen prostatistischen Harnröhre</li> <li>§ häufigster Entstehungsort des Prostatakarzinoms (70 – 90% der Karzinome entstehen hier)</li> </ul>

Tabelle 1: Einteilung der Prostata nach McNeal (1981)

## **2.2 Das Prostatakarzinom**

### **2.2.1. Ätiopathogenese**

Die Entstehungsursachen des Prostatakarzinoms sind bis heute weitgehend unbekannt. Klinische, epidemiologische und experimentelle Beobachtungen über einen langen Zeitraum hinweg machen jedoch ein multifaktorielles Geschehen wahrscheinlich. Im Folgenden wird auf die relevanten ätiologischen Einflussgrößen kurz eingegangen.

#### **2.2.1.1 Genetische Faktoren**

10 bis 15% aller Prostatakarzinome sind hereditär bedingt. Potentielle Genloci wurden auf Chromosom 1 und auf dem X- Chromosom identifiziert (SMITH et al., 1996; BERTHON et al., 1998; OSTRANDER, STANFORD, 2000). Weiterhin liegen hinreichend sichere Daten für folgenden genetischen Zusammenhang vor: Hat ein Verwandter ersten Grades (Vater oder Bruder) oder zweiten Grades (Onkel oder Großvater) ein klinisch manifestes Prostatakarzinom, so hat derjenige ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, auch an einem Prostatakarzinom zu erkranken (STEINBERG et al., 1990). Häufig entsteht dies dann 10 bis 20 Jahre früher.

#### **2.2.1.2 Hormonelle Faktoren**

1941 erhielt HUGGINS einen Nobelpreis für die Beobachtung, dass die Prostata sowohl in ihrer Entwicklung, als auch in ihrer Funktion von androgenen Substanzen abhängig ist. Eine androgene Stimulation scheint nicht nur die gesunde Prostata, sondern auch das Wachstum des Prostatakarzinoms anzuregen. Diese Androgenabhängigkeit spiegelt sich in der Tatsache wider, dass das Prostatakarzinom bei Eunuchen (Kastration vor der Pubertät) praktisch nicht vorkommt. Im Tierversuch konnte ein Prostatakarzinom durch chronische Östrogen- und Androgengaben induziert werden. Allerdings ist nicht bekannt, ob Androgene auch beim Menschen die Induktion eines Prostatakarzinoms auslösen.

### **2.2.1.3 Lebensumstände**

Auch Essgewohnheiten, Umweltfaktoren und andere Lebensumstände wie Tabak- und Alkoholgenuss haben einen Einfluss auf das Wachstum des Prostatakarzinoms. Diese Erkenntnis erlangte man durch die Beobachtung, dass bei Japanern die normalerweise geringe Prostatakarzinom-Inzidenz deutlich ansteigt, wenn sie in die USA einwandern. Unterschiedliche Studien zeigten diesbezüglich, dass die westliche Ernährung mit ihrem hohen Anteil an tierischen Fetten ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist als die traditionelle japanische Ernährung, die durch die häufig verwendeten grünen und gelben Gemüse einen protektiven Effekt zu haben scheint. Des Weiteren spielen Faktoren wie Luftverschmutzung, Abgase und auch chemische Karzinogene (erhöhte Kadmiumbelastung, Stoffe aus Gummi-, Düngemittel- und Textilindustrie) eine Rolle (TANAGHO et al., 1992).

### **2.2.1.4 Infektionskrankheiten**

Infektionskrankheiten werden als Entstehungsursache des Prostatakarzinoms kontrovers diskutiert. Die anatomisch bedingte direkte Nachbarschaft der Prostata zur proximalen Urethra macht es jedoch denkbar, dass auch virale Entzündungen der Harnröhre die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen können.

### **2.2.1.5 Präkanzerosen**

Epitheliale Neoplasien ohne Stromainvasion, also Atypien, Dysplasien bzw. intraazinäre, epitheliale und drüsige Abweichungen inklusive des Carcinoma in situ, werden als prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet. Man unterscheidet je nach Schweregrad „low grade PIN“ und „high grade PIN“. Von Bedeutung ist die enge Assoziation zwischen high grade PIN und dem Prostatakarzinom: 35 – 55% aller Patienten entwickeln innerhalb von 2 Jahren ein invasives Karzinom (BOSTWICK, 1995). Eine weitere potentielle Präkanzerose ist die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). Sie zeichnet sich durch eine Hyperplasie kleiner Drüsenazini und dabei fehlende Kernaplasien aus und gilt als Vorläufer des kleinen azinären Karzinoms (BOSTWICK, 1996). Weder die PIN noch die AAH konnten allerdings als definitive Präkanzerosen gesichert werden.

Ebenso werden nach RUTISHAUSER und GASSER (2002) die ethnische Zugehörigkeit (Japaner sind sehr selten, Afroamerikaner sehr häufig betroffen) und das fortgeschrittene Alter („Alterskarzinom“) als Risikofaktoren diskutiert. Auch MERRILL (2002) kam zu dem Schluss, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, mit steigendem Alter wächst.

### **2.2.2 Epidemiologie und Inzidenz**

Das Prostatakarzinom ist in Westeuropa das häufigste urologische Malignom und der zweithäufigste bösartige Tumor des Mannes über 40 Jahre nach dem Bronchialkarzinom (SÖKELAND et al., 2004). Außerdem handelt es sich um diejenige maligne Erkrankung, an der Patienten in den Industrieländern am zweithäufigsten versterben (BETZ et al., 2004). Derzeit sind 17% aller neu entdeckten Krebserkrankungen Prostatakarzinome (ALTWEIN, 1997; LU-YAO et al., 1997). Mit zunehmendem Alter steigt auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms, d.h. die Neuerkrankungsrate pro Jahr bezogen auf 100.000 Menschen, deutlich an (siehe Abbildung 4). So beträgt die Inzidenz bei 50- bis 54- Jährigen beispielsweise 19,3, bei 70- bis 74- Jährigen liegt diese bereits bei 487,6. China und Japan verzeichnen mit Abstand die niedrigsten Inzidenzen (1,3 bzw. 3,4), gefolgt von Deutschland (30) und schließlich Amerika (Inzidenz von farbigen Amerikanern: 95). Diese Zahlen verdeutlichen die starken Schwankungen, welche auf altersbezogene und ethnische Unterschiede zurückzuführen sind.

ABBILDUNG 4

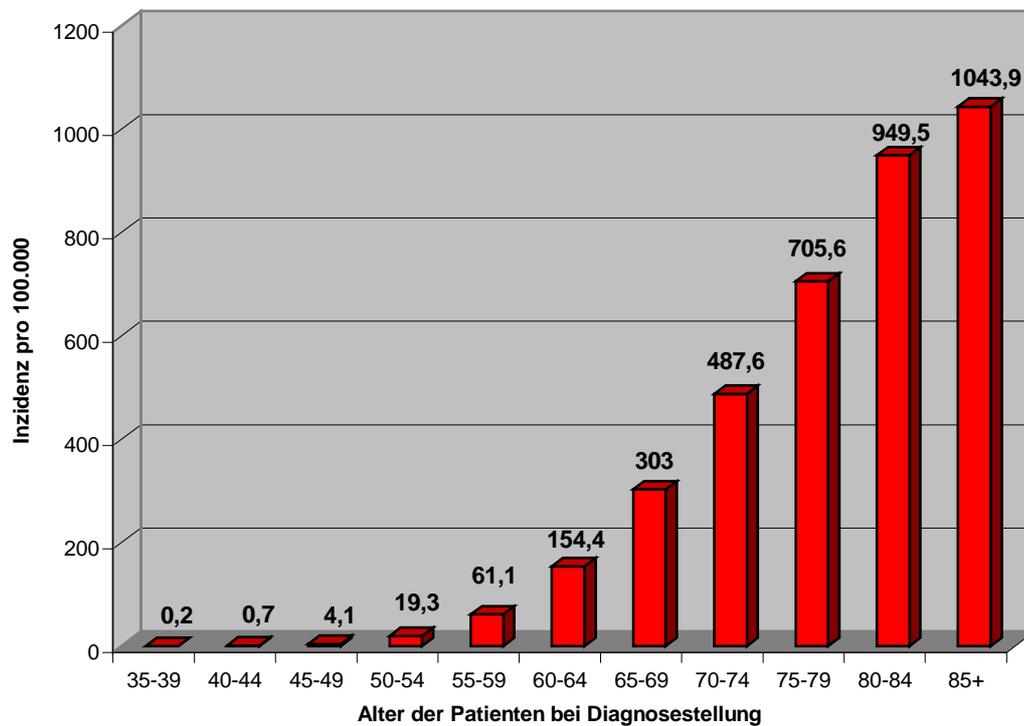


Abbildung 4: Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (HAUTMANN, HULAND, 2001)

Begrifflich werden nach MOSTOFI et al. (1992) 4 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms unterschieden:

- § **Klinisch manifestes Prostatakarzinom:** Ein suspekter rektaler Tastbefund in Verbindung mit einem Serum- PSA > 10 ng / ml gilt als sicherer Hinweis auf ein klinisch manifestes Prostatakarzinom. Eine histologische Diagnosesicherung kann durch eine nachfolgende Biopsie erfolgen.
- § **Inzidentelles Prostatakarzinom:** Das Karzinom wird zufällig im histologischen Präparat entdeckt (z. B. nach Prostataresektion bei benigner Prostatahyperplasie), ohne dass vorher ein klinischer Befund bestand.
- § **Latentes Prostatakarzinom:** Das Karzinom wird als Zufallsbefund in einer autoptischen Untersuchung nachgewiesen; zu Lebzeiten des Patienten hat

das Karzinom keine Symptome verursacht. In Abhängigkeit von der Genauigkeit der Durchführung der Autopsie schwanken die Angaben bezüglich der Häufigkeit des latenten Karzinoms zwischen 25 und 80%.

§ **Okkultes Prostatakarzinom:** Die Manifestation des Karzinoms erfolgt über Metastasen, während Symptome seitens des Primärtumors fehlen. Auch der rektale Tastbefund ist uncharakteristisch.

Dabei ist zu erwähnen, dass das latente Prostatakarzinom nach neuen Erkenntnissen kein qualitativ anderer Tumor, sondern eine Frühform des klinisch manifesten Prostatakarzinoms darstellt. Während die Häufigkeit des latenten Prostatakarzinoms in allen ethnischen Gruppen annähernd gleich ist, unterscheiden sich die Inzidenzen des klinisch manifesten Prostatakarzinoms doch erheblich.

### 2.2.3 Klinik des Prostatakarzinoms

Frühsymptome treten beim Prostatakarzinom äußerst selten auf. Ein kleiner Tumor, der noch auf das Organ begrenzt ist, bewirkt in den meisten Fällen weder Schmerzen noch andere Symptome. Erst das weiter fortgeschrittene Karzinom macht Beschwerden, die von der subvesikalen Obstruktion herrühren: Ähnlich wie bei der benignen Prostatahyperplasie, kommt es neben einer Abschwächung des Harnstrahls und häufigem Wasserlassen auch zu verlängerten Miktionszeiten, zu Harnstottern und zu nächtlichem Wasserlassen. Dysurie und Hämaturie sind seltene Leitsymptome. Das lokale Tumorwachstum kann aufgrund der engen topographischen Beziehung der Prostata zum Enddarm auch zu rektaler Obstruktion mit Abnahme des Stuhkalibers und zu schmerzhafter Defäkation führen. Des weiteren kann es durch das Auftreten von Lymphknotenmetastasen zu einem Lymphödem der unteren Extremität kommen. Rückenschmerzen und Ischialgien können ein Hinweis auf bereits bestehende Knochenmetastasen eines bislang unentdeckten Prostatakarzinoms sein und sind deshalb bei Männern im Alter von über 45 Jahren immer abklärungsbedürftig. In 25% der Fälle sind derartige Metastasenschmerzen das erste Krankheitssymptom (RUTISHAUSER, GASSER, 2002).

## 2.2.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die wichtigsten Untersuchungen stellen die digital- rektale Palpation und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) dar. Auch die transrektale Sonographie liefert als bildgebende Methode überaus wichtige Informationen. Zur Diagnosesicherung wird eine Biopsie aus dem suspekten Areal entnommen.

### 2.2.4.1 Digital- rektale Untersuchung

Die digital- rektale Palpation ist einer der Eckpfeiler in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Sie sollte bei jedem Mann jenseits des 50. Lebensjahres als Früherkennungsmethode empfohlen werden, im Fall einer positiven Familienanamnese sogar ab dem 40. Lebensjahr. Die Untersuchung wird, sofern es die Mobilität des Patienten zulässt, in Knie- Ellenbogen- Lage durchgeführt. Tastbar sind alle Karzinome mit einem Mindestvolumen von 0,5 cm<sup>3</sup>. Neben der Konsistenz und der Größe der Prostata können deren Abgrenzbarkeit und Oberflächenbeschaffenheit sowie die Verschieblichkeit gegen die Rektumschleimhaut beurteilt werden. Ein eventuell bestehender Druckschmerz macht sich durch die Manipulation während des Untersuchungsganges ebenfalls bemerkbar. Die physiologische Konsistenz der Prostata ist vergleichbar mit der der Handinnenfläche. Derbe und höckerige Knötchen bedürfen, ebenso wie tastbare Asymmetrien des Organs, ausnahmslos der bioptischen Abklärung. Differentialdiagnostisch kommen neben dem Prostatakarzinom auch chronische Entzündungen, Prostatakonkremente, -infarkte oder -zysten in Frage. Die Sensitivität der digital- rektalen Untersuchung liegt in prospektiven Studien bei 70 – 90%, die Spezifität um 50% (BICHLER, 1997). Zu bedenken ist, dass ein Tumor in ventraler Lage nicht palpabel ist. Auch kann bei einer großen Prostata ein Karzinom schwerer zu tasten sein. Das bedeutet, dass selbst bei negativem Tastbefund ein bestehender Tumorverdacht, beispielsweise durch einen erhöhten Serum- PSA- Wert, unbedingt einer weiteren Abklärung bedarf.

### 2.2.4.2 PSA- Bestimmung

Das prostataspezifische Antigen ist der mit Abstand wichtigste Faktor für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms, für die Beurteilung der Aktivität des Karzinoms und für die Erkennung eines Rezidivs nach erfolgter Behandlung (RUTISHAUSER, GASSER, 2002). Als wertvoller Marker hat das PSA die prostataspezifische saure Phosphatase in diagnostischen Belangen und in der Therapiekontrolle ersetzt. Es handelt sich hierbei um ein Glycoprotein, welches in den Ductuli prostatae produziert wird und zur Verflüssigung des Ejakulats beiträgt, welches andernfalls koagulieren würde. Ein erhöhtes PSA kann sowohl bei einem Prostatakarzinom als auch bei einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer entzündlichen Veränderung nachgewiesen werden. Bei Vorliegen eines Karzinoms ist der PSA- Wert um den Faktor 10 mehr erhöht als bei Vorliegen einer entsprechenden Gewebsmenge BPH (Beispiel: 1 g BPH erhöht den Serum- PSA- Wert um 0,3 ng / ml; 1 g Prostatakarzinom um 3 ng / ml). Es ist zu bedenken, dass eine PSA- Erhöhung auch von einer transurethralen Manipulation (z. B. Katheterisierung) oder einer Prostatamassage (z. B. digital- rektale Untersuchung) herrühren kann. Bei Blutentnahmen zur PSA- Bestimmung sollten derartige Eingriffe berücksichtigt werden, da die Halbwertszeit des PSA mit 2-3 Tagen relativ lang ist (OESTERLING et al., 1988).

Normbereich	< 4,0 ng / ml
„Grauzone“	4,0 – 10,0 ng / ml
Abklärungsbedürftig	> 10 ng / ml

**Tabelle 2: Grenzwerte des PSA**

In Tabelle 2 ist die allgemein anerkannte Einteilung der PSA- Grenzwerte dargestellt. Alternativ wird neuerdings ein altersspezifischer Grenzwert definiert, da das PSA im Alter physiologischerweise ansteigt (OESTERLING, 1993): bis 50 Jahre 2,5 ng/ ml, bis 60 Jahre 3,5 ng/ ml, bis 70 Jahre 4,5 ng/ ml und bis 80 Jahre 6,5 ng/ ml. Abklärungsbedürftig bleibt nach dieser neuen Definition weiterhin der Bereich ab 10 ng/ ml (HAUTMANN, HULAND, 2001).

Zur weiteren Verbesserung der Aussagekraft des PSA- Wertes wird heute zusätzlich der Quotient des ungebundenen PSA (f- PSA) zum Gesamt- PSA herangezogen, ebenso konnte die Spezifität durch die Bestimmung der PSA- Anstiegsgeschwindigkeit und der PSA- Dichte erhöht werden. Keiner dieser Parameter ist jedoch soweit etabliert, als dass bei erhöhtem Gesamt- PSA auf eine Biopsie verzichtet werden könnte (HIDDEMANN, HUBER, BARTRAM, 2004).

Da das PSA nach radikaler Prostatektomie unter die Nachweisgrenze abfällt, kann man einen erneuten Anstieg des Wertes als Hinweis auf ein lokales Rezidiv deuten. Das prostataspezifische Antigen dient also nach erfolgter operativer Therapie als Tumormarker in der Verlaufskontrolle.

#### **2.2.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Die transrektale Sonographie gehört heute als bildgebendes Verfahren zu den Routinetechniken der urologischen Diagnostik. Auch diese Untersuchung wird zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms eingesetzt, ist jedoch bei alleinigem Einsatz der PSA- Bestimmung oder der digital- rektalen Untersuchung unterlegen (ANDRIOLE et al., 1988). Erst bei kombiniertem Anwenden von TRUS, PSA und digital- rektaler Untersuchung zeigt sich ein Vorteil in der Treffsicherheit (BABAIAN et al., 1992).

Beim TRUS wird ein Spezial- Schallkopf mit 7,5 Mega- Hertz, der in Form eines Fingers gebogen ist, transrektal eingeführt. Dieser ermöglicht eine optimale Exploration der Prostata in Longitudinal- und Transversalschnitten praktisch ohne tote Winkel. Die gesunde Prostata stellt sich als homogene Struktur von mittlerer Echodichte dar. Der Hauptvorteil der transrektalen Sonographie liegt in der Möglichkeit, Gewebeproben „unter Sicht“ zu entnehmen, indem an den Schallkopf eine Biopsienadel adaptiert wird.

#### **2.2.4.4 Prostatabiopsie**

Die Prostata- Stanzbiopsie dient der histologischen Sicherung eines Prostatakarzinoms und ist bei jeglichem Verdacht auf einen Tumor durchzuführen. Sie kann auf transrektalem oder transperinealem Weg entnommen werden und ist seit der Entwicklung der Biopsiepistole für den

Patienten weitgehend schmerzfrei. Durch die Schnelligkeit, mit der die Biopsiekanüle ins Gewebe eindringt, nimmt der Patient keinen Schmerz wahr. Die Biopsie wird entweder „unter Sicht“ mit Hilfe eines transrektalen Ultraschalls oder unter digitaler Führung durchgeführt. In letzterem Fall tastet der Finger des Untersuchers den suspekten Befund und führt dabei die Biopsienadel an das entsprechende Areal heran. Der transrektale Ultraschall ermöglicht allerdings gezieltere Biopsien und eine genaue Beobachtung des Nadelverlaufes. Als Standard gilt mindestens die sogenannte Sextantenbiopsie. Bei diesem Verfahren werden Proben aus 6 festgelegten Arealen der Prostata entnommen – beidseits von Basis, Mitte und Apex, das heißt 3 Biopsien aus jedem Lappen. Zunehmend setzt sich jedoch eine Biopsienzahl von 8 – 10 durch, gerade bei vergrößertem Organ (PRESTI et al., 2000). So wird das Risiko, eventuell vorhandene Pathologien zu übersehen, minimiert.

Der transrektale Zugangsweg wird bei der Entnahme der Biopsien grundsätzlich bevorzugt, da in diesem Fall keine Narkose notwendig ist und eine exaktere Probenentnahme möglich ist. Um das Infektionsrisiko so gering wie möglich zu halten, wird sowohl bei transrektalen als auch bei transperinealen Biopsien eine Antibiotikaprophylaxe mit Gyrasehemmern oder Trimethoprim- Sulfamethoxazol durchgeführt. Vor dem Eingriff muss abgeklärt werden, ob eine erhöhte Blutungsneigung des Patienten besteht.

#### **2.2.4.5 Skelettszintigraphie**

Die Skelettszintigraphie ist die wichtigste Methode zur Entdeckung von Fernmetastasen. Sie ist mit einer Sensitivität von nahezu 100% empfindlicher als die röntgenologische Knochenuntersuchung. Die Spezifität ist allerdings weitaus geringer, da auch verheilende Knochenbrüche oder durchgemachte ossäre Infektionen in der Szintigraphie ähnliche Veränderungen aufweisen wie Metastasen. Bei auffälligem Knochenszintigramm sollten deshalb immer weiterführende Untersuchungen zur Interpretation der Befunde herangezogen werden, so sollten beispielsweise unspezifische Umbauprozesse („hot spots“) durch konventionelles Röntgen validiert werden. Bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren und einem niedrigen PSA (< 10 ng / ml) kann auf eine

Knochenszintigraphie verzichtet werden, da in diesem Fall eine ossäre Metastasierung nicht vorkommt.

#### **2.2.4.6 Kernspintomographie und Computertomographie**

Diese beiden bildgebenden Verfahren kommen bei der Routinediagnostik des Prostatakarzinoms nicht zum Einsatz, sie werden statt dessen nur für spezielle Fragestellungen herangezogen.

#### **2.2.5 Pathologie und Stadieneinteilung**

98% aller Prostatakarzinome entstehen aus Drüsenepithel. Am häufigsten kommt das Adenokarzinom (95%) vor, welches fast ausschließlich multifokal auftritt. In seltenen Fällen findet man Plattenepithelkarzinome oder Übergangsepithelkarzinome, die ihren Ursprung meist in der Blasenschleimhaut haben und direkt in die Prostata infiltrieren. Tumoren, die vom Prostata- Stroma ausgehen, sind besonders schwer zu behandeln und extrem aggressiv. Tabelle 3 bietet einen Überblick über Prostatakarzinome verschiedenen Ursprungs.

70 – 90% aller Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, die übrigen haben ihren Ursprung in der Transitionalzone, in der sich auch die benigne Prostatahyperplasie entwickelt. In mehr als der Hälfte der Fälle finden sich bei einem Patienten innerhalb des Prostatakarzinoms Anteile unterschiedlicher Malignitätsgrade bzw. unterschiedlicher Differenzierungsgrade. Der Malignitätsgrad hängt ab von der Ähnlichkeit des Tumorgewebes zur ursprünglichen Drüsenarchitektur.

Epitheliale Tumoren	§ Adenokarzinom § Übergangszellkarzinom § Neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
Stromale Tumoren	§ Rhabdomyosarkom § Leiomyosarkom
Sekundäre Tumoren	§ Direkte Infiltration z.B. von Kolon- oder Blasen-Karzinom § Metastase, z.B. von Melanom

**Tabelle 3: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Zelltyp (HAUTMANN, HULAND, 2001)**

Kommt es bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu einer Metastasierung, so sind zuerst die Lymphknoten in der Fossa obturatoria betroffen. Anschließend werden die präsakralen und die inguinalen Lymphknoten sowie jene entlang der Vasa iliaca communis befallen, bevor auch mediastinale und supraclaviculäre Lymphknoten einbezogen werden (WALSH, 1986). Im Fall einer hämatogenen Metastasierung stellt das Skelett das am häufigsten befallene System dar, typischerweise handelt es sich um osteoblastische Metastasen. Bevorzugte Absiedlungsorte finden sich im Achsenskelett (Lendenwirbelkörper, proximaler Femur, Becken und Rippen), als Ursache hierfür vermutet man Anastomosen zwischen der venösen Drainage über den Sakralvenenplexus und den paravertebralen Venen. Viszerale Organe sind nur selten von einer Metastasierung betroffen.

Die am weitesten verbreitete Klassifizierung zur klinischen Bestimmung der Ausdehnung des Prostatakarzinoms („Staging“) ist das TNM- System der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002 (siehe Tabelle 4).

<b>T</b>	
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pT1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund in höchstens 5% des resezierten Gewebes, sog. inzidentelles Prostata- Ca
pT1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund in > 5% des resezierten Gewebes
pT1c	Tumor in Feinnadelbiopsie gesichert
pT2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
pT2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, jedoch nicht beide Lappen
pT2c	Tumor befällt beide Lappen
pT3a	Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
pT3b	Infiltration der Samenblasen
PT4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarorgane
<b>N</b>	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
<b>M</b>	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden (d.h. nicht regionäre Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen oder sonstige Metastasen)

**Tabelle 4: TNM- Klassifikation nach UICC 6. Auflage 2002: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms**

Zur Objektivierung des Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrades („Grading“) bestehen unterschiedliche Einteilungen. GLEASON hat 1966 eine nach mikroskopischen Kriterien bewertete Skala aufgestellt, die mit dem Grading G1 bis G3 des WHO- Systems (Weltgesundheitsorganisation) korreliert (siehe dazu Tabelle 4). Zytologische Veränderungen, wie z.B. der Grad der Kernaplasie, fließen in die unterschiedlichen histologischen Muster nicht mit ein. Betrachtet wird nur der Grad der glandulären Differenzierung und das Verhältnis der Drüsen zum umgebenden Stroma.

G1 = hochdifferenziertes Adenokarzinom	Gleason- Score 2 - 4
G2 = wenig differenziertes Adenokarzinom	Gleason- Score 5 - 7
G3 = undifferenziertes Adenokarzinom	Gleason- Score 8 - 10

**Tabelle 5: Korrelation von Grading des WHO- Systems und Gleason- Score**

Die Gleason- Skala ist zur Zeit die am häufigsten angewandte Grading-Klassifikation, da sie die intensivste klinische Korrelation aufweist. Sie reicht von 1 bis 5, der letztendlich relevante sogenannte Gleason- Score (2 – 10) ergibt sich als Summe aus dem Punktwert des vorherrschenden und dem Punktwert des bösartigsten Gewebemusters des Tumors. Die prognostische Bedeutung des Gleason- Scores ist signifikant. Ein niedriger Score lässt eine bessere Prognose erwarten als ein hoher Score. Ebenso wird der Gleason- Score bei der Wahl der Therapie als Entscheidungshilfe herangezogen. Zu berücksichtigen bleibt, dass aufgrund der Heterogenität des Prostatakarzinoms ein bioptisches „Undergrading“ in 50% der Fälle anzunehmen ist (DJAVAN et al., 1998).

Die WHO- Klassifizierung, ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt, wurde 1976 von MOSTOFI entwickelt und anschließend aufgrund der guten Reproduzierbarkeit und der Korrelation mit der Prognose von der WHO und UICC übernommen.

### 2.2.6 Therapieoptionen

Die Behandlung des Prostatakarzinoms richtet sich nach Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Allgemeinzustand und biologischem Alter des Patienten sowie nach möglicherweise vorhandenen relevanten Co- Morbiditäten. Gegenstand dieser Arbeit sind ausschließlich Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, aus diesem Grund wird im Detail nur auf die Therapie eines T1b- T3, N0,M0- Tumors eingegangen.

Die 3 Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms sind

- § Radikale Prostatektomie
- § Strahlentherapie (Hochvolt- Radiotherapie oder Brachytherapie)
- § „watchful waiting“ (kontrolliertes Zuwarten, verzögerter Therapiebeginn)

(HAUTMANN, HULAND, 2001).

### **2.2.6.1 Radikale Prostatektomie**

Grundsätzlich wird eine radikale Prostatektomie als kurativer Therapieansatz empfohlen, sofern der Allgemeinzustand des Patienten gut ist und seine voraussichtliche Lebenserwartung mehr als 10 Jahre beträgt. Ein Serum- PSA-Wert  $< 10$  ng / ml ist keine absolute, jedoch eine weitere relative Voraussetzung für die Indikation zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie. Ebenfalls sollten Knochen-, Organ- und Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen sein und der Tumor die Organgrenzen noch nicht überschritten haben. Ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom hat eine schlechtere Prognose, jedoch kann man auch in diesem Fall mit einer Heilungsrate von 50 – 60% rechnen, sofern der Lymphknotenstatus negativ ausfällt. Genaueres zur radikalen Prostatektomie siehe Kapitel 2.2.7.

### **2.2.6.2 Strahlentherapie**

Bei geringer Lebenserwartung (Alter, Begleiterkrankungen), Kontraindikationen gegen eine Operation oder Vorbehalten aufgrund möglicher Komplikationen ist die Strahlentherapie die Alternative der Wahl. Sie kann als externe Therapie, als interstitielle Therapie oder in Kombination durchgeführt werden. Langzeitergebnisse für die Erfolge der interstitiellen Strahlentherapie stehen allerdings noch aus (SÖKELAND et al., 2004). Die externe Bestrahlung wird in Mehrfeldertechnik mit einer Gesamtdosis von ungefähr 62 - 74 Gy durchgeführt, wobei die Einzeldosis pro Tag bei 1,8 - 2 Gy liegt. Bei der interstitiellen Therapie (Brachytherapie) hingegen werden radioaktive Jod- oder Palladium- Seeds in die Prostata eingebracht, die dort verbleiben und Strahlung abgeben. Um eine optimale Dosisleistung zu erreichen, wird diese gegebenenfalls durch eine externe Bestrahlung zusätzlich aufgesättigt. Eine dritte, ähnliche Methode der Strahlentherapie stellt die Afterloading- Therapie dar, bei der radioaktives Iridium für kurze Zeit über perineale Nadeln in die Prostata eingebracht wird. Auch hier wird die Gesamtdosis durch zusätzliche externe Bestrahlung aufgesättigt. Vorteil an der Brachytherapie und der Afterloading- Technik ist die Möglichkeit, sehr hohe Strahlendosen im Zielgewebe, in diesem Fall in der Prostata, zu erreichen, ohne die umliegenden Gewebe unnötig zu schädigen. Nebenwirkungen sind

erektile Dysfunktion und vorübergehende Reizsymptomatik von Blase und Darm in Form von Blasenfunktionsstörungen und Schleimhautirritationen.

### **2.2.6.3 Watchful waiting**

Das kontrollierte Abwarten ist in ausgewählten Fällen durchaus gerechtfertigt (RUTISHAUSER, GASSER, 2002). Bei älteren Patienten, bei denen beispielsweise ein kleinvolumiges, gut differenziertes Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, kann bei voraussichtlich geringer weiterer Lebenserwartung zunächst auf eine Therapie verzichtet werden, da das Prostatakarzinom eine extrem langsame Tumorverdopplungszeit aufweist. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein solcher Patient tumorbedingt verstirbt, nimmt mit zunehmendem Alter ab (JOHANSSON et al., 1989). Allerdings sollte der Serum- PSA- Wert in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten kontrolliert werden, da sich die Dauer des Therapieverzichts nach der Entwicklung dieses Markers richtet. Nachteil dieses Verfahrens ist die Tatsache, dass der optimale Zeitpunkt für eine kurative Therapie möglicherweise versäumt werden kann.

Minimal- invasive Verfahren (z.B. Kryotherapie oder Radiowellen) befinden sich derzeit in klinischer Prüfung. Zielgruppe sind jene Patienten, die bei geringer Tumorlast die Komplikationen einer Radikaloperation oder einer Strahlentherapie vermeiden wollen.

### **2.2.7 Prinzipien der radikalen Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie ist die Therapie der Wahl bei denjenigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die eine weitere mittlere Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben. Sie bietet langfristig die beste Aussicht auf dauerhafte Heilung. Der Zugangsweg kann retropubisch oder perineal gewählt werden, in beiden Fällen handelt es sich um extraperitoneale Zugänge. In den letzten Jahren wurden in ausgewählten Fällen auch laparoskopische Operationen durchgeführt.

Sämtliche 120 Patienten, die Beobachtungsgut dieser Arbeit sind, wurden einer retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) zugeführt. Der wesentliche Vorteil

dieses Zugangs gegenüber der perinealen Methode liegt darin, dass die regionären (obturatorischen) Lymphknoten zu Beginn der eigentlichen Operation entfernt werden können. Dies ist zum korrekten Staging bei einem vorher bestimmten PSA- Wert  $> 10$  ng /ml und einem Gleason- Score  $> 7$  unerlässlich. Mittels eines Gefrier- Schnellschnittes kann der Lymphknotenstatus so umgehend intraoperativ bestimmt werden und im Falle eines positiven Befundes eventuell ein alternativer Behandlungsweg gewählt werden.

Die radikale Prostatektomie sieht die Entfernung der gesamten Prostata einschließlich der Samenblasen und der Ampullen der Ductus deferentes vor (Prostatovesiculektomie). Über einen medianen Unterbauchschnitt wird bei der RRP zunächst das paravesikale Fett- und Bindegewebe im Cavum Retzii abgetragen. Anschließend erfolgt eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie, bei der die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca und im Bereich der Fossa Obturatoria entfernt werden. Die Prostata wird primär von der Harnblase abgesetzt, in der Folge werden die Samenblasen und die nahegelegenen Samenleiteranteile freigelegt (deszendierendes Verfahren). Als letztes wird die Urethra an der Apex prostatae durchtrennt, das Organ wird entnommen und zur genauen histologischen Begutachtung in die Pathologie geschickt. Nach Entfernung der Prostata muss die Kontinuität zwischen Blasenauslass und Harnröhrenstumpf mittels einer Anastomose wiederhergestellt werden. Zur Schonung derselben erfolgt eine transurethrale Schienung, die mehrere Tage belassen wird.

Anatomische Studien der 80er Jahre ergaben, dass die RRP auch als potenterhaltende Operation durchgeführt werden kann (WALSH et al., 1983). Verfeinerte Operationstechniken erlauben die Schonung zweier Gefäßnervenbündel, die zwischen Rektum und Prostatakapsel verlaufen und für die Erektion entscheidend sind. Wichtig zu erwähnen ist die Tatsache, dass die Erhaltung dieser Gefäßnervenbündel nicht auf Kosten der Radikalität gehen darf, da ansonsten eventuell die Effektivität der Operation gefährdet wird. Bei ausgedehntem einseitigem Tumorbefall kann versucht werden, das jeweils kontralateral verlaufende Bündel zu schonen, um die Potenz zu erhalten.

### 2.2.8 Komplikationen der radikalen Prostatektomie

Zu unterscheiden sind intraoperative Komplikationen, die insgesamt mit einer Rate von < 5% selten auftreten, von den klinisch bedeutsamen Spätkomplikationen, die deutlich häufiger vertreten sind.

Zu den intraoperativen Komplikationen zählen:

- § Hoher intraoperativer Blutverlust
- § Ureterläsionen
- § Verletzung des Rektums

Erwähnenswerte postoperative Schwierigkeiten bzw. Spätkomplikationen sind

- § Harninkontinenz
- § Erektile Dysfunktion
- § Strikturen im Bereich der Anastomose bzw. Anastomoseninsuffizienz
- § Ausbildung einer Lymphozele

Neben diesen eingriffsspezifischen Komplikationen gelten die üblichen Risiken, die jeder chirurgische Eingriff birgt, so zum Beispiel

- § Erhöhtes Thromboserisiko
- § Risiko einer Embolie
- § Evtl. notwendige Gabe von Bluttransfusionen mit den damit verbundenen Risiken
- § Wundheilungsstörungen
- § Nachblutungen

Im Folgenden wird auf einige relevante eingriffsspezifische Schwierigkeiten sowie auf die häufigsten Spätkomplikationen eingegangen.

#### 2.2.8.1 Harninkontinenz

Bei ca. 30 – 40% aller operierten Patienten findet sich in den ersten Wochen nach dem Eingriff eine Harninkontinenz, die in einem Teil der Fälle als dauerhafte Stressinkontinenz bestehen bleibt. Dafür verantwortlich ist in erster Linie die Läsion des externen Harnröhrensphinkters, welcher unmittelbar kaudal des Apex

prostatæ die Urethra umfasst. Dieser ist postoperativ allein für den Kontinenzertalt verantwortlich, da der innere Schließmuskel, zusammengesetzt aus Blasenhal und proximaler Urethra, bei der Radikaloperation zerstört wird. Von großer Wichtigkeit sind deshalb die exakte Präparation, sorgfältige Anastomosennähte und die Erfahrungheit des Operateurs, um das Risiko einer zusätzlichen Verletzung des äußeren Sphinkters so gering wie möglich zu halten. Des weiteren sind die chirurgisch verursachte Verkürzung der Urethra, der verminderte Verschlussdruck der Harnröhre und eine operativ verursachte Nervenläsion für die Kontinenzprobleme verantwortlich. Eine Milderung der Inkontinenz kann postoperativ durch konsequente Beckenbodengymnastik erzielt werden, da der noch erhaltene externe Harnröhrensphinkter im Bereich dieser Muskulatur liegt und seine Kontraktion willkürlich gesteuert werden kann.

#### **2.2.8.2 Erektile Dysfunktion**

Die erektile Dysfunktion (ED) ist die häufigste Komplikation nach radikaler Prostatektomie. Je nach lokalem Tumorstadium ist in bis zu 100% der Fälle mit einer fortbestehenden ED zu rechnen. Es handelt sich hier um die neurogene Form der erektilen Dysfunktion, da es durch eine Verletzung des Gefäßnervenstranges zum Ausfall peripherer Nerven kommt. Eine penile Erektion kann dann nicht mehr erreicht bzw. nicht mehr aufrecht erhalten werden. Aufgrund des häufig klinisch unterschätzten fortgeschrittenen Stadiums des Tumors mit kapselüberschreitendem Wachstum ist eine nerverhaltende Operation in vielen Fällen nicht möglich. Besteht die Möglichkeit zur Schonung des Gefäßnervenbündels, kann eine ED in einigen Fällen vermieden werden. Nach einer Operation mit einseitigem Nerverhalt beträgt die Rate der Patienten mit fortbestehender ED ungefähr 70%, bei beidseitigem Nerverhalt betrifft dies ungefähr 50% der Patienten.

#### **2.2.8.3 Strikturen im Bereich der Anastomose**

Im Anschluss an die Entfernung der Prostata muss der abgetrennte Harnröhrenstumpf wieder mit dem Blasenhal verbunden werden. An der neugeschaffenen Verbindungsstelle entstehen in bis zu 8 – 10% der Fälle

Einengungen, die durch Vernarbungen bedingt sind und zu erheblichen Miktionsstörungen führen können.

#### **2.2.8.4 Ausbildung einer Lymphocele**

Es handelt sich um einen Verschluss der Lymphbahnen. Aufgrund dessen kann die Lymphflüssigkeit nicht abfließen und staut sich zurück, wodurch es zu einer Schwellung des Beines kommt. In der Literatur wird die Häufigkeit einer Lymphocelenbildung nach radikaler Prostatektomie mit ungefähr 5 – 15% angegeben. Als prädisponierende Faktoren gelten eine unsaubere chirurgische Präparation einerseits sowie die fehlerhafte Applikation der subkutanen Thromboseprophylaxe andererseits. Das Spritzen ins Bein sollte auf Grund der theoretischen Lyse der Gerinnungsfaktoren, welche für den Verschluss der Lymphbahnen erforderlich ist, unterbleiben (HOMBERG et al., 2006)

#### **2.2.8.5 Intraoperative Blutung**

In der Vergangenheit stellte der intraoperative Blutverlust, der meist mehr als 1,5 Liter betrug und deshalb die Transfusion von Blutkonserven notwendig machte, eine schwer zu beherrschende Komplikation der radikalen Prostatektomie dar. Als Folge verfeinerter Operationstechniken und standardisierter Verfahren beträgt der Blutverlust während der Operation heute in den meisten Fällen weniger als 1 Liter (WALSH, 2000), so dass die Gabe von Fremdblut nur noch in Ausnahmefällen nötig ist.

### 3. Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zwei unterschiedliche Hämostaseverfahren bei radikaler Prostatektomie einander gegenüber zu stellen. Getestet wird das konventionelle chirurgische Nähverfahren im Gegensatz zum Aufbringen eines TachoComb H- Vlieses.

Um die Effektivität und die Sicherheit von TachoComb H mit der Standard-Methode (= Nähte und / oder Ligaturen) zu vergleichen, wurde eine offene, randomisierte, prospektive, monozentrische Phase- IV- Studie initiiert. Diese sollte zeigen, dass TachoComb H der standardisierten Nähmethode nicht unterlegen ist. Folgende Parameter galten als Vergleichskriterien:

**Primäre Zielvariable:** Die Effektivität von TachoComb H wurde getestet, indem die prozentualen Anteile der Patienten beider Gruppen, bei denen innerhalb von 10 Minuten eine effiziente Hämostase erreicht werden konnte, miteinander verglichen wurden.

**Sekundäre Zielvariablen:** Weiterhin sollten der Nutzen und die chirurgischen Vorzüge des jeweils getesteten Hämostase- Verfahrens beschrieben werden. Hierfür wurden die Hämoglobin- Konzentration, die Hämatokrit- Konzentration und das Volumen der postoperativen Drainageflüssigkeit ebenso dokumentiert wie der Nachweis bzw. der Ausschluss eines Hämatoms und das Auftreten einer fortbestehenden Inkontinenz 3 und 12 Monate nach dem Eingriff.

**Sicherheit:** Zur Überprüfung der Sicherheit von TachoComb H gegenüber dem konventionellen Nähverfahren wurden sämtliche aufgetretene unerwünschte Ereignisse (AE = adverse event, Definition siehe Kapitel 4.3) dokumentiert und analysiert. Mögliche Zusammenhänge mit der Applikation der Studienmedikation sollten sofort erkannt werden.

## **4. Material und Methodik**

### **4.1 Grundgedanke zur Initiierung der Studie**

Intra- und postoperative Blutungen stellen eine häufige Komplikation nach radikaler Prostatektomie dar. Um diese Blutungen zum Stillstand zu bringen, werden nach herkömmlicher Methode Ligaturen und Nähte verwendet. Diese können im Bereich des Sphinkter urethrae externus zu beträchtlichen Funktionseinbußen desselben führen, da es naturgemäß beim Durchstechen des Muskels zu Gewebsschädigungen kommt. Auf der anderen Seite sind derartige Blutungen bei einem solch radikalen Eingriff nicht vermeidbar, so steht doch eine R0-Resektion (d.h. vollständige Resektion ohne Überbleiben von mikro- oder makroskopisch sichtbaren Resten) des malignen Tumors im Vordergrund der Operation. Grundsätzlich also stand im Mittelpunkt der Überlegungen, ein weniger invasives, aber dennoch ebenso wirkungsvolles Verfahren der Blutstillung bei radikaler Prostatektomie zu finden. Durch Schonung des externen Harnröhrensphinkters bei Verwenden von TachoComb H sollte möglicherweise das Risiko der postoperativ häufig auftretenden dauerhaften Inkontinenz minimiert werden.

### **4.2 TachoComb H**

TachoComb H ist ein steriles, gebrauchsfertiges, absorbierbares Vlies aus Pferdekollagen, welches zur intraoperativen, topischen Anwendung konzipiert wurde. Der Fibrinkleber, mit welchem das Vlies benetzt ist, setzt sich zusammen aus einer Kombination unterschiedlicher Blutgerinnungsfaktoren: menschlichem Fibrinogen, menschlichem Thrombin und bovinem Aprotinin. Ein Patch ist 9,5 x 4,8 x 0,5 cm groß. Bei kleineren Flächen ist ein Zuschneiden mittels steriler Schere möglich, bei größeren Wunden können mehrere Patches verwendet werden. Diese sollten überlappend aufgedrückt werden und mindestens 1 cm über die Wundränder hinaus ragen.

TachoComb H ist eine Weiterentwicklung von TachoComb und unterscheidet sich von seinem Vorgänger nur in Bezug auf die Zusammensetzung des Fibrinklebers. Während zur Herstellung von TachoComb bovines Thrombin verwendet wurde,

ist dies mittlerweile in der Zusammensetzung von TachoComb H durch menschliches Thrombin ersetzt worden.

TachoComb H ist unter aseptischen Bedingungen anzuwenden. Das Vlies wird mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet und unmittelbar nach dem Befeuchten auf die Resektionsstelle aufgebracht. Dabei muss die gelblich beschichtete Seite des Patches für mindestens 3 Minuten angepresst werden, wobei ein möglichst gleichmäßiger Druck ausgeübt werden sollte.

TachoComb ist bereits Anfang 1990 auf den Markt gekommen, der Nachfolger TachoComb H wird seit 2001 sowohl in Österreich als auch in Deutschland erfolgreich angewendet. In zahlreichen klinischen Studien wurde die Effektivität und die Verträglichkeit des Produktes in unterschiedlichsten Anwendungsbereichen nachgewiesen, jedoch noch nicht bei radikaler Prostatektomie. Aufgrund der in Kapitel 4.1 geschilderten Problematik bei diesem Eingriff schien es sinnvoll, die Effektivität und die Sicherheit von TachoComb H auch bei radikaler Prostatektomie zu überprüfen, um möglicherweise bestehende Vorteile gegenüber dem konventionellen Nähen entdecken und nutzen zu können.

### **4.3 Allgemeines Vorgehen und Datenerfassung**

Beobachtet wurden 120 Patienten, die sich aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Alle Patienten wurden zwischen dem 25.05.2004 und dem 11.05.2005 an der Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie in Homburg / Saar operiert. Aufgrund der Fragestellung handelte es sich ausschließlich um Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 65,6 Jahre, darüber hinaus waren alle rekrutierten Patienten Kaukasier.

Um die Effektivität und die Sicherheit von TachoComb H mit der Standard-Methode (= Nähte und / oder Ligaturen) zu vergleichen, wurde eine offene, randomisierte, prospektive, monozentrische Phase- IV- Studie initiiert. Jeweils 60 Patienten wurden zufällig den Gruppen „TachoComb H- Therapie“ oder „Standard- Therapie“ zugeteilt, wobei diese Randomisierung erst intraoperativ nach Absetzen der Prostata und erfolgter primärer Hämostase durchgeführt

wurde. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass TachoComb H dabei nicht unterlegen ist.

Zur Prüfung der Effektivität von TachoComb H wurde eine primäre Zielvariable definiert. Diese steht für den Prozentsatz der Patienten, bei denen binnen 10 Minuten eine effiziente Hämostase erreicht werden konnte. Die Zeitmessung begann dabei nach abgeschlossener Resektion der Prostata und erfolgreicher primärer Hämostase.

Zur Testung der chirurgischen Vorteile und des Nutzens des jeweiligen geprüften Hämostase- Verfahrens wurde die Drainageflüssigkeit analysiert, außerdem wurde eine Sonographiekontrolle zum Nachweis bzw. Ausschluss eines postoperativen Hämatoms durchgeführt. Das Auftreten einer postoperativ fortbestehenden Inkontinenz wurde 3 und 12 Monate nach dem Eingriff im Rahmen von Follow Up- Untersuchungen dokumentiert.

Alle aufgetretenen AE's (AE = adverse event) wurden vermerkt und auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang mit der Studienmedikation hin untersucht, um die Sicherheit von TachoComb H gegenüber dem konventionellen Nähverfahren zu evaluieren.

Als AE galt dabei jedes unvorhersehbare medizinische Geschehen, jede ungeplante Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten. Ein AE steht definitionsgemäß nicht unbedingt in begründetem Zusammenhang zur jeweiligen Studienmedikation.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE = serious adverse event) galt definitionsgemäß

- § jedes AE mit tödlichem Ausgang
- § jedes lebensbedrohliche AE
- § jedes AE, das einen erneuten stationären Krankenhausaufenthalt notwendig machte bzw. einen bestehenden stationären Aufenthalt verlängerte
- § jedes AE, das bleibende Schäden nach sich zog

Um alle benötigten Daten zeitnah dokumentieren zu können, waren folgende Treffen mit dem Patienten geplant:

- § Besuch 0: Screening

- § Besuch 1: Tag der Operation (Tag 0)
- § Besuch 2: erster postoperativer Tag
- § Besuch 3: zweiter postoperativer Tag
- § Besuch 4: Tag der Entlassung
- § Besuch 5: Follow Up 1 (3 Monate  $\pm$  10 Tage nach der Operation)
- § Besuch 6: Follow Up 2 (12 Monate  $\pm$  30 Tage nach der Operation)

#### 4.3.1 Screening

Die Screening- Untersuchung musste innerhalb von einer Woche vor dem Operationstermin durchgeführt werden. Vor jeglicher studienbezogener Aktion musste sichergestellt sein, dass der Patient nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärt hat. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten neben der unterschriebenen Einverständniserklärung folgende Kriterien erfüllt sein:

- § Der Patient muss das 18. Lebensjahr vollendet haben.
- § Bei dem Patienten ist aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms ( $\leq$  T3c) eine radikale Prostatektomie vorgesehen.
- § Beim Patienten müssen Gerinnungsstörungen jeglicher Art ausgeschlossen sein.
- § Beim Patienten dürfen anamnestisch keine allergischen Reaktionen auf ein Produkt mit menschlichem Fibrinogen, menschlichem Thrombin oder bovinem Aprotinin vorliegen.
- § Die radikale Prostatektomie muss als elektiver Eingriff durchgeführt werden. Patienten, die sich einer Notoperation unterziehen, dürfen nicht an der Studie teilnehmen.
- § Der Patient darf in den letzten 30 Tagen an keiner weiteren klinischen Studie beteiligt gewesen sein.

Des Weiteren wurden bei der Screening- Untersuchung demographische Daten des Patienten (Geburtsdatum, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Größe und Gewicht), Vitalzeichen (axillär gemessene Temperatur, Herzfrequenz und Blutdruck), stattgehabte und noch andauernde Begleiterkrankungen und eine eventuelle Dauermedikation erfasst. Die im Rahmen der Studie zu diesem

Zeitpunkt erstmals erforderliche Blutuntersuchung beinhaltete ein Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) und Gerinnungswerte (Quick, PTT = partial thromboplastin time) und musste in einem Zeitrahmen von höchstens 3 Tagen vor der Operation durchgeführt werden.

#### **4.3.2 Tag der Operation (Tag 0)**

Am Tag der Operation wurden präoperativ erneut die Vitalzeichen (axillär gemessene Temperatur, Herzfrequenz und Blutdruck) gemessen und dokumentiert, ebenso wurde die Liste der Begleiterkrankungen und der aktuellen Medikation überprüft und gegebenenfalls ergänzt. Der Operateur dokumentierte die zur Prostataresektion angewendeten Instrumente (elektrisches Messer oder Skalpell in Kombination mit einem Elektro- Kauter) ebenso wie die Methoden (Ligaturen und / oder Nähte) und die Dauer bis zum Erreichen der primären Hämostase. Anschließend erfolgte die Zuteilung des Patienten zum jeweiligen Behandlungsarm der Studie durch Öffnen des Randomisations- Umschlages und die entsprechende Weiterbehandlung mittels TachoComb H oder Standard-Therapie. Die angewendete Methode wurde mitsamt der Zeit bis zum Erreichen der sekundären Hämostase dokumentiert, wobei ein Nicht- Erreichen der Bluttrockenheit innerhalb von 10 Minuten als „erfolgloser Behandlungsversuch“ galt. In einer solchen Situation sah das Studienprotokoll die Anwendung jeglicher weiterer notwendiger Verfahren zur Blutstillung vor, jeder eingeleitete Schritt war dabei schriftlich im Protokoll zu fixieren. Im Fall einer TachoComb H- Behandlung musste neben der Anzahl der verwendeten Patches auch die jeweilige Nummer des Vlieses aufgezeichnet werden. Weiterhin wurde jedes unerwünschte Vorkommnis dokumentiert und analysiert.

#### **4.3.3 Erster postoperativer Tag (Tag 1)**

Überprüft wurden erneut die Vitalzeichen, die Begleiterkrankungen und die aktuelle Medikation (genauerer diesbezüglich siehe Kapitel 4.3.1 „Screening“ oder 4.3.2 „Tag der Operation“). Beim Leeren der intraoperativ gelegten Drainagen wurde die Uhrzeit notiert und der Hämoglobin- und Hämatokrit- Wert in

der Flüssigkeit bestimmt. Die Laborkontrolle am ersten postoperativen Tag beinhaltete ausschließlich ein Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Eventuell verabreichte Bluttransfusionen wurden dokumentiert, ebenso wurde die Flüssigkeitssubstitution bilanziert. Jedes unerwünschte Ereignis wurde aufgezeichnet und auf eventuell bestehende Zusammenhänge mit der Test- Behandlung untersucht.

#### **4.3.4 Zweiter postoperativer Tag (Tag 2)**

Neben Überprüfen und Aufzeichnen von Begleiterkrankungen, aktueller Medikation und eventuell aufgetretenen unerwünschten Ereignissen, wurde am zweiten postoperativen Tag eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Diese sollte mögliche Nachblutungen im Sinne eines postoperativen Hämatoms nachweisen bzw. ausschließen. War ein Hämatom vorhanden, wurde auch die ungefähre Größe desselben vermerkt.

#### **4.3.5 Tag der Entlassung**

Am Tag der Entlassung wurden erneut die Vitalzeichen, die Begleiterkrankungen und die aktuelle Medikation überprüft und ergänzt. Die Laborkontrolle umfasste ein Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Des weiteren wurde an diesem Tag das Ergebnis der histologischen Untersuchung der resezierten Prostata dokumentiert. Erneut wurden möglicherweise aufgetretene unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

#### **4.3.6 Follow Up 1**

Das erste Follow Up erfolgte 3 Monate  $\pm$  10 Tage nach Operationsdatum. Es erfolgte in den meisten Fällen in Form eines Telefongesprächs, selten auch als persönliches Gespräch in der Klinik. Dabei wurden sowohl neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse seit der Entlassung, als auch die aktuelle Kontinenzsituation des Patienten besprochen und in der Studienakte aufgezeichnet.

### 4.3.7 Follow Up 2

12 Monate  $\pm$  30 Tage nach der Operation erfolgte das zweite Follow Up, das in Form eines telefonischen Kontaktes mit dem Patienten durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde ausschließlich die aktuelle Kontinenzsituation des Patienten dokumentiert.

## 4.4 Statistische Methoden

Als primäre Zielvariable wurde der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen innerhalb von 10 Minuten eine effektive Blutstillung erreicht werden konnte, festgelegt. In der Standardgruppe war mit einem Prozentsatz von 97% – 98% zu rechnen, in der TachoComb H- Gruppe erwartete man wenigstens in 93% bis 95% der Fälle eine suffiziente Blutstillung nach 10 Minuten. Anhand der Studie sollte bewiesen werden, dass TachoComb H in diesem Punkt einer Standard-Behandlung nicht unterlegen ist. Zur Prüfung wurde das 95%- Konfidenzintervall der Differenz zwischen beiden Erfolgsraten berechnet. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte, war die Verfügbarkeit von Patienten begrenzt, und man rechnete mit höchstens 120 Patienten, die im Laufe eines Jahres rekrutiert werden konnten. Aufgrund dessen und anhand der oben genannten, die Effektivität betreffenden zu erwartenden Häufigkeiten, definierte man die Untergrenze des Konfidenzintervalls als einen Unterschied von 15% von der TachoComb H- Gruppe zur Standard- Gruppe.

#### ***Nullhypothese:***

Erfolgsrate (TachoComb H)  $\leq$  [Erfolgsrate (Standard) – 15%]

#### ***Gegenhypothese:***

Erfolgsrate (TachoComb H)  $>$  [Erfolgsrate (Standard) – 15%]

Für TachoComb H kann also eine Nicht- Unterlegenheit konstatiert werden, sofern die Untergrenze des 95%- Konfidenzintervalls - 15% nicht übersteigt.

Zur Darstellung der sekundären Zielvariablen wurden verschiedene statistische Methoden angewandt. Bezogen auf die Charakteristika der Variablen wurden

unterschiedliche Tests (z.B. Mann-Whitney-U-Test oder Chi<sup>2</sup>-Test) in deskriptivem Sinn durchgeführt. Die jeweiligen p-Werte verstehen sich nicht als Hypothesentest.

Im Hinblick auf die sekundären Zielvariablen wurden keine Hypothesentests durchgeführt.

#### **4.4.1 Mann-Whitney-U-Test**

Um die Ergebnisse der TachoComb H- und der Standard-Gruppe auf signifikante Unterschiede hin zu prüfen, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Dieser ist der am häufigsten angewandte Test zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wird von einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven ausgegangen.

#### **4.4.2 Chi<sup>2</sup>-Test**

Ob zwei empirische Verteilungen einander gleichen bzw. ob zwei Variablen voneinander abhängen, wird mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests überprüft. Dieser ist besonders geeignet bei großen Patientenzahlen und kategorisierten Variablen und beruht auf einem Vergleich von beobachteten und zu erwartenden Häufigkeiten. Im Folgenden wurde er angewendet, um die beiden Gruppen „TachoComb H“ und „Standard“ im Hinblick auf unterschiedliche Parameter zu untersuchen.

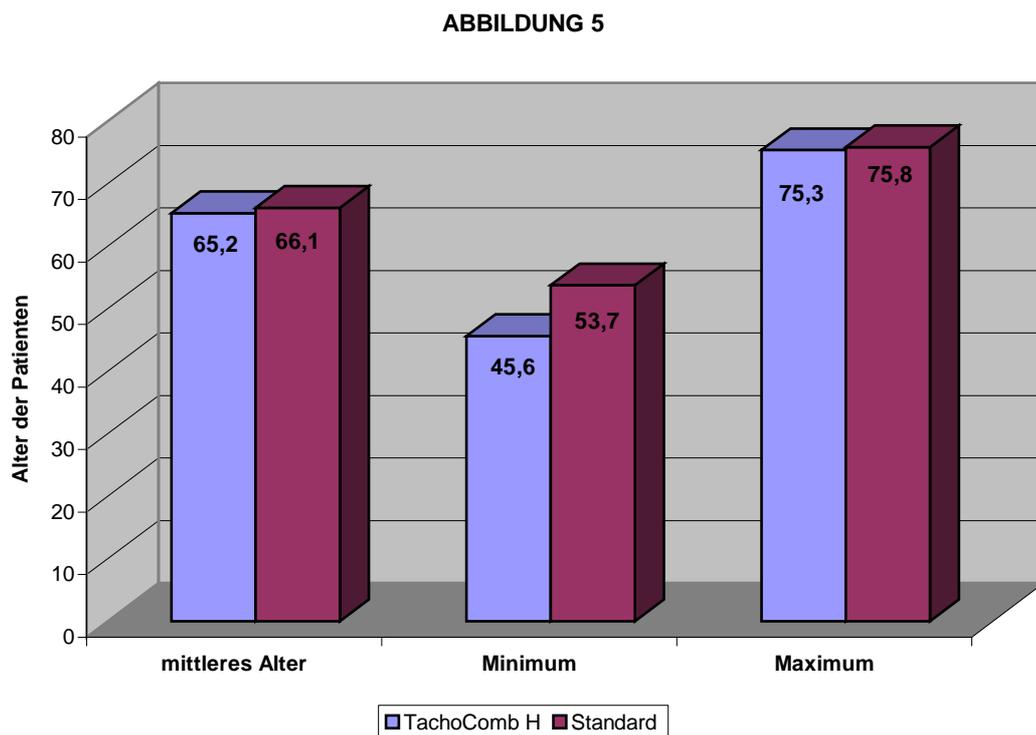
### **4.5 Software**

Für alle nicht-parametrischen Tests und die explorative Datenanalyse wurde SPSS, Version 13, verwendet. Tabellen und Diagramme sind in Excel, aktuellste Version, erstellt worden. Für parametrische Analysen wurde SAS, Version 8, genutzt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Demographische Daten

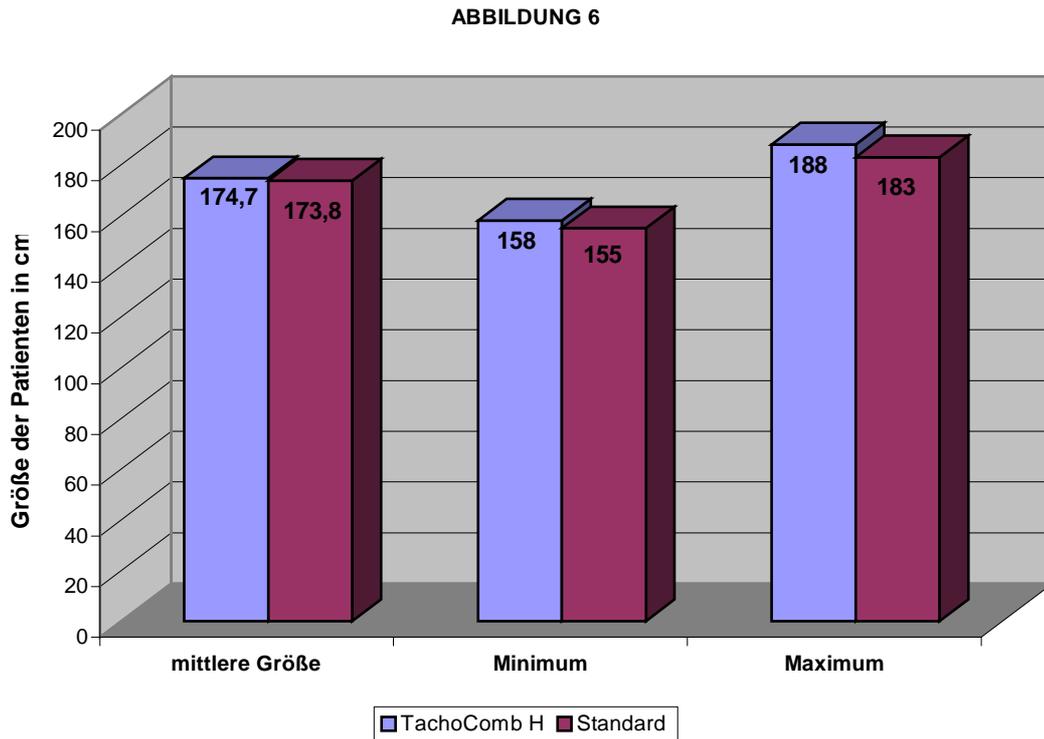
Aufgrund der speziellen Fragestellung handelte es sich bei allen randomisierten Patienten um Männer. Es wurden zu 100% Kaukasier in die Untersuchungen einbezogen. Die Patienten der TachoComb H- Gruppe waren im Mittel 65,2 Jahre alt, die der Standard- Gruppe 66,1 Jahre. Der jüngste Patient, der sich im Rahmen der Studie einer radikalen Prostatektomie unterzog, war 45,6 Jahre alt und gehörte dem TachoComb H- Behandlungsarm an. Der älteste Teilnehmer zählte zur Standard- Gruppe und war 75,8 Jahre alt. Abbildung 5 veranschaulicht die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation:



**Abbildung 5: Alter der Patienten am Operationstag**

Nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich ein p-Wert von 0,529. Im Hinblick auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

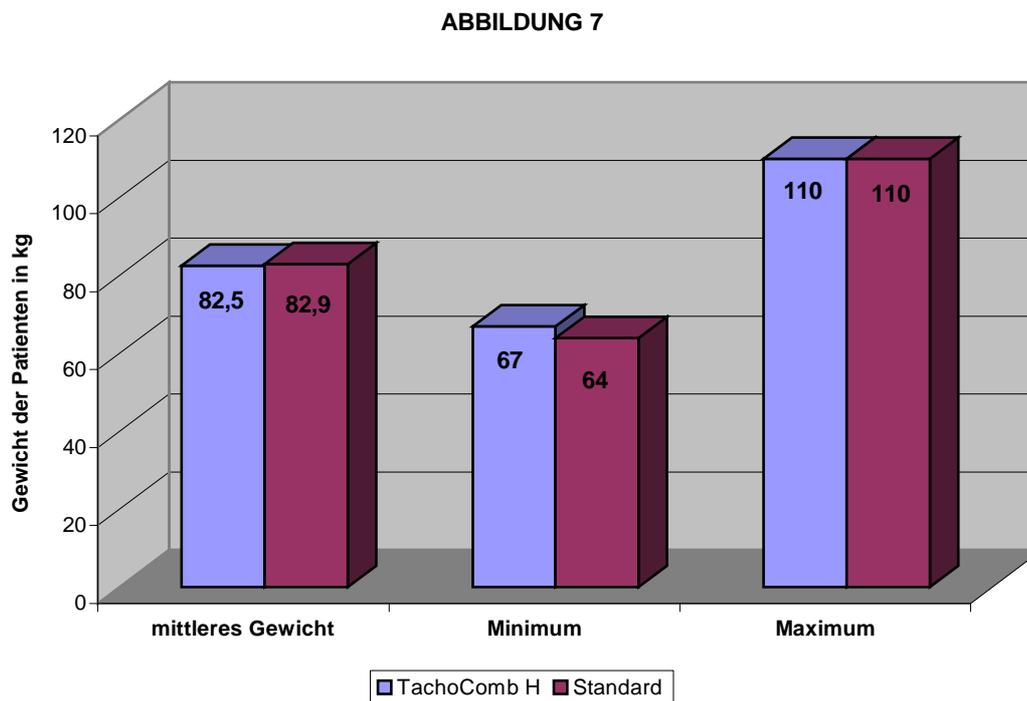
Die durchschnittliche Körpergröße betrug bei TachoComb H- Patienten 174,7 cm, bei Standard- Patienten 173,8 cm. Der Mittelwert beider Gruppen lag bei 174,3 cm (Median: 175,0 cm). Insgesamt reichte das Spektrum von 155,0 bis 188,0 cm (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Körpergröße der Patienten (cm)**

Nach Mann-Whitney-U beträgt  $p = 0,709$ . Hinsichtlich der Körpergröße besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen.

Das mittlere Körpergewicht betrug in der TachoComb H- Gruppe 82,5 kg, in der Standard- Gruppe 82,9 kg. Die Bandbreite reichte von 64,0 kg bis 110,0 kg. Auch hier konnte durch den Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,634$ ). Die Verteilung des Körpergewichts im Hinblick auf die beiden Behandlungsgruppen wird in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Körpergewicht der Patienten (kg)**

Nach vergleichender Analyse der vorliegenden Daten wird deutlich, dass bei den beiden Testgruppen „TachoComb H“ und „Standard“ im Hinblick auf die demographischen Daten keine Heterogenitäten nachgewiesen werden konnten. Beide stimmen hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht statistisch gesehen überein.

## 5.2 Begleiterkrankungen und Dauermedikation

Da definitionsgemäß auch die ursächliche Erkrankung, aufgrund derer die Indikation zur radikalen Prostatektomie gestellt wurde, unter die zu dokumentierenden Begleiterkrankungen fällt, weisen alle 120 rekrutierten Patienten entsprechende Co- Morbiditäten auf. 95,8% (n = 115) dieser Patienten leiden darüber hinaus an behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen. Der Chi<sup>2</sup>-Test lieferte einen p- Wert von 0,649, somit ergibt sich im Vergleich der TachoComb H- Gruppe gegenüber der Standard- Gruppe keine signifikante Differenz. Ein Säulendiagramm (Abbildung 8) veranschaulicht die Anzahl der Patienten mit und ohne begleitende Dauermedikation.

ABBILDUNG 8

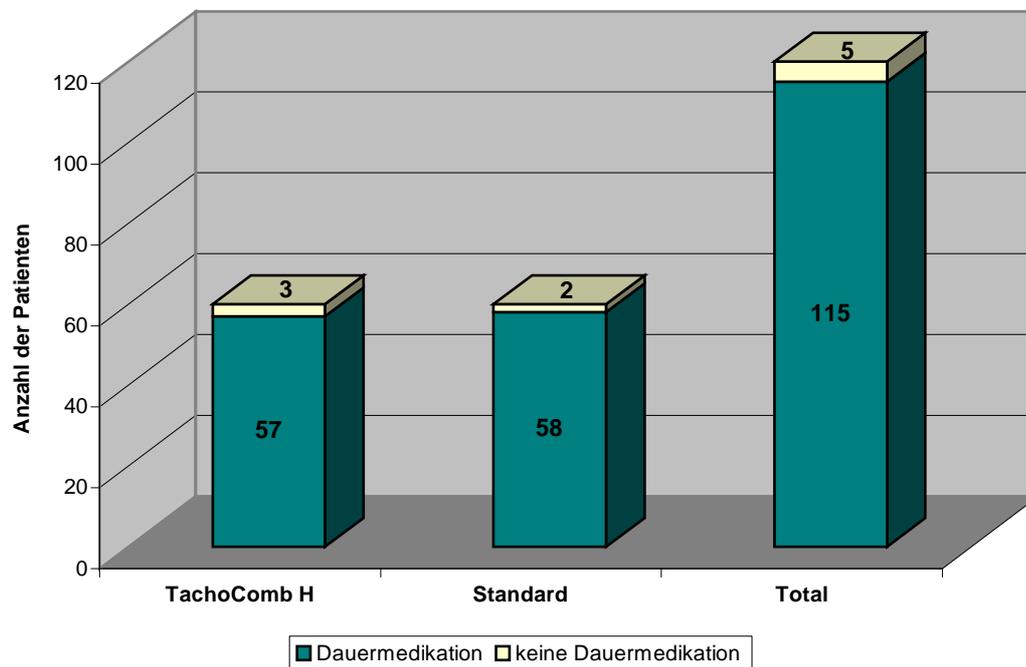


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Dauermedikation

## 5.3 Absetzen der Prostata und Hämostase

### 5.3.1 Schneidetechnik

Zum Absetzen der Prostata war laut Studienprotokoll entweder das Benutzen eines elektrischen Messers oder die Kombination aus Skalpell und Elektro-Kauter erlaubt. Andere Instrumente zum Abpräparieren des Organs waren aus Gründen des besseren Vergleichs nicht zulässig.

Zum Einsatz kam in 84,2% der Fälle (n = 101) die kombinierte Benutzung eines Skalpells mit Elektro- Kauter. Die Abbildungen 9 und 10 stellen den prozentualen Anteil der jeweils angewendeten Schneidemethode dar.

ABBILDUNG 9

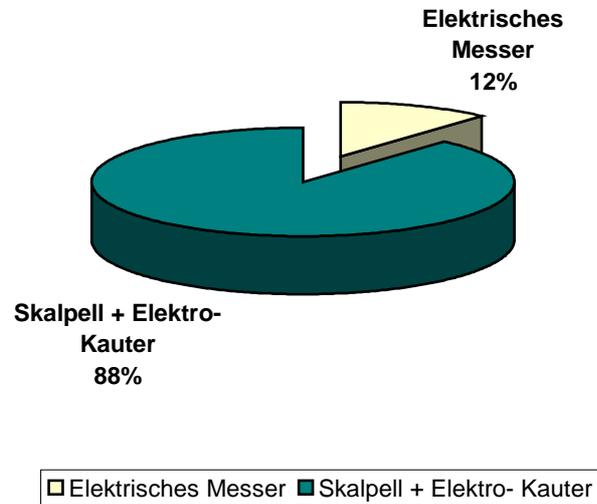


Abbildung 9: Schneidetechnik bei Absetzen der Prostata (TachoComb H- Gruppe)

ABBILDUNG 10

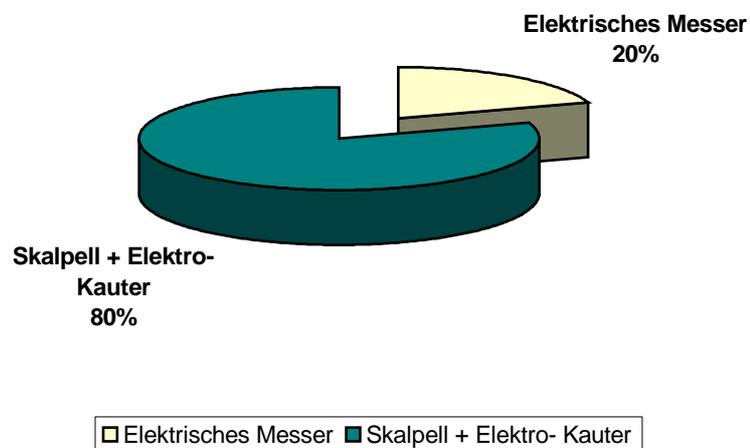


Abbildung 10: Schneidetechnik bei Absetzen der Prostata (Standard- Gruppe)

Der im Chi<sup>2</sup>- Test ermittelte p- Wert von 0,32 schließt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aus.

### 5.3.2 Primäre Hämostase

In Bezug auf die primäre Hämostase wurden neben der benötigten Zeit auch die dafür herangezogenen Methoden dokumentiert und miteinander verglichen (siehe Abbildung 11). Bei 57,5% der Patienten (n = 69) wurden entweder Nähte oder Nähte und Ligaturen verwendet. In 36,7% der Fälle (n = 44) wurden keine konkreten Angaben zu den Hämostasemethoden gemacht.

ABBILDUNG 11

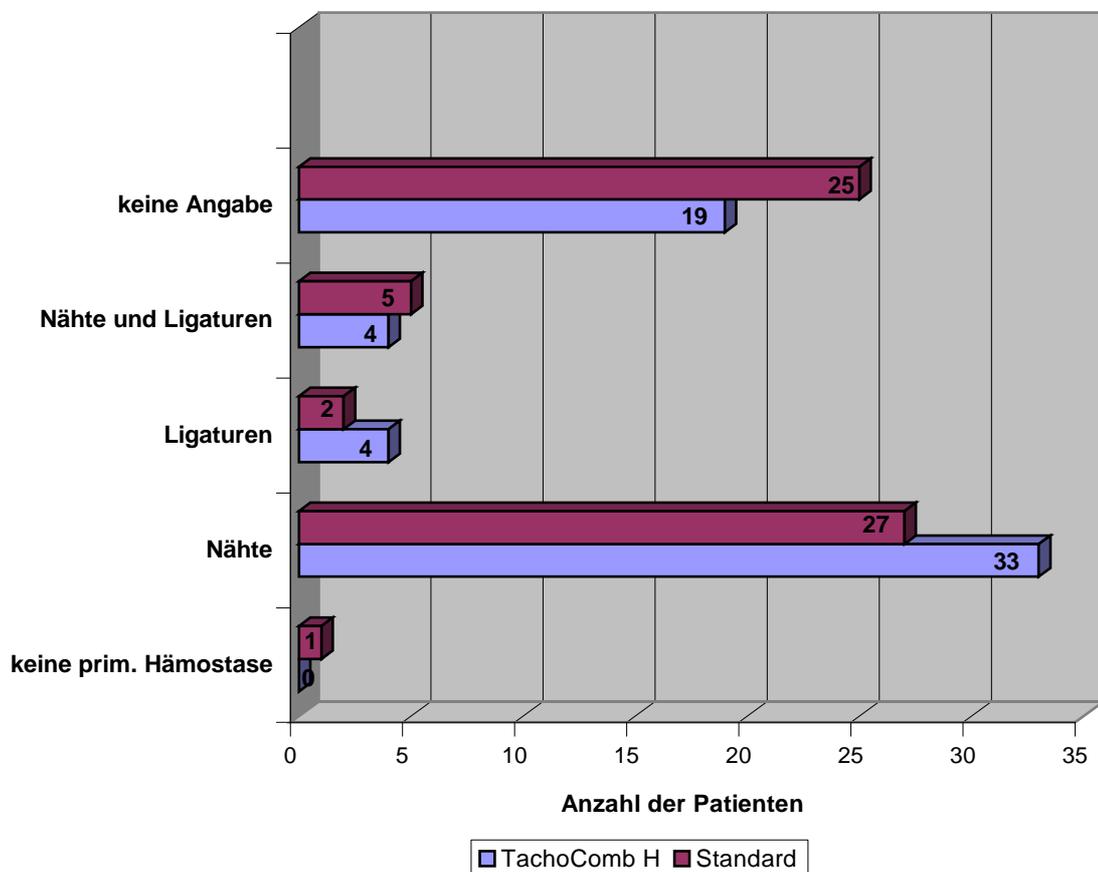


Abbildung 11: Methoden zur primären Hämostase

Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen einer effektiven primären Hämostase betrug  $2,8 \pm 1,5$  Minuten. Abbildung 12 stellt die mittlere Zeitdauer sowie das Minimum und das Maximum in einem Säulendiagramm dar. Eine signifikante Zeitdifferenz konnte zwischen den beiden unterschiedlichen Behandlungsgruppen nicht verzeichnet werden (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,24$ ).

ABBILDUNG 12

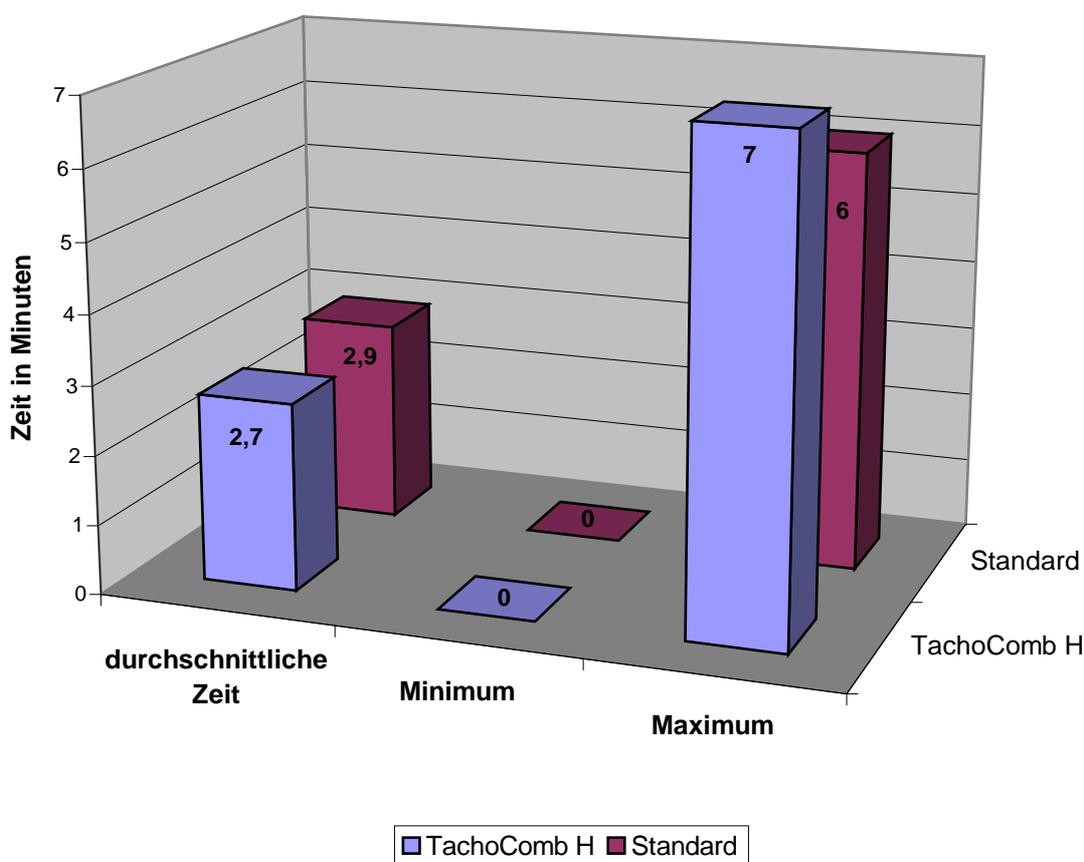


Abbildung 12: Zeit (Minuten) bis zum Erreichen der primären Hämostase

## 5.4 Effektivität

### 5.4.1 Primäre Zielvariable

Die Wirksamkeit der beiden Behandlungsstrategien wurde anhand der primären Zielvariable überprüft. Diese entspricht dem Prozentsatz von Patienten, bei denen innerhalb von 10 Minuten nach Studienbehandlung eine effiziente Hämostase

erreicht worden ist. In diesem Zusammenhang konnten nur die Daten von 117 der 120 Patienten evaluiert werden, da sich bei 3 Patienten eine Protokollverletzung fand, die eine gültige Auswertung der Daten nicht mehr zuließ. Alle 3 nicht auswertbaren Patienten gehörten der TachoComb H- Gruppe an. In der Standardgruppe konnte bei 58 von 60 Patienten (96,7%) innerhalb von 10 Minuten eine suffiziente Blutstillung erreicht werden, in der TachoComb H- Gruppe lag diese Quote bei 93,3% (n = 56).

Es galt zu beweisen, dass TachoComb H im Hinblick auf die Effektivität nicht unterlegen ist gegenüber der konventionellen Behandlungsstrategie. Hierzu wurde der Unterschied zwischen beiden Erfolgsraten ermittelt und das jeweilige 95%- Konfidenzintervall (KI) berechnet (siehe Tabelle 6).

Behandlungsweise	Tacho Comb H	Standard	Unterschied	95% KI	Vergleich Chi <sup>2</sup> -Test
Anzahl der Pat. insgesamt	60	60			
Erfolgsrate in %	93,3%	96,7%	-3,4%	-11,1%; 4,4%	p= 0,402
Anzahl der ausgewerteten Pat.	57	60			
Erfolgsrate in %	98,3%	96,7%	1,6%	-4,1%; 7,3%	p=0,589

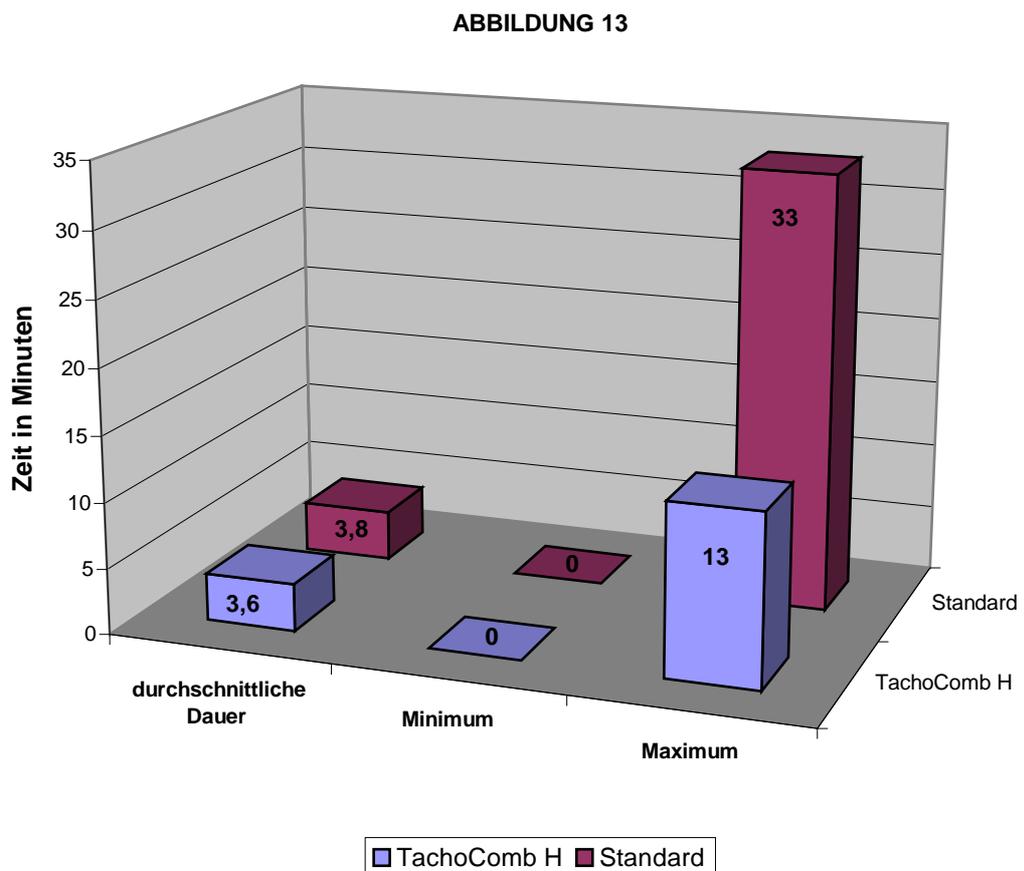
**Tabelle 6: Statistische Auswertung der Erfolgsquote (primäre Zielvariable)**

Betrachtet man die gesamte getestete Population, so beträgt der Unterschied der Erfolgsrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen -3,4% (95%-Konfidenzintervall: -11,1%; 4,4%). Das bedeutet, dass die TachoComb H- Gruppe im schlechtesten Fall ein um 11,1% unterlegenes Ergebnis erzielte, im besten Fall ein um 4,4% besseres als die Standardgruppe. Schenkt man nur dem ausgewerteten Anteil der Patientendaten Aufmerksamkeit, so zeigt sich ein Unterschied zwischen den beiden Erfolgsraten von 1,6% (95%- Konfidenzintervall

- 4,1%; 7,3%). Folglich ist TachoComb H im schlechtesten Fall um 4,1% schlechter und bestenfalls um 7,3% effektiver als die Standardbehandlung.

Im Hinblick auf die definierte Nullhypothese (siehe Kapitel 4.4) und die hier errechnete Untergrenze des 95%- Konfidenzintervalls (-11,1% bzw. - 4,1%) konnte nachgewiesen werden, dass TachoComb H dem standardisierten Nähverfahren nicht unterlegen ist.

In Abbildung 13 ist die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Erreichen der sekundären Hämostase sowie das Minimum und das Maximum beider Behandlungsgruppen dargestellt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Mann- Whitney- U- Test:  $p = 0,449$ ).



**Abbildung 13: Zeit (Minuten) bis zum Erreichen der sekundären Hämostase**

### **5.4.2 Sekundäre Zielvariablen**

Die als sekundäre Zielvariablen definierten Daten wurden kategorisiert und in Bezug auf die beiden Behandlungsstrategien miteinander verglichen. Zur Anwendung kam der Mann-Whitney-U-Test und der Chi<sup>2</sup>-Test. Diese vergleichenden Analysen stehen in keinem Zusammenhang mit der getesteten Nullhypothese. Sie wurden zur Auswertung herangezogen, um das Ausmaß der Nachblutung und die Entwicklung der Inkontinenz in beiden Gruppen einander gegenüber zu stellen.

#### **5.4.2.1 Auswertung der Drainageflüssigkeit**

Abbildung 14 zeigt das Volumen der Drainageflüssigkeit am ersten postoperativen Tag im Vergleich. Nach Berechnungen mittels des Mann-Whitney-U-Testes ergab sich ein p von 0,696, somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der TachoComb H- und der Standardgruppe.

ABBILDUNG 14

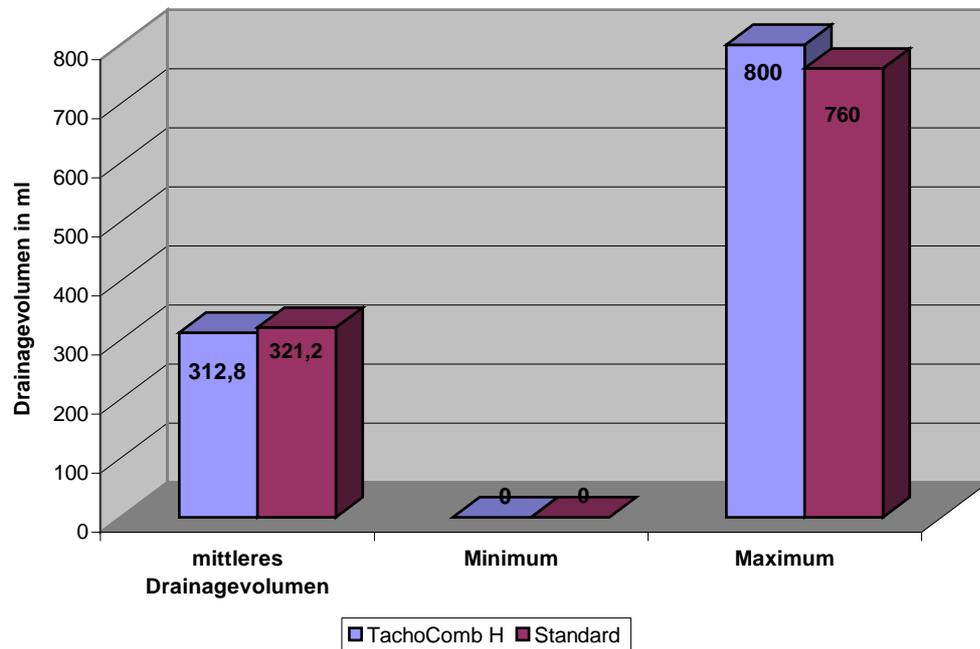


Abbildung 14: Drainagevolumen (ml) am ersten postoperativen Tag

ABBILDUNG 15

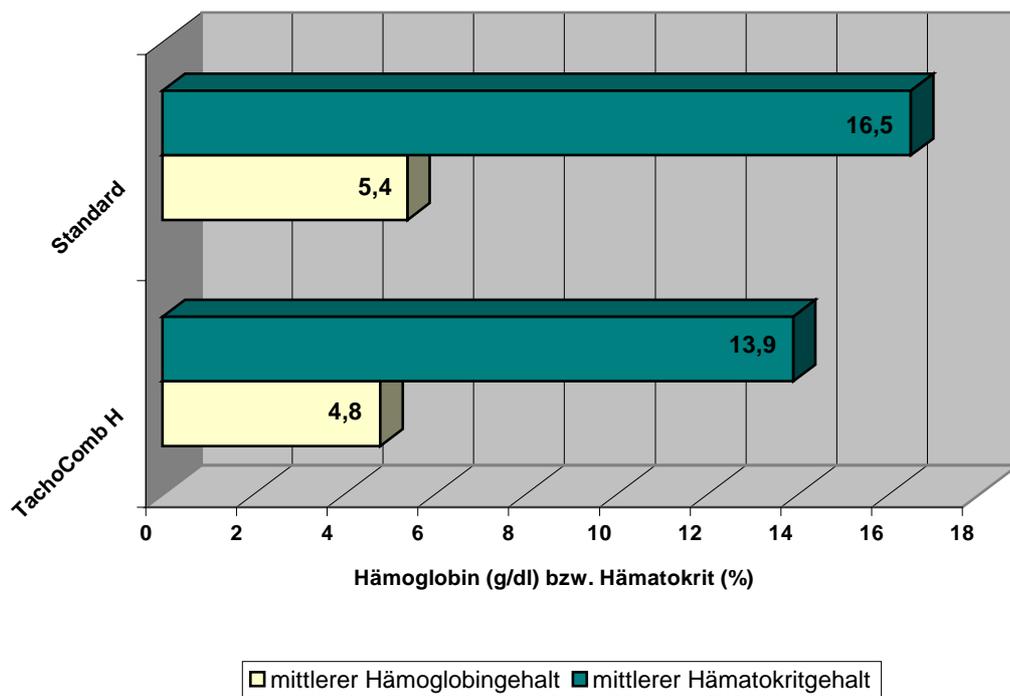
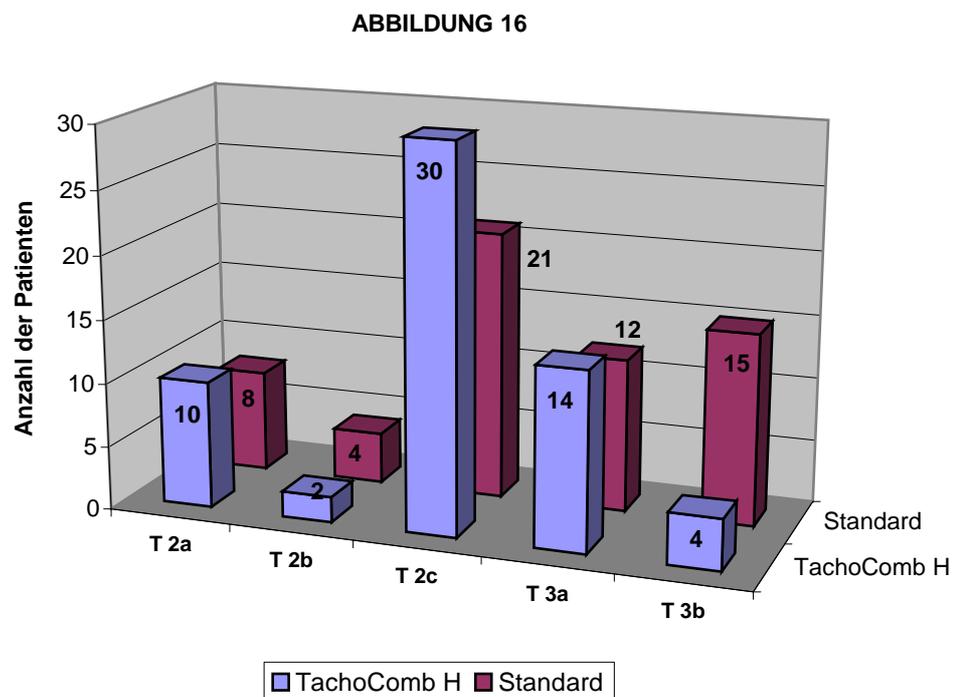


Abbildung 15: Hämoglobin- und Hämatokritgehalt in der Drainageflüssigkeit (beide Gruppen im Vergleich)

Mittels Laboruntersuchungen wurde sowohl die Hämoglobinkonzentration als auch der Hämatokritgehalt in der Drainageflüssigkeit bestimmt. Der Mann-Whitney- U- Test wurde erneut herangezogen, um die zwischen beiden Behandlungsgruppen bestehenden Unterschiede auf ihre Signifikanz hin zu testen. Im Vergleich der Hämoglobinkonzentrationen ergab sich  $p = 0,387$ . Bei der Gegenüberstellung der Hämatokritwerte betrug das Ergebnis  $p = 0,187$ . Statistisch signifikante Unterschiede sind folglich nicht nachweisbar. Abbildung 15 stellt die Unterschiede dieser Parameter in beiden Behandlungsgruppen in Form eines Balkendiagramms dar.

#### 5.4.2.2 Histologie

Im Anschluss an die Operation sind die abgesetzten Prostatae zur histopathologischen Untersuchung verschickt worden. Mit insgesamt 42,5% ( $n = 51$ ) war am häufigsten ein Stadium T2c vertreten. Der Lymphknotenstatus war bei 89,2% ( $n = 107$ ) der Patienten negativ, Fernmetastasen konnten bei 4 Patienten (3,3%) nachgewiesen werden. Die Abbildungen 16, 17 und 18 stellen die Verteilung der einzelnen Stadien in den beiden Behandlungsgruppen dar.



**Abbildung 16: Verteilung der T- Stadien (Tumorausdehnung) beider Behandlungsgruppen**

ABBILDUNG 17

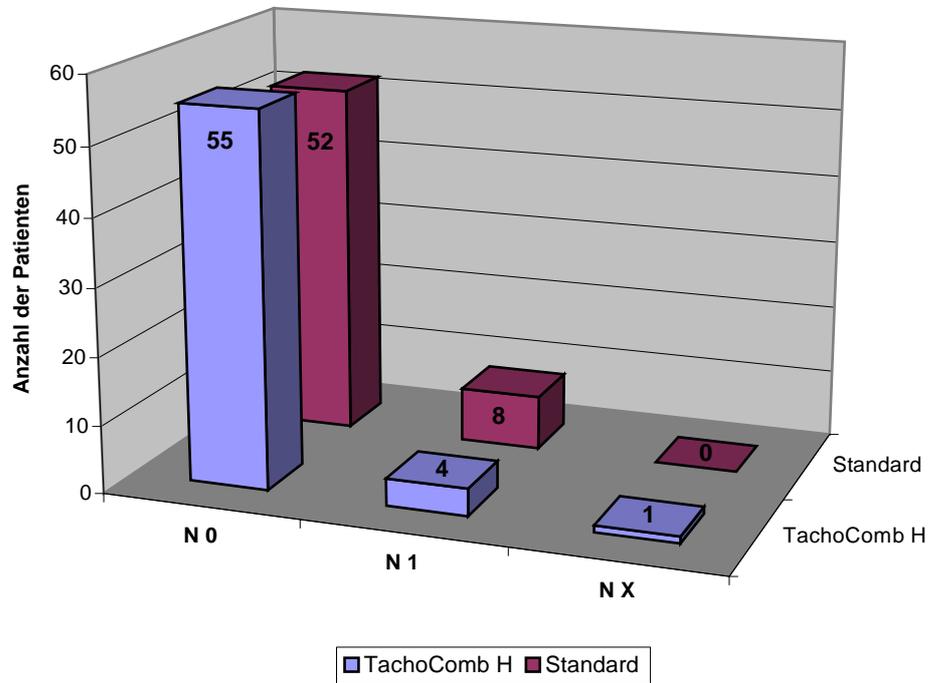


Abbildung 17: Verteilung der N- Stadien (Lymphknotenstatus) beider Behandlungsgruppen

ABBILDUNG 18

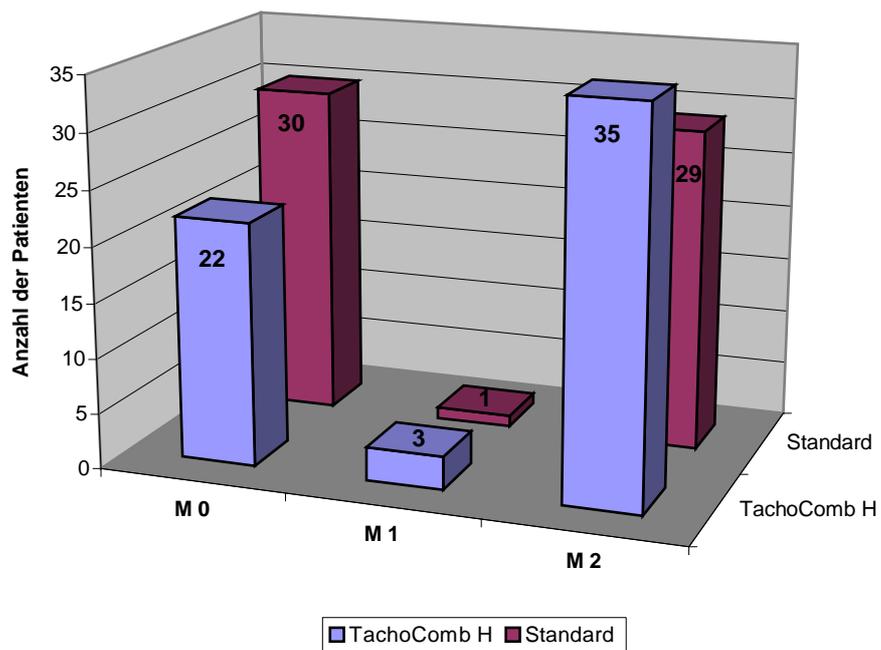


Abbildung 18: Verteilung der M- Stadien (Fernmetastasen) beider Behandlungsgruppen

Beim Vergleich der T-, N- und M- Stadien beider Behandlungswege kam der Chi<sup>2</sup>- Test zum Einsatz. Folgende p- Werte wurden errechnet:

- § Vergleich der T- Stadien:  $p = 0,064$
- § Vergleich der N- Stadien:  $p = 0,235$
- § Vergleich der M- Stadien:  $p = 0,247$

Vergleicht man das Vorkommen der verschiedenen Stadien in den beiden Behandlungsgruppen miteinander, so zeigt sich weder bei den T-, noch bei den N- oder M- Stadien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung.

Unter Betrachtung des Gleason- Scores zeigte sich ebenfalls keine signifikante Differenz, wie auch Abbildung 19 impliziert. Anhand des Chi<sup>2</sup>- Tests konnte ein p- Wert von 0,425 ermittelt werden.

ABBILDUNG 19

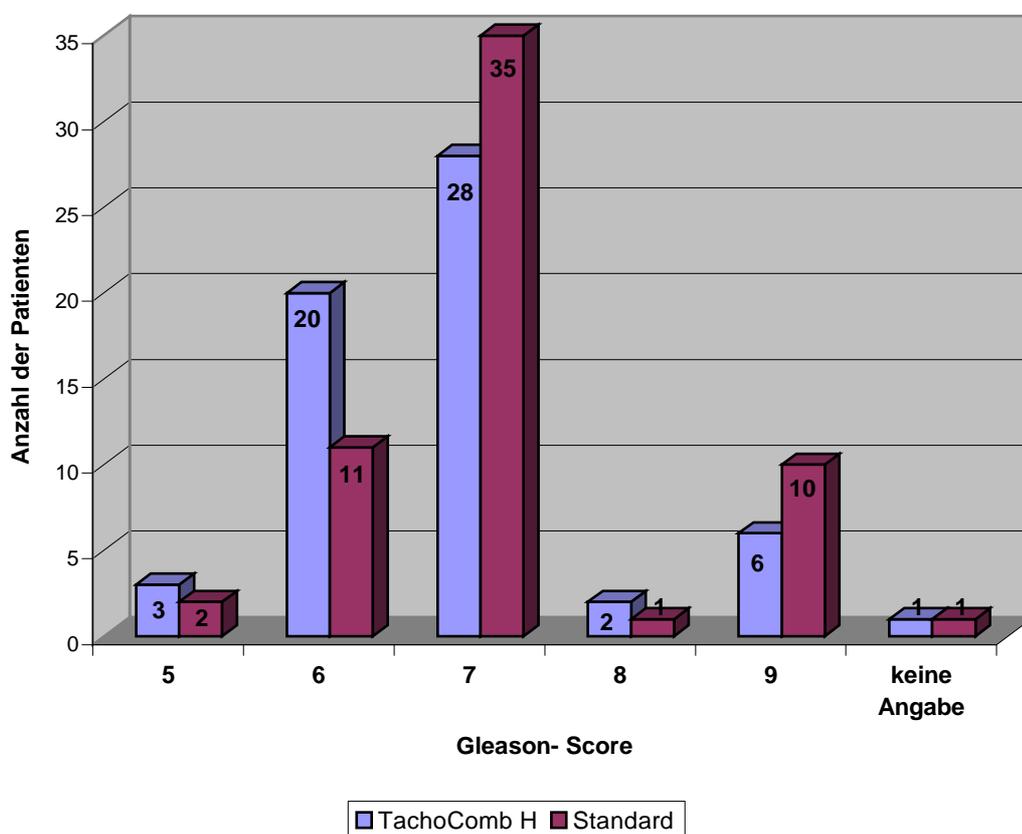


Abbildung 19: Verteilung des Gleason- Scores in beiden Behandlungsgruppen

Zur Sicherung der Diagnose wurden präoperativ bei allen Patienten Biopsien aus der Prostata entnommen. Auch diese wurden in unsere statistischen Tests einbezogen, ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der positiven Biopsien in der jeweiligen Behandlungsgruppe konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,876$  im Chi<sup>2</sup>- Test). In Tabelle 7 ist die Verteilung der positiven Gewebeprobeen zusammengestellt.

Anzahl positiver Biopsien	TachoComb H	Standard
0	1	1
1	13	12
2	15	12
3	10	15
4	5	3
5	2	1
6	4	8
7	0	1
8	1	0
Alle entnommenen Proben	1	0
Keine Angabe	8	7

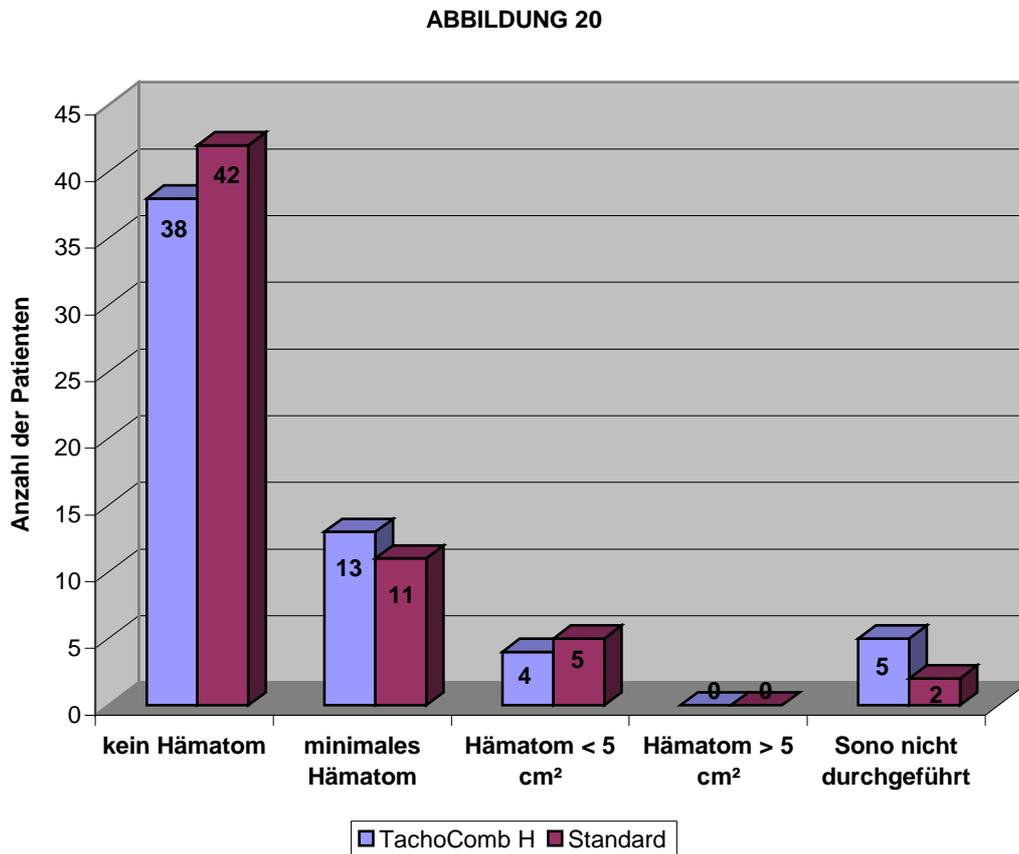
**Tabelle 7: Verteilung der positiven Biopsien in beiden Behandlungsgruppen**

Hinsichtlich des Krankheitsstadiums (TNM- Klassifikation, Gleason- Score, positive Biopsien) lagen zwischen den beiden Populationen „TachoComb H- Gruppe“ und „Standard- Gruppe“ folglich keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

#### **5.4.2.3 Sonographie**

Die am zweiten postoperativen Tag durchgeführte Sonographie sollte möglicherweise bestehende Unterschiede im Hinblick auf die Nachblutungsquote offen legen. Eine Übersicht über bestehende Hämatomme und deren Größe im

Vergleich (TachoComb H- Patienten gegenüber Standard- Patienten) zeigt Abbildung 20.



**Abbildung 20: Ergebnis der Sonographie (beide Behandlungsgruppen im Vergleich)**

#### 5.4.2.4 Inkontinenz nach 3 Monaten

Jeweils 3 Monate nach dem Operationstermin wurde die erste Follow Up-Untersuchung durchgeführt, bei der erstmals Daten zur Kontinenzsituation erhoben wurden. In Abbildung 21 werden die Angaben bezüglich der Kontinenz der Patienten der unterschiedlichen Behandlungsgruppen einander gegenüber gestellt.

ABBILDUNG 21

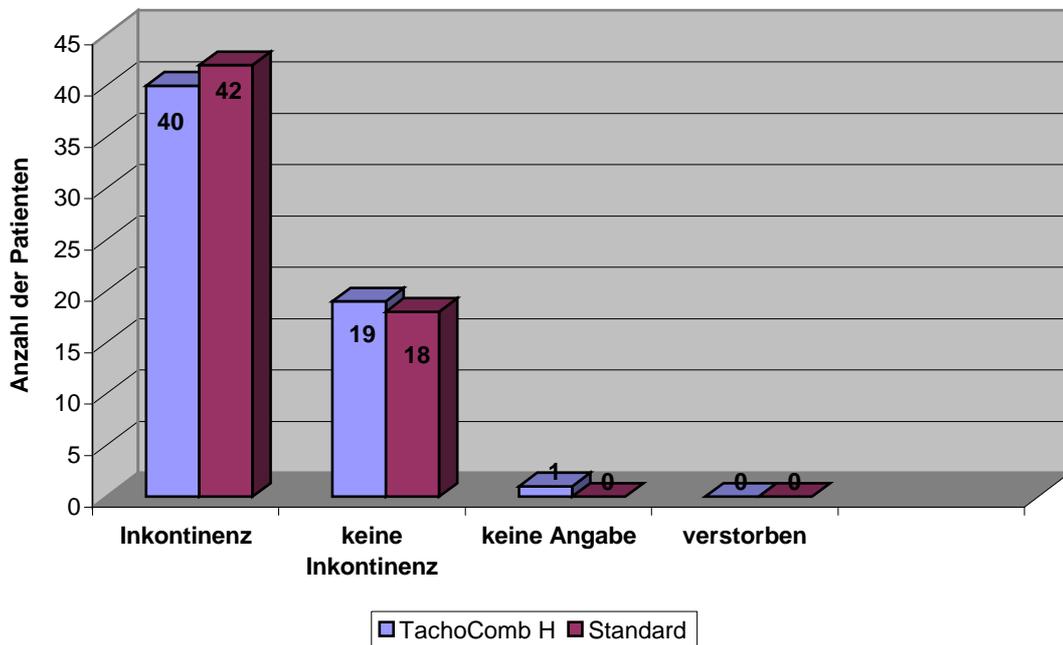


Abbildung 21: Kontinenzsituation nach 3 Monaten (beide Gruppen im Vergleich)

Die prozentuale Aufteilung bei Standard- Patienten und bei TachoComb H- Patienten wird in den Abbildungen 22 und 23 deutlich.

ABBILDUNG 22

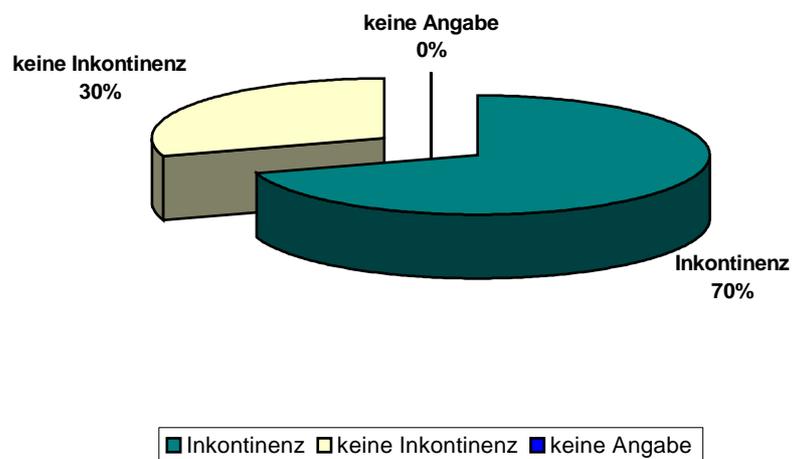


Abbildung 22: Kontinenzsituation in der Standard- Gruppe nach 3 Monaten (%)

ABBILDUNG 23

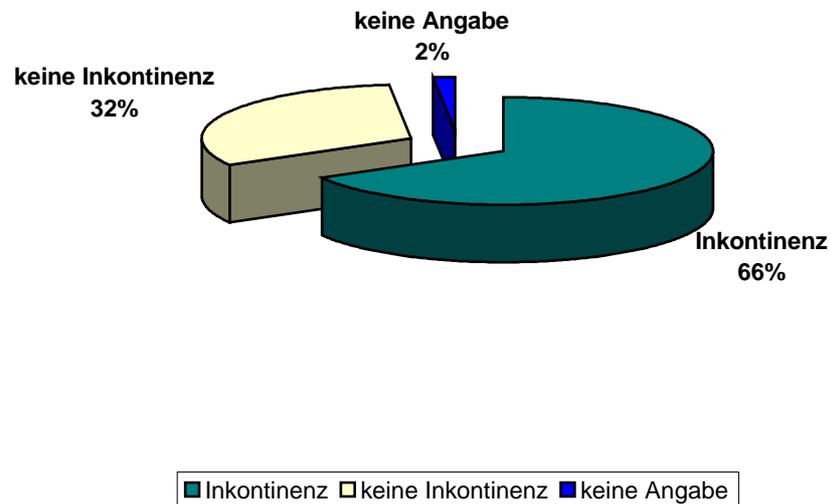
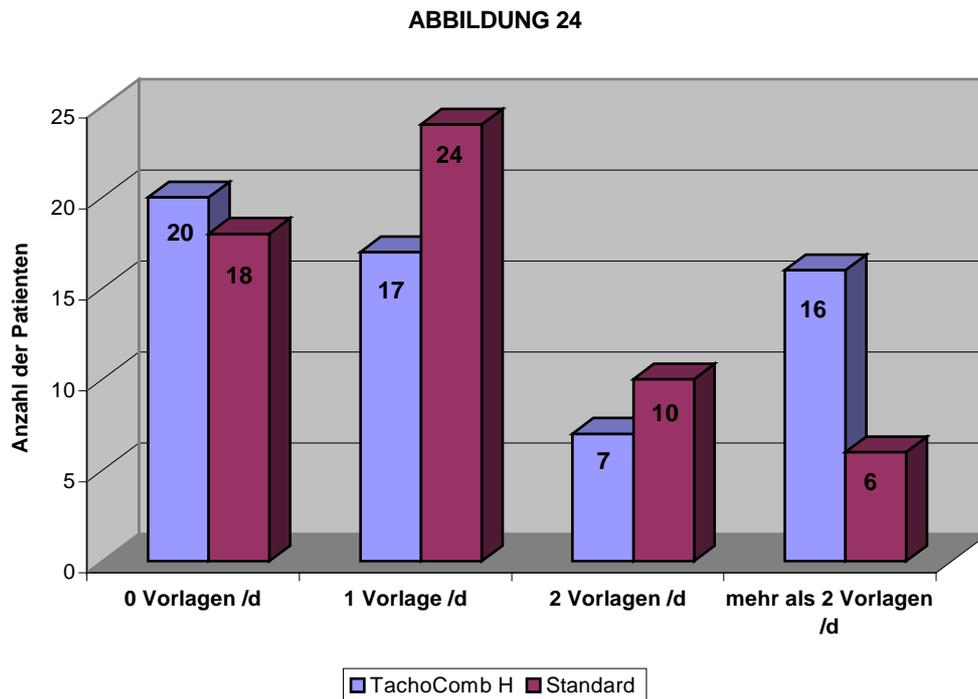


Abbildung 23: Kontinenzsituation in der TachoComb H- Gruppe nach 3 Monaten (%)

Nach dem Chi<sup>2</sup>- Test ergibt sich  $p = 0,843$ , wenn man die Kontinenzsituationen der Patienten beider Gruppen miteinander vergleicht. Ein signifikanter Unterschied kann folglich nach 3 Monaten nicht verzeichnet werden.

Wichtig zu erwähnen ist die Tatsache, dass sämtliche Patienten vor der Operation kontinent waren. Die „Bandbreite“ der Inkontinenz ist allerdings sehr groß: Auch Patienten, die nur zur Sicherheit eine Vorlage pro Tag verwenden, da sie einen Urinverlust von wenigen Tropfen beklagen, werden hier als inkontinent eingestuft und somit auf dieselbe Stufe gestellt wie Patienten, die unter ständigem unwillkürlichem Urinverlust leiden. Um eine bessere Einschätzung der Situation zu ermöglichen, wurde zusätzlich die Anzahl der verwendeten Vorlagen pro Tag dokumentiert und in Abbildung 24 veranschaulicht.



**Abbildung 24: Gebrauch von Vorlagen nach 3 Monaten**

Nach dem Chi<sup>2</sup>- Test ergab sich  $p = 0,079$ , das bedeutet, dass die bestehenden Differenzen zwischen beiden Gruppen zu gering sind, als dass sie signifikant wären. Die Kontinenzsituation der TachoComb H- Patienten ist nach 3 Monaten folglich laut statistischer Auswertung weder besser noch schlechter als die der Standard- Patienten.

#### 5.4.2.5 Inkontinenz nach 12 Monaten

Die zweite Follow Up- Untersuchung erfolgte 12 Monate nach der Operation. Von 117 auswertbaren Untersuchungen zeigte sich insgesamt nur noch in 32,5% ( $n = 39$ ) der Fälle eine fortbestehende Inkontinenz. Dies betraf 30% ( $n = 18$ ) aller TachoComb H- Patienten und 35% ( $n = 21$ ) aller Standard- Patienten. Abbildung 25 zeigt die Kontinenzsituation beider Gruppen im Direktvergleich. Die prozentuale Aufteilung bei Standard- Patienten und bei TachoComb H- Patienten wird in den Abbildungen 26 und 27 deutlich.

ABBILDUNG 25

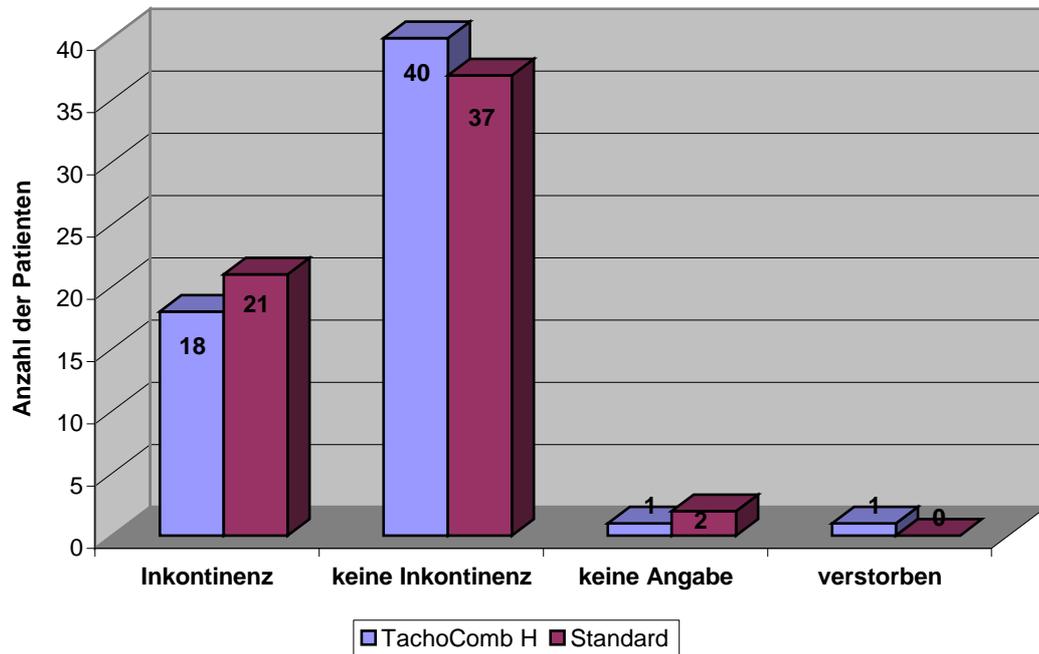


Abbildung 25: Kontinenzsituation nach 12 Monaten (beide Gruppen im Vergleich)

ABBILDUNG 26

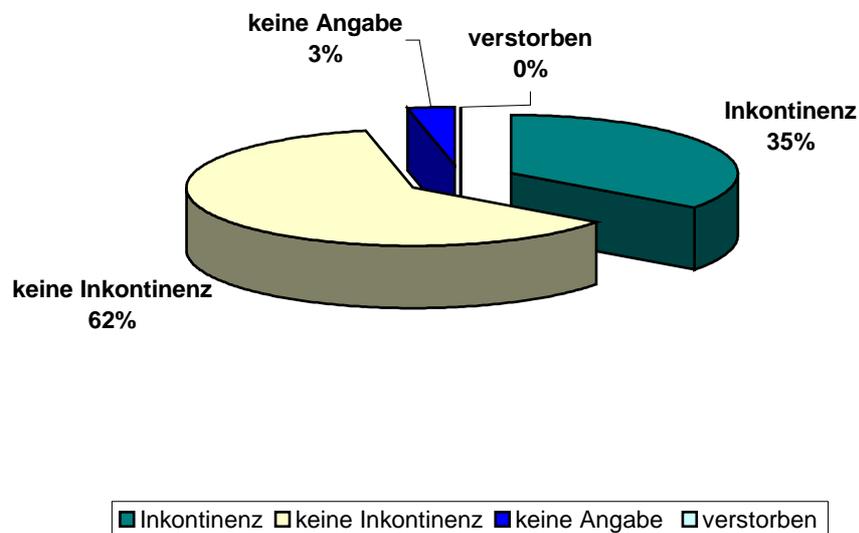


Abbildung 26: Kontinenzsituation in der Standard- Gruppe nach 12 Monaten (%)

ABBILDUNG 27

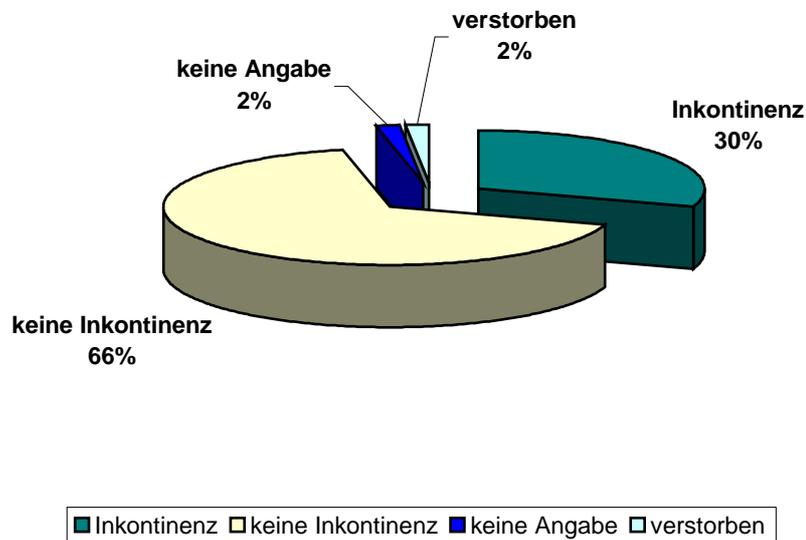


Abbildung 27: Kontinenzsituation in der TachoComb H- Gruppe nach 12 Monaten (%)

Zur besseren Einschätzung des Grades der Inkontinenz wurde auch bei dieser Follow Up- Untersuchung die Anzahl der verwendeten Vorlagen pro Tag dokumentiert. Abbildung 28 veranschaulicht die Gegenüberstellung der Situation in beiden Gruppen.

ABBILDUNG 28

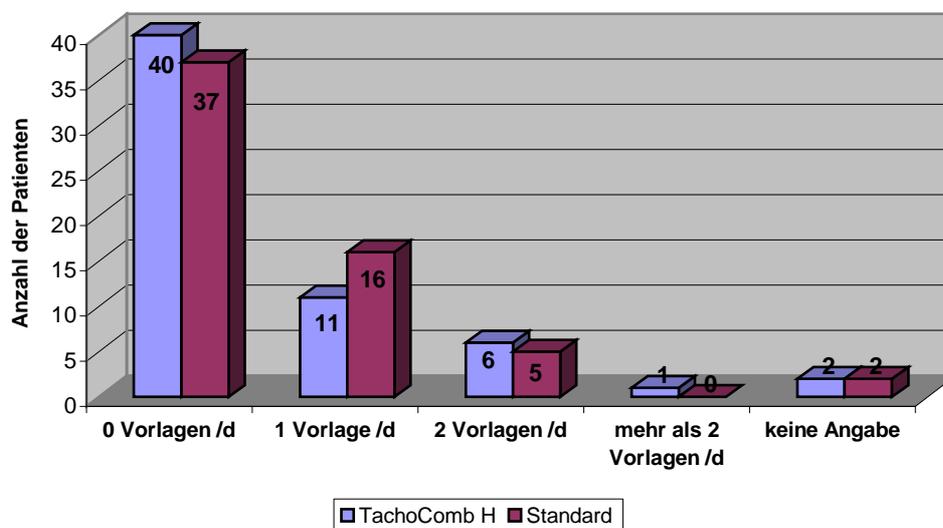
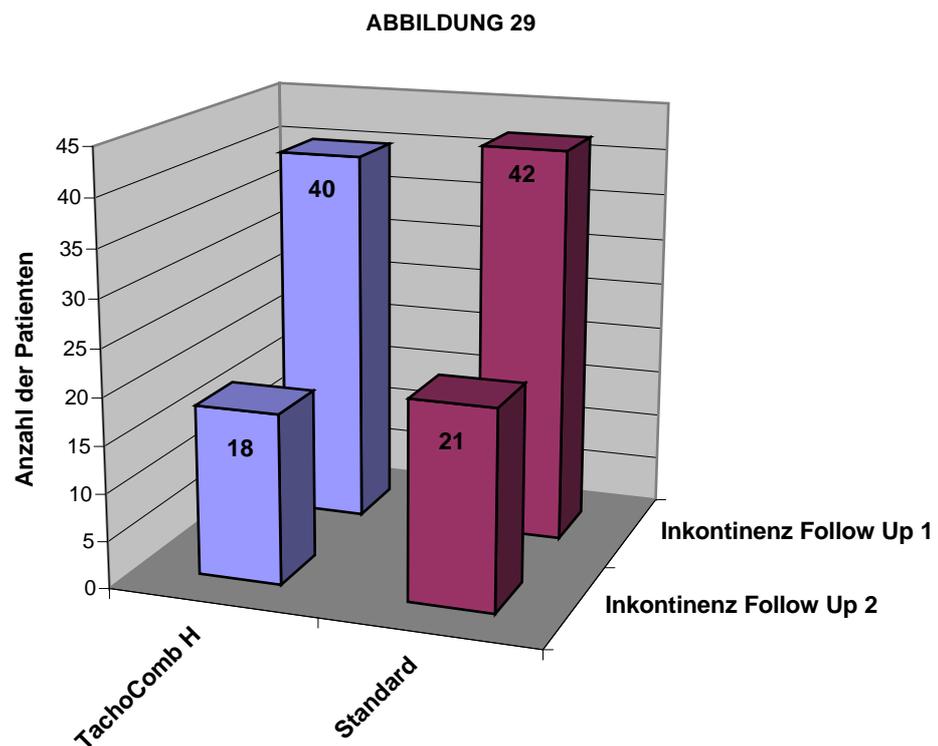


Abbildung 28: Gebrauch von Vorlagen nach 12 Monaten

Bei der Follow Up- Untersuchung nach 12 Monaten zeigt sich also insgesamt eine deutlich verbesserte Kontinenzsituation, wie Abbildung 29 in der direkten Gegenüberstellung verdeutlicht. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen in der Entwicklung der Inkontinenz bestehen nicht.



**Abbildung 29: Vergleich der Kontinenzsituation beider Gruppen nach 3 und nach 12 Monaten**

#### 5.4.2.6 Zusätzliche Faktoren

Als zusätzliche Parameter wurden die mittlere Krankenhausverweildauer und die Verabreichung von Blutkonserven in den beiden Gruppen „TachoComb H“ und „Standard“ miteinander verglichen (siehe Abbildung 30 und 31). Im Mann-Whitney- U- Test errechnete sich für den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt  $p = 0,12$ , womit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen verzeichnet werden konnte. Wie Abbildung 31 zeigt, sind bezüglich der Gabe von Fremdblut die Angaben beider Gruppen numerisch identisch (Chi<sup>2</sup>- Test:  $p = 1,0$ ).

ABBILDUNG 30

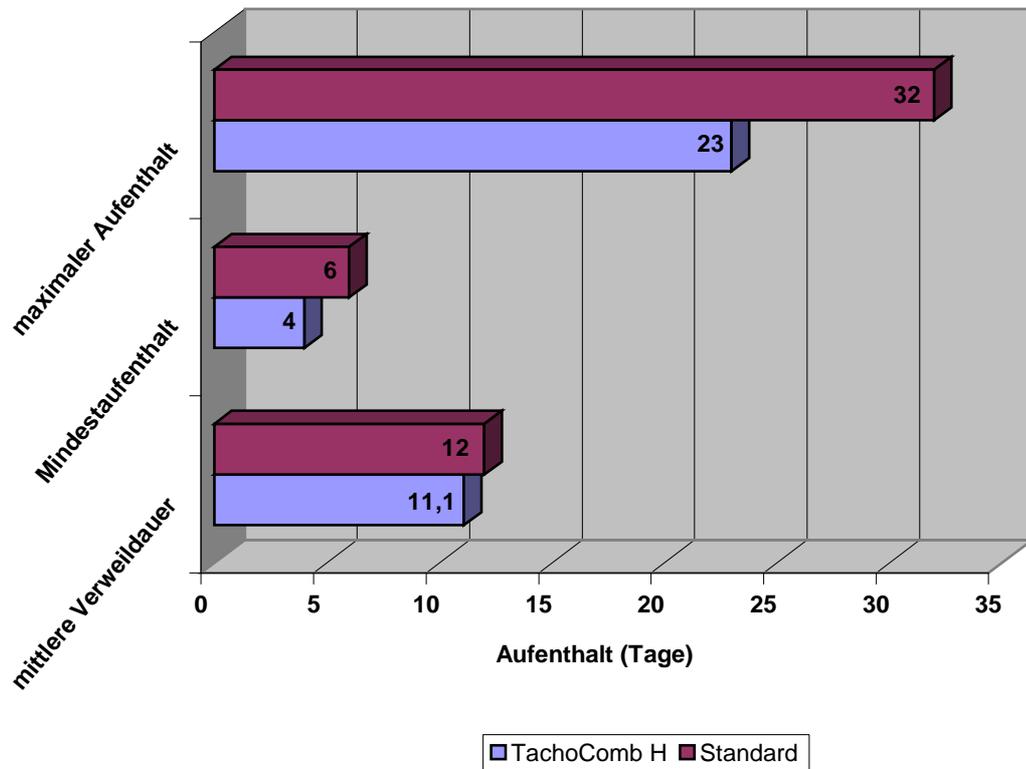


Abbildung 30: Mittlere Krankenhausverweildauer bei Patienten beider Behandlungsgruppen

ABBILDUNG 31

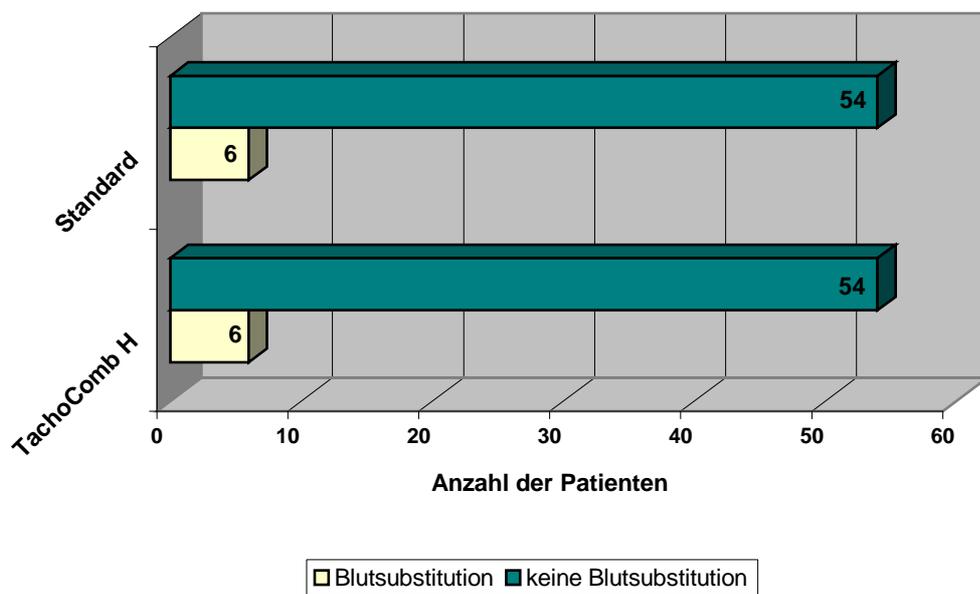
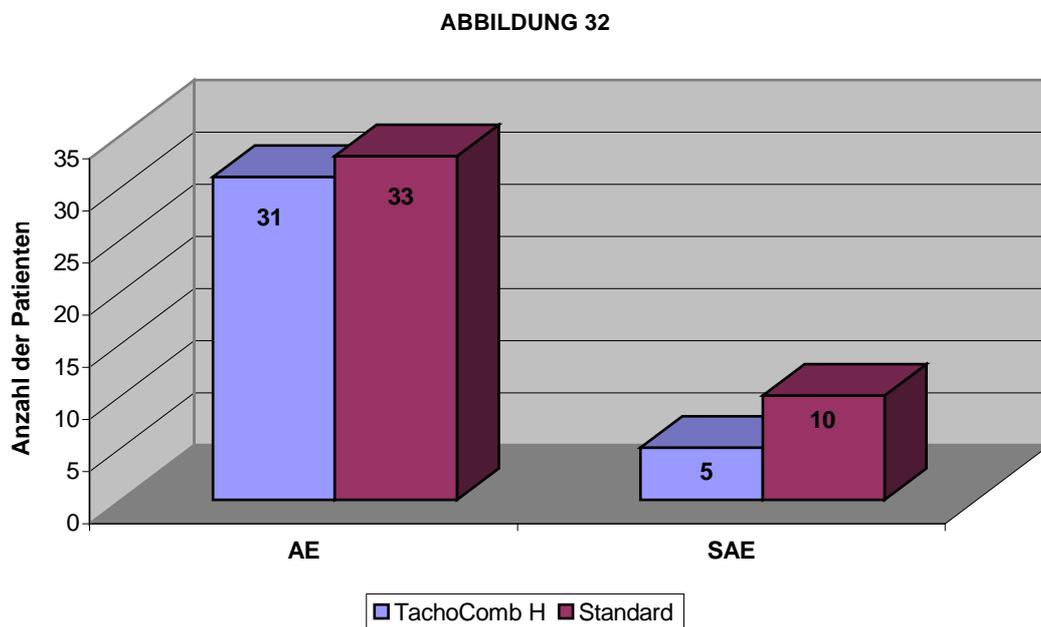


Abbildung 31: Gabe von Blutkonserven in beiden Behandlungsgruppen

## 5.5 Sicherheit

Zur Bestimmung der Sicherheit von TachoComb H im Vergleich zur konventionellen Blutstillung wurden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE = adverse event, Definition siehe Kapitel 4.3) genau analysiert und auf mögliche bestehende Zusammenhänge mit der Studienmedikation hin untersucht. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 118 unerwünschte Ereignisse an 64 Patienten dokumentiert. Es waren 31 Patienten aus der TachoComb H- und 33 Patienten aus der Standardgruppe betroffen. Von diesen 118 unerwünschten Ereignissen wurden 18 als schwerwiegend (SAE = serious adverse event, Definition siehe Kapitel 4.3) deklariert, diese betrafen 15 Patienten (davon 5 TachoComb H- und 10 Standard- Patienten, siehe Abbildung 32). In keinem der Fälle konnte ein Zusammenhang zur Studienmedikation nachgewiesen werden, aufgrund dessen wurde auf statistische Tests zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen verzichtet.



**Abbildung 32: Auftreten von AE's und SAE's in beiden Behandlungsgruppen**

Unverträglichkeitsreaktionen oder andere Komplikationen, die den Gebrauch von TachoComb H unmöglich machten, sind nicht aufgetreten. Bei Vergleichen zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Vitalzeichen und der

---

mehrfach überprüften Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Diese Untersuchungsergebnisse beweisen, dass TachoComb H dem konventionellen chirurgischen Nähverfahren auch in Bezug auf die Sicherheit nicht unterlegen ist.

## **6. Diskussion**

### **6.1 Allgemeines**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 120 Patienten, die sich aufgrund eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, im Rahmen einer prospektiven Studie ausgewertet. Alle Patienten wurden im Zeitraum vom 24.05.2004 bis 11.05.2005 an der Universitätsklinik des Saarlandes operiert.

Seit sich Ende der achtziger Jahre die PSA- Bestimmung und die transrektale Sonographie als diagnostische Früherkennungsmaßnahmen etabliert haben, steigt die Anzahl der jährlich durchgeführten radikalen Prostatektomien stetig an (ARAI, 2001). Aufgrund dessen ist es von großer Bedeutung, die chirurgische Technik weiter zu optimieren und das Risiko der eingriffsspezifischen Komplikationen zu minimieren. Hierunter fällt die Gefahr der postoperativen Nachblutung ebenso wie das Risiko einer fortbestehenden Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie.

Im Mittelpunkt unserer Analyse steht der Vergleich von TachoComb H mit dem konventionellen chirurgischen Verfahren der Blutstillung. Im Folgenden werden die gewonnenen Ergebnisse diskutiert und Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsstrategie herausgearbeitet.

### **6.2 Charakteristika des Patientengutes**

#### **6.2.1 Demographische Daten**

Im Mittel waren die Patienten der TachoComb H- Gruppe 65,2 Jahre alt, die Untersuchten der Standard- Gruppe 66,1 Jahre. Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs liegt bei 65,7 Jahren. Insgesamt umfasste das Spektrum Männer im Alter von 45,6 bis 75,8 Jahren. Vergleicht man diese Altersverteilung mit dem Durchschnittsalter der Patienten aus ähnlichen Studien, die sich mit unterschiedlichen Aspekten während und nach radikaler Prostatektomie befassen, so entsprechen sich diese weitestgehend. Eine Studie von LITWIN et al. aus dem Jahr 2001 umfasste beispielsweise Patienten im Alter von 45 bis 75 Jahren mit einem Mittelwert von 61,2 Jahren. Untersuchungen von

CATALONA et al. (1999) beschäftigten sich mit Patienten im Alter von 38 bis 79 Jahren, der Mittelwert betrug hier 63 Jahre.

Zur Verteilung von Körpergröße und -gewicht gibt es keine direkten Vergleiche, da diese Daten nicht in allen Studien mit ähnlicher Thematik dokumentiert wurden. In unseren beiden Behandlungsgruppen zeigen sich aber weder im Hinblick auf das Alter, noch im Hinblick auf Größe oder Gewicht relevante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

## **6.2.2 Verteilung der Tumorstadien**

### **6.2.2.1 Tumorausdehnung (T- Stadien)**

Histologisch lag bei unseren Untersuchungen mit 62,5% am häufigsten ein Stadium pT2 vor (um den direkten Vergleich zu vereinfachen, wurden hier die Stadien pT2a, pT2b und pT2c zusammen gefasst). Dies betraf 70% aller TachoComb H- Patienten und 55% aller Standard- Patienten. Bei den übrigen 37,5% der Patienten wurde ein Tumorstadium pT3 (pT3a, pT3b) nachgewiesen. Dabei entfielen 30% auf die TachoComb H- und 45% auf die Standard- Gruppe. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen weisen statistisch keine Signifikanz auf. Im Vergleich mit in der Literatur vorhandenen Daten fallen erhebliche Differenzen auf: Je nach Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studie variiert die Verteilung der einzelnen Stadien auffallend. In einer Arbeit von WALSH (2000) war beispielsweise zu 81% ein Stadium pT1 vertreten, und nur in 11% der Fälle lag eine Penetration der Organkapsel vor (Stadium pT3). Diese Tatsache ist darauf zurück zu führen, dass in Deutschland die Indikation zur Radikaloperation weiter gestellt wird. Während WALSH beispielsweise nur Patienten mit einem PSA- Wert unter 10 ng/ ml einer radikalen Prostatektomie zuführt, wird dieser Eingriff in Deutschland auch bei weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien durchgeführt. HOLLENBECK (2003) betrachtete ein Patientengut, in welchem zu 62% das Stadium pT1 vertreten war, die restlichen 38% der Patienten waren an einem Prostatakarzinom des Stadiums pT2 erkrankt. Das Patientengut von PIETROW (2001) allerdings war hinsichtlich der Krankheitsstadien vergleichbar mit dem eigenen Kollektiv. Hier lag zu 68% ein Stadium pT2 und zu 31,5% ein Stadium pT3 vor. In 1,5% der Fälle kam es

bereits zum Zeitpunkt der Operation zu einer Infiltration von Nachbarorganen (Stadium pT4).

#### **6.2.2.2 Lymphknotenstatus (N- Stadien)**

In 89,2% waren die mitentfernten Lymphknoten nicht befallen (N0), lediglich 10% der Patienten wiesen regionale Lymphknotenmetastasen auf. Diese niedrige Quote ist sicher Ausdruck der in den letzten Jahren deutlich verbesserten Früherkennungsmöglichkeiten. In 0,8% der Fälle des eigenen Kollektivs konnte der Lymphknotenstatus nicht beurteilt werden. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen bestanden nicht. In der Literatur finden sich stark schwankende Angaben zur Häufigkeit einer Metastasierung in regionale Lymphknoten, diese reichen von 9% bis über 40% (WAWROSCHEK et al., 1999; LIANG CHENG et al., 2001) und hängen unter anderem von der Größe des Karzinoms ab. Kleinste Tumoren mit einem Volumen von weniger als 0,2 cm<sup>3</sup> haben keine Metastasierungsfähigkeit, während Tumoren von mehr als 12 cm<sup>3</sup> fast immer metastasieren sind (HAUTMANN, HULAND, 2001). Auch das jeweils vorliegende T- Stadium des Tumors ist entscheidend für die Wahrscheinlichkeit der Metastasenentstehung (siehe Tabelle 8).

#### **6.2.2.3 Fernmetastasen (M- Stadien)**

Bei 3,3% der Patienten des eigenen Kollektivs konnte das Vorliegen von Fernmetastasen nachgewiesen werden (M1). 43,3% der Patienten waren frei von Fernmetastasen (M0), bei 53,3% konnte das Vorliegen von Metastasen nicht sicher beurteilt werden (Mx). In der Literatur findet man diesbezüglich keine konkreten Angaben, da auch die Metastasierung in andere Organe, ebenso wie die Entstehung von Lymphknotenmetastasen, von der Größe und dem vorliegenden T- Stadium des Prostatakarzinoms abhängig ist (HAUTMANN, HULAND, 2001). Auch hier wiesen die beiden Behandlungsgruppen keine Heterogenitäten auf.

Stadien	Metastasen- Wahrscheinlichkeit
pT1a	0%
pT1b	25%
pT2a	15%
pT2b	35%
pT3	50%

**Tabelle 8: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T- Stadium des Primärtumors (CATALONA, 1999)**

#### 6.2.2.4 Gleason- Score

Mit insgesamt 52,5% lag bei den meisten postoperativ untersuchten Prostatakarzinomen ein Gleason- Score von 7 vor. In 30% der Fälle war der Gleason- Score niedriger als 7, während man in 17,5% der Fälle einen Gleason- Score von 8 bzw. 9 fand. In der Literatur findet man diesbezüglich günstigere Werte: In einer Studie von HOLLENBECK et al. (2003) fand sich in 60% der Fälle ein Gleason- Score  $\leq 6$ , 37% der histologisch untersuchten Prostatakarzinome zeigten einen Gleason- Score von 7 und lediglich in 7,3% der Fälle fand sich ein Gleason- Score  $\geq 8$ . Auch hier steht der Unterschied zwischen den Gleason- Scores der eigenen Studie und jenen in der Literatur aller Wahrscheinlichkeit nach in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Auswahlkriterien, nach welchen die Patienten in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Patienten anderer Studien, bei denen offensichtlich günstigere Tumorstadien vorlagen, sind therapeutisch einfacher zu versorgen. Demzufolge ist das Risiko postoperativer Komplikationen bei diesen Patienten ebenfalls geringer. Diese Gegebenheit muss bei späteren Vergleichen der eigenen Ergebnisse mit jenen anderer Studien berücksichtigt werden. Von primärer Wichtigkeit im Hinblick auf unsere Studie aber ist die Tatsache, dass es zwischen den beiden Behandlungsgruppen „TachoComb H“ und „Standard“ keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Gleason- Scores gab.

Somit zeigt sich zum einen, dass es durch Randomisierung in der eigenen Studie gelungen ist, zwei homogene Behandlungsgruppen zu schaffen, die sich hinsichtlich demographischer Daten und Krankheitsstadien nicht signifikant unterscheiden. Zum anderen wird anhand des Vergleichs mit anderen Studien

ähnlicher Themengebiete deutlich, dass das eigene Kollektiv einen repräsentativen Querschnitt in Bezug auf oben genannte Aspekte darstellt.

### 6.3 Effektivität

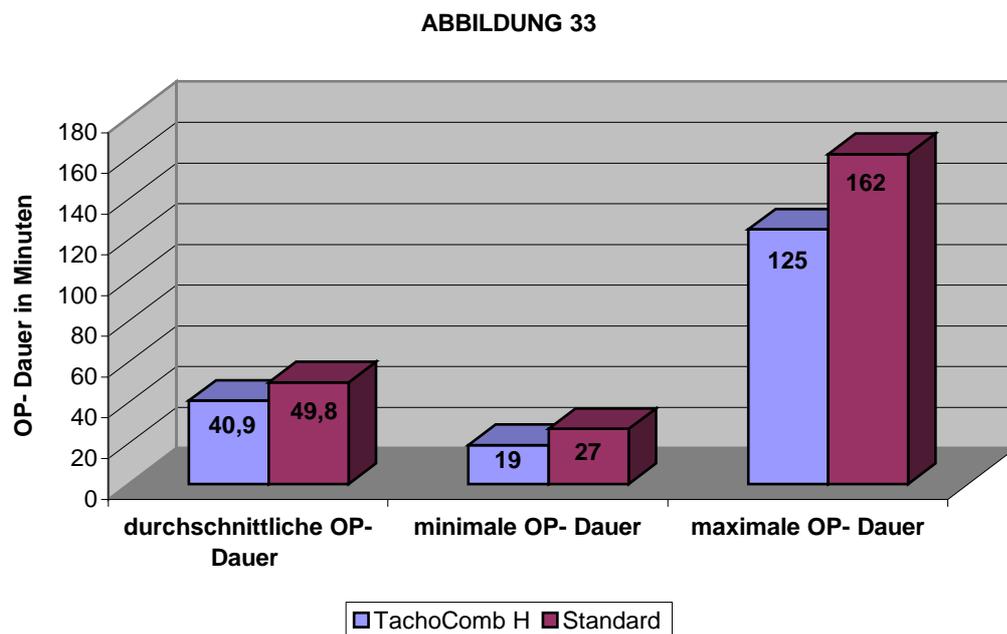
Die Effektivität von TachoComb H wurde getestet, indem die prozentualen Anteile der beiden Behandlungsgruppen, bei denen innerhalb von 10 Minuten eine effiziente Hämostase erreicht werden konnte, miteinander verglichen wurden. Anhand der vorher definierten Nullhypothese (siehe Kapitel 4.4) wird deutlich, dass TachoComb H der standardisierten chirurgischen Methode der Blutstillung nicht unterlegen ist. Eine suffiziente Hämostase binnen 10 Minuten konnte bei 58 Patienten der Standard- Gruppe und bei 56 Patienten der TachoComb H- Gruppe erreicht werden, der vorliegende Unterschied erwies sich statistisch als nicht signifikant. Grundsätzlich also ist TachoComb H im Gebrauch bei radikaler Prostatektomie ebenso effizient wie das konventionelle chirurgische Verfahren. Um sich jedoch im klinischen Alltag zu etablieren, müssen weitere Faktoren erfüllt sein.

### 6.4 Vergleichende Kosten- Nutzen- Analyse

Wirft man einen Blick auf die Kosten beider Behandlungsstrategien, so fällt auf, dass TachoComb H in seiner Anschaffung erheblich teurer ist als herkömmliches Nahtmaterial: Ein kleines Vlies TachoComb H kostet 52 €, ein großes Vlies 275 €, eine Packung mit 2 mittleren Vliesen hat auf dem deutschen Markt einen Wert von 328 €. Demgegenüber sind die Preise von Nahtmaterial sehr viel geringer: Eine Packung mit 12 Nähsets (Nadel und resorbierbarer Faden) kostet je nach Herstellerfirma ca. 56 €, Ligaturschlingen kosten in einer Zwölfer- Packung ungefähr 150 €. Rechnet man dies auf den Bedarf pro operierten Patienten um, so wird deutlich, dass herkömmliches Nahtmaterial in der Anschaffung um ein Vielfaches preiswerter ist.

Um eine vollständige Kostenanalyse durchführen zu können, muss auch die für die Operation benötigte Zeit berücksichtigt werden. Würde durch den Wegfall des oft aufwendigen Nahtverfahrens die Operationsdauer signifikant gesenkt, würden

die Kosten für Operateure, Anästhesisten und Pflegekräfte aufgrund des geringeren Zeitaufwandes sinken. Dies könnte die Mehrausgaben in der Anschaffung von TachoComb H nicht nur decken, sondern im Endeffekt sogar TachoComb H als die preislich günstigere Variante enthüllen. Zu diesem Zweck zeigt Abbildung 33 eine Gegenüberstellung der OP- Dauer bei Verwendung von TachoComb H bzw. chirurgischer Nahttechnik.



**Abbildung 33: Dauer der Operation (beide Behandlungsgruppen im Vergleich)**

Dabei begann die Zeitmessung jeweils mit Beginn der Hämostase am Plexus Santorini, das heißt, je nach Behandlungsgruppe, entweder zum Zeitpunkt der TachoComb H- Applikation oder beim Anlegen der Nähte. So fallen eventuelle Unterschiede in der Schnelligkeit der Präparation, die durch die verschiedenen Operateure entstehen könnten, nicht in den gemessenen Zeitraum und haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Als Ende der Operation wurde der Zeitpunkt der Hautnaht definiert.

Aus Abbildung 33 geht hervor, dass die durchschnittliche Operationsdauer bei Verwendung von TachoComb H tatsächlich um ca. 9 Minuten geringer ist als die Operationsdauer bei Durchführung der herkömmlichen chirurgischen Blutstillung.

Ein weiterer Faktor, der sich auf die Kosten auswirkt, ist die mittlere Krankenhausverweildauer. Hier zeigte sich aber, wie in Abbildung 30 (siehe Kapitel 5.4.2.6) deutlich wird, kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Der DRG Fallerlös für eine radikale Prostatektomie beläuft sich zur Zeit auf 6122,54 €, sofern die Verweildauer zwischen 5 und 28 Tagen liegt. Dies war in unserem Kollektiv bei 98,3% der Patienten (n = 118) der Fall. In Bezug auf die mittlere Krankenhausverweildauer und die damit anfallenden Kosten macht es also keinen Unterschied, ob intraoperativ TachoComb H angewendet wird oder ob das konventionelle chirurgische Nahtverfahren durchgeführt wird. Kritisch anzumerken ist die Tatsache, dass in unseren Untersuchungen keine Rücksicht genommen wurde auf die Dauer des Intensivstation- Aufenthaltes, welcher eventuell durch eine mögliche Verkürzung auch zu Kosteneinsparungen führen könnte.

Ebenso wird deutlich, dass in unseren Untersuchungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig Blutkonserven verabreicht werden mussten. Hier konnten weder bei den TachoComb H- noch bei den Standardpatienten Ersparnisse erzielt werden. Auch bei der postoperativen Analyse der Drainageflüssigkeit und der durchgeführten Sonographie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Nach unseren Ergebnissen lässt sich folglich nicht auf eine Überlegenheit von TachoComb H in Bezug auf postoperative Komplikationen (Nachblutungen, hoher Blutverlust) schließen.

Ob allein die Differenz in der Dauer der Operation ausreichend ist, um die erheblich höheren Anschaffungskosten von TachoComb H zu decken, bleibt nach unseren Untersuchungen fraglich. Die Ergebnisse hinsichtlich Inkontinenz und Sicherheit und der Nutzen von TachoComb H im Hinblick auf diese beiden relevanten Punkte werden in den Kapiteln 6.5 und 6.6 ausführlich diskutiert.

Mit ähnlichen Überlegungen setzten sich auch KALLINOWSKI et al. (2005) auseinander: in einer prospektiven, offenen, nicht randomisierten Versorgungsforschungsstudie zu vliesgebundener Gewebeklebung an 185 Zentren wurden 877 Patienten rekrutiert, anschließend erfolgte eine Kosten- Nutzen- Analyse aus der betriebswirtschaftlichen Perspektive eines Krankenhauses unter

Berücksichtigung der OP- Zeit, der Verweildauer und dem Ressourcenverbrauch bei Anwendung von TachoComb H. Auch bei diesen Untersuchungen ergab sich durch den Einsatz von TachoComb H eine Verkürzung der mittleren Operationsdauer in 61,6% der Fälle (n = 540). Im Gegensatz zur eigenen Studie konnte hier in 8,8% der Fälle der Krankenhausaufenthalt verkürzt werden, was größtenteils durch vermiedene Komplikationen bzw. das Vermeiden eines extremen Blutverlustes bedingt war. Dies zog auch die Möglichkeit nach sich, auf Bluttransfusionen verzichten zu können, was bei der Studie von KALLINOWSKI et al. (2005) in 26,5% der Fälle (n = 232) durchführbar war. Insgesamt führte die monetäre Bewertung dieser Faktoren zu einer Kosteneinsparung in Höhe von 531 € je Patient, die Mehrkosten für das Anwenden von TachoComb H betragen dagegen ca. 257 €. Diese pharmako- ökonomische Analyse belegt, dass die Mehrausgaben für TachoComb H in der Hand eines erfahrenen Anwenders durch Zeitersparnis während der Operation, Vermeidung von postoperativen Komplikationen und eine kürzere Krankenhausverweildauer sehr wohl zu Kostensenkungen für den Leistungserbringer führen können.

## 6.5 Inkontinenz

Um die Kontinenzsituation der Patienten beider Behandlungsgruppen beurteilen zu können, erfolgte jeweils 3 und 12 Monate nach der Operation eine Follow Up- Untersuchung. Die Angaben zur Kontinenz wurden dokumentiert und innerhalb der beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Ursprünglich erhoffte man sich, durch Schonung des externen Harnröhrensphinkters bei Verwenden von TachoComb H eine bessere Kontinenzsituation zu schaffen. Dies konnte anhand unserer Untersuchungen nicht bestätigt werden, da die TachoComb H- Patienten im direkten Vergleich kein signifikant besseres Outcome zeigten als die Standard- Patienten.

Dabei ist es von bedeutender Wichtigkeit, die große „Bandbreite“ der Inkontinenz zu berücksichtigen. Gemäß der International Continence Society (ICS) wird die Harninkontinenz definiert als unwillkürlicher, objektivierbarer Urinverlust, welcher

zu sozialen und hygienischen Problemen führt. Die Quantifizierung derselben im klinischen Alltag ist jedoch nicht einfach. In der Literatur sahen sich bereits viele Autoren mit dem Problem konfrontiert, eine einheitliche Definition und Einteilung der Inkontinenz zu finden. Gewonnene Ergebnisse ähnlicher Studien zum Vergleich heranzuziehen, gestaltet sich aufgrund dieser starken Variabilität schwierig. Auch TRACEY (2003) erkannte diese Schwierigkeit und verglich Ergebnisse verschiedener Studien hinsichtlich Harninkontinenzraten anhand fünf unterschiedlicher Definitionen. In den Patientenkollektiven, die keine Vorlagen benutzten, ergab sich dabei eine Variationsbreite von 42 bis 98%. Betrachtet man die Studien anderer Autoren, so findet man sowohl sehr komplexe, als auch stark vereinfachte Definitionen und Einteilungen der Inkontinenz.

Da beispielsweise in Studien von NAITOH (1997), LITWIN (2000) oder WALSH (2000) lediglich unterschieden wird zwischen „Vorlagenbenutzung“ und „keine Vorlagenbenutzung“, lassen diese Ergebnisse keine Aussage zum tatsächlichen Ausmaß der Inkontinenz zu, da auf die Anzahl der verwendeten Vorlagen nicht weiter eingegangen wird. Demgegenüber wählten SHAH et al. (2001), BERGES et al. (2002) und MELMAN et al. (2004) als Erfassungskriterium der Harninkontinenz die Anzahl der pro Tag verwendeten Vorlagen, was der in unserer Studie gewählten Einteilung entspricht. Aber auch hier fällt ein Vergleich der Ergebnisse schwer, da laut einigen Autoren nur diejenigen Patienten als inkontinent eingestuft werden, die mehr als eine Vorlage pro Tag verwenden. In unseren Auswertungen gelten demgegenüber auch diejenigen Patienten als inkontinent, die nur eine Vorlage pro Tag verwenden, da sie einen Urinverlust von wenigen Tropfen beklagen.

Mit der von uns gewählten Einschätzung erhielten wir folgende Ergebnisse: nach 3 Monaten waren 70% (n = 42) der Standard- Patienten und 67% (n = 40) der TachoComb H- Patienten von einer postoperativen Inkontinenz betroffen. Nach 12 Monaten betraf dies noch 35% (n = 21) der Standard- und 30% (n = 18) der TachoComb H- Patienten. Würden wir im Gegensatz dazu alle Patienten, die nur eine Vorlage pro Tag verwendet haben, zum Anteil der Kontinenten hinzuzählen, so fiel das Ergebnis weit positiver aus: nach 3 Monaten würden so nur noch 26% (n = 16) der Standard- Patienten und 38% (n = 23) der TachoComb H- Patienten als inkontinent eingestuft. Nach 12 Monaten wären lediglich 8,3% (n = 5) der

Standard- Patienten und 11,7% (n = 7) der TachoComb H- Patienten von einer fortbestehenden Inkontinenz betroffen. Dies verdeutlicht, wie sehr die gewonnenen Ergebnisse aufgrund von unterschiedlichen Definitionen und Einteilungen variieren.

Eine weitere mögliche und häufig angewandte Einteilung der Inkontinenz bezieht sich auf die Menge des Urinverlusts. Man unterscheidet dabei zwischen völliger Urinkontrolle, tropfenweisem Verlust und permanentem Verlust (GRAY, 1999; KAO, 2000; Stanford, 2000). Auch diese leicht verständliche Klassifikation birgt jedoch das Risiko der unterschiedlichen subjektiven Auslegbarkeit.

Ebenfalls in der Literatur vertreten sind quantitative Angaben wie zum Beispiel „weniger / mehr als ein Esslöffel Urinverlust pro Tag“. Definitionen wie diese sorgten für Verwirrung bei den Patienten und warfen unter anderem triviale Diskussionen darüber auf, ob wohl die Esslöffel in jedem Haushalt gleich groß seien. Diese Art von Quantifizierung wurde schnell wieder verlassen.

Die International Continence Society (ICS) führte einen Standardisierungsversuch zur Erfassung der tatsächlichen Kontinenzsituation ein: Dabei sollten die Patienten zur Versorgung ihrer Inkontinenz Wattepad verwenden, die nach Gebrauch durch den betreuenden Arzt gewogen werden sollten, um den Urinverlust über das Gewicht exakt quantifizieren zu können. Dieser sogenannte Pad- Test ermöglicht zwar eine sehr genaue Einschätzung der aktuellen Kontinenzsituation, ist aber in der Praxis aufgrund der umständlichen Durchführung kaum umzusetzen.

Die Problematik der unterschiedlichen Definitionen und der subjektiven Auswertungen und Einschätzungen sollte uns deshalb allzeit bewusst sein. Zum sinnvollen Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich der Inkontinenz in verschiedenen Studien ist eine kritische Auseinandersetzung mit der Thematik, den unterschiedlichen Messmethoden und Definitionen notwendig.

Auch EASTHAM (1996) beschäftigte sich mit den Ursachen der großen Bandbreite, die hinsichtlich der Angaben zur postoperativen Inkontinenz besteht. Er gelangte ebenfalls zu dem Schluss, dass die große Variabilität vor allem durch die Art der Datenerfassung und durch die Interpretation der erlangten Daten

entsteht. Die Tatsache, dass die Patienten in den meisten Fällen ihre Kontinenzsituation selbst einschätzen sollen, birgt das Risiko von Missverständnissen und Fehleinschätzungen. Stellt der behandelnde Arzt das Ausmaß der Inkontinenz durch Befragen fest, gilt dasselbe. Ebenso gibt EASTHAM zu bedenken, dass auch äußere Umstände wie das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt, die unterschiedlichen Operationsverfahren, der intraoperative Blutverlust oder auch die Erfahrungheit des Operateurs Einfluss auf die spätere Kontinenzsituation haben können. Aber auch dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Betrachtet man beispielsweise das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation, so stellten BRENDLER und WALSH (1992), KERR und ZINCKE (1994) und STANFORD (2000) einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Risiko der postoperativen Inkontinenz fest. Nach Meinung dieser Autoren steigt die Gefahr der Entwicklung einer fortbestehenden Inkontinenz mit zunehmendem Alter an. Im Gegensatz dazu sahen HAUTMANN (1994), GEARY (1995) und EASTHAM (1996) in ihren Untersuchungen zwar einen Trend zu erhöhten Inkontinenzraten bei älteren Patienten, sie konnten jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen. In Studien von BISHOFF (1998), GRAY (1999) und HODZIC (2003) wurde keine entsprechende Korrelation nachgewiesen.

WALSH dagegen bewertet die Erfahrungheit des Operateurs als hauptsächlichen Grund für die starken Schwankungen im Hinblick auf die postoperative Inkontinenz. Dies sei auch die Ursache dafür, dass erfahrene Operateure in spezialisierten Zentren von erheblich niedrigeren Komplikationsraten und einer Kontinenzrate von 98% nach radikaler Prostatektomie berichten, wohingegen diese Ergebnisse in kleinen und mittleren Häusern deutlich ungünstiger ausfallen (WALSH et al., 1994, 2000). Im Falle unserer Untersuchungen lässt sich diesbezüglich allerdings nur bedingt eine Aussage über einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang machen, da eine Vielzahl an unterschiedlichen Operateuren verschiedenen Ausbildungsstandes den Eingriff im Rahmen der Studie durchführten, ohne dass wir dies in unseren Auswertungen berücksichtigten. Es scheint jedoch anhand vorausgegangener Studien erwiesen, dass die

„learning curve“ eines jeden Operateurs Einfluss auf den Erfolg des Eingriffs, speziell auch hinsichtlich der postoperativen Inkontinenz, hat.

Überdies scheinen unterschiedlichste Faktoren die Entwicklung der postoperativen Inkontinenz zu beeinflussen: So haben bereits mehrere Autoren festgestellt, dass die Rate der postoperativen Inkontinenz je nach Operationsmethode sehr unterschiedlich ausfällt: VAN RANDENBORGH (2001) hat beispielsweise die Kontinenz und Radikalität nach Präparation eines intraprostatischen Harnröhrenstumpfes bei radikaler Prostatektomie mit der bis 1997 üblichen Methode (Absetzung der Urethra im Bereich des Apex prostatae) verglichen. Er gelangte zu dem Ergebnis, dass mittels dieser Operationstechnik ein verbessertes postoperatives Outcome hinsichtlich der Kontinenz erzielt werden konnte, ohne dass dies auf Kosten der Radikalität ging. In einer Studie von BÄCHLE et al. (2006) konnte festgestellt werden, dass die unilateral nervschonende radikale Prostatektomie ebenfalls eine minimierende Wirkung auf die Entstehung einer postoperativ fortbestehenden Inkontinenz hat: Patienten, bei denen nach strengen Selektionskriterien die unilaterale Nervschonung nach Walsh durchgeführt werden konnte, zeigten deutlich günstigere Ergebnisse nicht nur im Hinblick auf die Erektionsfähigkeit, sondern auch hinsichtlich der Kontinenzsituation. Interessanterweise konnte die Arbeitsgruppe um CATALONA (1999) im Gegensatz dazu keinen Zusammenhang zwischen Nerverhalt und postoperativer Inkontinenz in einer retrospektiven Studie mit über 3400 Patienten sehen.

Selbstkritisch muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in unseren Untersuchungen keine Rücksicht genommen wurde auf derlei äußere Faktoren, welche ebenfalls Einfluss auf die Entwicklung der postoperativen Inkontinenz haben können. Weder das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt, noch die Erfahrung des Operateurs wurde im Zusammenhang mit der postoperativen Kontinenzsituation explizit bewertet. Der intraoperative Blutverlust wurde in unserer Studie zwar nicht direkt dokumentiert, jedoch können Rückschlüsse gezogen werden durch die Anzahl der verabreichten Blutkonserven. Der Blutverlust bei radikaler Prostatektomie ist als Folge verfeinerter Operationstechniken laut WALSH (2000) heutzutage nur noch gering, was sich mit unseren Beobachtungen deckt. Überdies erhielten die Patienten beider Behandlungs-

gruppen exakt gleich viele Blutkonserven, so dass hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes kein signifikanter Unterschied angenommen wird.

Nach den eigenen Untersuchungen steht nun fest, dass das Verwenden von TachoComb H ungeachtet der oben genannten äußeren Umstände nicht den erhofften positiven Effekt im Hinblick auf die postoperative Kontinenzsituation mit sich bringt. Da sich zwischen beiden Patientengruppen im direkten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, ist das Outcome der TachoComb H- Patienten hinsichtlich der Inkontinenz entsprechend dem der Standard- Patienten.

## 6.6 Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit von TachoComb H im Vergleich zur konventionellen Blutstillung wurden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE) genau analysiert und auf möglicherweise bestehende Zusammenhänge mit der Studienmedikation untersucht. In keinem der Fälle aber konnte ein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden, des weiteren waren Patienten aus der Standard- Gruppe nahezu gleich häufig betroffen wie Patienten aus der TachoComb H- Gruppe. In Untersuchungen bezüglich der Drainageflüssigkeit und der postoperativen Nachblutung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, dasselbe gilt für die mehrfach überprüften Vitalzeichen und Laborparameter. Diese Ergebnisse implizieren, dass TachoComb H in Bezug auf die Sicherheit dem herkömmlichen Nahtverfahren zwar nicht unterlegen ist, auf der anderen Seite ließen sich aber auch keine gravierenden Vorteile feststellen. Nach eigenen Untersuchungen ist TachoComb H also eine gleichwertige Alternative zur standardisierten chirurgischen Methode der Blutstillung.

In vorausgegangenen Studien wurde ebenfalls bestätigt, dass TachoComb H ausgesprochen nebenwirkungsarm ist. ULBRICH (2002) stellte zutreffend fest, dass bei über 355.000 Einsätzen noch nie klinisch relevante Nebenwirkungen aufgetreten sind. Dieses Ergebnis deckt sich mit den eigenen Beobachtungen: Auch während unserer Untersuchungen traten zu keinem Zeitpunkt Komplikationen oder Unverträglichkeitsreaktionen auf, die den Gebrauch von

TachoComb H unmöglich machten. Sämtliche dokumentierte AE's standen in keinem Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation. Vergleicht man TachoComb H mit anderen Gewebeklebern, so ist der ausgesprochene Vorteil der Praktikabilität hervorzuheben: Das fertig konfektionierte TachoComb H- Vlies ist in weniger als 10 Sekunden anwendungsbereit, im Gegensatz dazu benötigen gekühlte oder tiefgefrorene Flüssigkleber zwischen 5 und 15 Minuten Präparationszeit und erreichen darüber hinaus nicht die gleiche Klebefestigkeit wie TachoComb H.

## 6.7 Schlussfolgerung

In der durchgeführten Studie wurden zwei unterschiedliche Verfahren zum Erreichen einer suffizienten Hämostase bei radikaler Prostatektomie einander gegenüber gestellt. Durch Randomisierung ist es gelungen, zwei homogene Behandlungsgruppen zu schaffen, die sich hinsichtlich demographischer Daten und Krankheitsstadien nicht signifikant voneinander unterscheiden.

In erster Linie wurde die Effektivität von TachoComb H beurteilt. Anhand eines direkten statistischen Vergleichs konnte nachgewiesen werden, dass TachoComb H im Hinblick auf die Wirksamkeit eine gleichwertige Alternative zum konventionellen Nähen darstellt.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Entwicklung der postoperativen Inkontinenz gelegt: Neben den Problemen, welche aufgrund der uneinheitlichen Definitionen der Harninkontinenz entstehen, zeigte sich, dass TachoComb H nicht den erhofften positiven Effekt mit sich bringt. Obwohl bei der Blutstillung weniger invasiv vorgegangen wurde und der externe Harnröhrensphinkter geschont werden konnte, trat die Entwicklung einer postoperativen, fortbestehenden Harninkontinenz unter Anwendung von TachoComb H nicht signifikant seltener auf. Andere Einflussfaktoren wie Patientenalter oder Erfahrung des Operateurs wurden nicht im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Inkontinenz ausgewertet.

Die Anwendung von TachoComb H bei radikaler Prostatektomie erwies sich als effizient und nebenwirkungsarm. In keinem Fall konnte ein aufgetretenes AE in Zusammenhang mit der Anwendung von TachoComb H gebracht werden, des

weiteren kam es nie zu Komplikationen oder Unverträglichkeitsreaktionen, welche die Therapie mit dem Gewebekleber unmöglich machten. TachoComb H ist somit in jeder Hinsicht eine gleichwertige Alternative zum konventionellen Nähen bei radikaler Prostatektomie.

Ein hervorzuhebender Vorteil von TachoComb H ist allerdings die verkürzte Operationsdauer: diese beträgt nach unseren Untersuchungen unter Anwendung des Klebers im Durchschnitt 9 Minuten weniger als beim standardisierten Nähverfahren. Würde man eine kalkulierte Analyse der Kosten pro OP- Minute durchführen, wie dies beispielsweise in Studien aus Amerika üblich ist, so ist ein positives Ergebnis für TachoComb H zu erwarten (siehe auch Kapitel 6.4, Ergebnisse von KALLINOWSKI). Aller Wahrscheinlichkeit nach würden die höheren Anschaffungskosten von TachoComb H durch die erzielte Zeitersparnis gedeckt und das Anwenden des Gewebeklebers würde sich als die preisgünstigere und somit effizientere Alternative zur Blutstillung bei radikaler Prostatektomie erweisen.

## **7. Verzeichnisse**

### **7.1 Literaturverzeichnis**

**1. Altwein JE (1997)**

Prostatakarzinom. In: Rübber H (Hrsg.) Uroonkologie, 2. Auflage.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

**2. Andriole GL, Kavoussi LR, Torrence JR et al. (1988)**

Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate.

J. Urol. 140: 758 - 760

**3. Arai Y (2001)**

Radical prostatectomy: Time trends, morbidity and quality of life.

Int. J. Urol. 8: 15 - 18

**4. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R et al. (1992)**

The relationship of prostate- specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography.

Cancer 69: 1195 – 1200

**5. Bächle R, Alles U, Anderson E, Kopper B (2006)**

Potent und kontinent nach unilateral nervschonender radikaler Prostatektomie.

Akt. Urol. 37 / abstract

**6. Berges RR, Spiegel T, Senge T (2002)**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge.

Urol. 42: 106 - 108

- 7. Berthon P, Valeri A, Cohen- Akenine A (1998)**  
Predisposing gene for early- onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43.  
Am. J. Hum. Gen. 62: 1416 -1424
- 8. Betz J, Hentschel S, Hundsdörfer G et al. (2004)**  
Prozentualer Anteil der Krebsformen, Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle in Deutschland, Prostata.  
In: Krebs in Deutschland, 4. Auflage. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut, Saarbrücken (2004)
- 9. Bichler KH (1997)**  
Diagnose des Prostatakarzinoms. In: Prostatakarzinom.  
Programmed Verlag Aachen
- 10. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, Stein CR, Moon KA, Browning SM, Sabanegh E, Foley JP, Thompson IM (1998)**  
Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population.  
J. Urol. 160: 454 - 458
- 11. Bostwick DG (1995)**  
High grade prostatic intraepithelial neoplasia is the most likely precursor of prostate cancer.  
Cancer 75: 1823 -1826
- 12. Bostwick DG (1996)**  
Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia.  
Cancer 78: 330 – 336

- 13. Brendler CB, Walsh PC (1992)**  
The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer.  
Cancer J. Clin. 42: 212 - 222
- 14. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS (1999)**  
Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies.  
J. Urol. 162: 433 - 438
- 15. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrbom CG (1998)**  
Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18- gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens.  
Eur. Uro. 133: 261 - 270
- 16. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E (1996)**  
Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy.  
J. Urol. 156: 1707 – 1713
- 17. Geary ES, Dendinger TE, Fuad SF, Stamey TA (1996)**  
Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy.  
Urol. 45: 1000 - 1006
- 18. Gleason DF, Mellinger GT (1974)**  
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.  
J. Urol. 111: 58 – 64
- 19. Gray M, Petroni GR, Theodorescu D (1999)**  
Urinary function after radical prostatectomy: a comparison of retropubic and perineal approaches.  
Urol. 53: 881 - 890

- 20. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK (1994)**  
Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and urinary incontinence in 418 consecutive cases.  
Urol. 43: 47 - 51
- 21. Hautmann RE, Huland H (2000)**  
Urologie, 2. Auflage.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 22. Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (2004)**  
Die Onkologie.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 23. Hodzic J, Jedrusik P, Reckwitz T, Golka K, Schulze H (2003)**  
Quality of life after radical prostatectomy.  
Akt. Urol. 34: 337 - 340
- 24. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wie JT, Montie JE, Sanda MG (2003)**  
Determinants of long- term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by validated instrument.  
J. Urol. 169: 1453 - 1457
- 25. Homberg R, Pfeifer M, Kollias A (2006)**  
Laparoskopische Lymphocelenfensterung nach radikaler retropubischer Prostatektomie.  
Akt. Urol. 37 / abstract
- 26. Huggins C, Hodges CV (1941)**  
Studies of prostatic cancer: 1. Effect of castration, oestrogen and androgen injection an serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.  
Cancer Res. 1: 293 - 297

- 27. Jocham D, Miller K (2003)**  
Praxis der Urologie.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- 28. Johansson JE, Adami O, Andersson SO (1989)**  
Natural history of localised prostate cancer. A population- based study in 223 untreated patients.  
Lancet I: 778 - 803
- 29. Kallinowski F, Pfeil T, Ulbrich W (2005)**  
Qualitätsmanagement in der chirurgischen Intervention – eine prospektive Versorgungsforschungsstudie zu vliesgebundener Gewebeklebung (TachoSil).  
Gesundh. ökon. Qual. manag. 10: 151 – 160
- 30. Kao TC, Cruess DF, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, Brantley J, Mooneyhan RD, David G, Moul JW (2000)**  
Multicenter patient self- reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy.  
J. Urol. 163: 858 - 864
- 31. Kerr LA, Zincke H (1994)**  
Radical retropubic prostatectomy for prostate cancer in the young: complications and prognosis.  
Eur. Urol. 25: 305 - 312
- 32. Liang Cheng MD, Zincke H, Blute ML, Scherer B, Bostwick DG (2001)**  
Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis.  
Cancer 91: 66 - 73
- 33. Lippert H (2000)**  
Lehrbuch Anatomie, 5. Auflage.  
Urban & Fischer Verlag München Jena

- 34. Litwin MS, Pasta DJ, Yu J, Stoddard ML, Flanders SC (2000)**  
Urinary function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: a longitudinal, multivariate quality of life analysis from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor.  
J. Urol. 164: 1973 - 1977
- 35. Litwin MS, Melmet GY, Nakazon T (2001)**  
Life after radical prostatectomy: a longitudinal study.  
J. Urol. 166: 587 - 592
- 36. Lowsely OS (1912)**  
The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures of the neck of the urinary bladder.  
Am. J. Anat. 43 : 299
- 37. Lu-Yao GL, Friedmann M, Yao SL (1997)**  
Use of radical prostatectomy among medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing.  
J. Urol. 157: 2219 - 2222
- 38. McNeal JE (1981)**  
The zonal anatomy of the prostate.  
Prostate 2: 35 – 49
- 39. Melman A, Boczko J, Figuerosa J, Leung AC (2004)**  
Critical surgical techniques for radical prostatectomy.  
J. Urol. 171: 786 - 790
- 40. Merrill RM, Wiggins CL (2002)**  
Incidental detection of population based prostate cancer incidence rates through transurethral resection of the prostate.  
Urol. Oncol. 7: 213 – 219

- 41. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA (1992)**  
Pathology of carcinoma of the prostate.  
Cancer 70: 235 - 253
- 42. Naitoh J, Franklin J, Patel A, Dorey F, de Kernion J (1997)**  
Comparing results of patient- based and physician- based reported rates of urinary incontinence following radical prostatectomy.  
New Orleans AUA / abstract
- 43. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JL (1988)**  
Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy.  
J. Urol. 139: 766 - 772
- 44. Oesterling JWH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM (1993)**  
Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation.  
Urol. Clin. North Am. 20: 671 - 680
- 45. Ostrander EA, Stanford JL (2000)**  
Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes.  
Am. J. Hum. Genet. 67: 1367 - 1375
- 46. Pietrow PK, Parekh DJ, Smith JA, Cookson MS (2001)**  
Health related quality of life assessment after radical prostatectomy in men with prostate specific antigen only recurrence.  
J. Urol. 166: 2286 - 2290
- 47. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K (2000)**  
The optimal systemic brostate biopsy scheure should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial.  
J. Urol. 163: 163 - 167

- 
- 48. Rübben H (2000)**  
Uroonkologie, 3. Auflage.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 49. Rutishauser G, Gasser T (2002)**  
Basiswissen Urologie, 2. Auflage.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 50. Shah O, Melamed J, Lepor H (2001)**  
Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy.  
J. Urol. 6: 1943 - 1949
- 51. Smith JR, Freije D, Carpten JD et al. (1996)**  
Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search.  
Science 274: 1371 - 1374
- 52. Sökeland J, Schulze H, Rübben H (2004)**  
Urologie, 13. Auflage.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- 53. Stanford JL, Ziding F, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL (2000)**  
Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.  
Jama 19: 354 - 360
- 54. Steinberg GD, Carter BS, Beary TH (1990)**  
Family history and the risk of prostate cancer.  
Prostate 17: 337 - 350

- 
- 55. Tanagho E, McAninch JW, Smith D (1992)**  
Smiths Urologie.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 56. Tracey L, Krupski, Christopher S, Litwin MS (2003)**  
Variation in continence and potency by definition.  
J. Urol. 170: 1291 – 1294
- 57. Ulbrich W, Kalbe P, Hennefründ J, Zollmann P, Schweins M, Giensch M, Gassel HJ, Carbon T (2002)**  
Expertenstimmen über TachoComb H.  
Sonderdruck des Promedico Verlages für Wissenschaft und Medizin
- 58. Van Randenborgh H, Breul J, Leyh H, Hartung R (2001)**  
Kontinenz und Radikalität nach Präparation eines intraprostatichen Harnröhrenstumpfes bei der radikalen retropubischen Prostatektomie.  
Akt. Urol. 32: 84 - 86
- 59. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC (1983)**  
Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations.  
Prostate 4: 473-485
- 60. Walsh PC (1986)**  
Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds) Campbell's Urology, vol. III.  
Saunders Company, Philadelphia, pp. 2754 – 2775
- 61. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994)**  
Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years.  
J. Urol. 152: 1831 - 1836

- 
- 62. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL (2000)**  
Patient- reported urinary incontinence and sexual function after anatomic radical prostatectomy.  
Urology 55: 58- 61
- 63. Walsh PC (2000)**  
Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate.  
J. Urol. 163: 1802-1807
- 64. Wawroschek F, Weckermann D, Hamm M, Vogt H (1999)**  
Häufigkeit, Diagnostik und klinische Konsequenzen.  
Klinikerarzt 12/28: 348- 351

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

	<b>SEITE</b>
Abbildung 1 : Anatomie der Prostata; aus: F.H. Netter, Atlas der Anatomie des Menschen, 2. Auflage.....	11
Abbildung 2 : Prostata und Plexus Santorini; aus: Hautmann, Huland, Urologie 2. Auflage.....	12
Abbildung 3 : Zonen der Prostata nach McNeal; aus: Hautmann, Huland, Urologie 2. Auflage.....	13
Abbildung 4 : Diagramm: Alter der Patienten bei Diagnosestellung.....	18
Abbildung 5 : Diagramm: Alter der Patienten bei Operation.....	43
Abbildung 6 : Diagramm: Körpergröße der Patienten.....	44
Abbildung 7 : Diagramm: Körpergewicht der Patienten.....	45
Abbildung 8 : Diagramm: Anteil der Patienten mit Dauermedikation.....	46
Abbildung 9 : Diagramm: Schneidetechnik bei TachoComb H- Patienten.....	47
Abbildung 10 : Diagramm: Schneidetechnik bei Standard- Patienten.....	47
Abbildung 11 : Diagramm: Methoden der primären Hämostase.....	48
Abbildung 12 : Diagramm: Zeit bis zur primären Hämostase.....	49
Abbildung 13 : Diagramm: Zeit bis zur sekundären Hämostase.....	51

---

Abbildung 14 : Diagramm: Drainagevolumen am ersten postoperativen Tag.....	53
Abbildung 15 : Diagramm: Hb- und HKT- Gehalt in der Drainageflüssigkeit.....	53
Abbildung 16 : Diagramm: Verteilung der T- Stadien beider Behandlungsgruppen.....	54
Abbildung 17 : Diagramm: Verteilung der N- Stadien beider Behandlungsgruppen.....	55
Abbildung 18 : Diagramm: Verteilung der M- Stadien beider Behandlungsgruppen.....	55
Abbildung 19 : Diagramm: Verteilung des Gleason- Scores beider Behandlungsgruppen.....	56
Abbildung 20 : Diagramm: Ergebnis der Sonographie, beide Behandlungsgruppen im Vergleich.....	58
Abbildung 21 : Diagramm: Kontinenzsituation nach 3 Monaten (beide Gruppen im Vergleich).....	59
Abbildung 22 : Diagramm: Kontinenzsituation in der Standard- Gruppe nach 3 Monaten (%).....	59
Abbildung 23 : Diagramm: Kontinenzsituation in der TachoComb H- Gruppe nach 3 Monaten (%).....	60
Abbildung 24 : Diagramm: Gebrauch von Vorlagen nach 3 Monaten.....	61

---

Abbildung 25 : Diagramm: Kontinenzsituation nach 12 Monaten (beide Gruppen im Vergleich).....	62
Abbildung 26 : Diagramm: Kontinenzsituation in der Standard- Gruppe nach 12 Monaten (%).....	62
Abbildung 27 : Diagramm: Kontinenzsituation in der TachoComb H- Gruppe nach 12 Monaten (%).....	63
Abbildung 28 : Diagramm: Gebrauch von Vorlagen nach 12 Monaten.....	63
Abbildung 29 : Diagramm: Vergleich der Kontinenzsituation beider Gruppen nach 3 und nach 12 Monaten.....	64
Abbildung 30 : Diagramm: Mittlere Krankenhausverweildauer bei Patienten beider Behandlungsgruppen.....	65
Abbildung 31 : Diagramm: Gabe von Blutkonserven in beiden Behandlungsgruppen.....	65
Abbildung 32 : Diagramm: Auftreten von AE´s und SAE´s in beiden Behandlungsgruppen.....	66
Abbildung 33 : Diagramm: Dauer der Operation (beide Gruppen im Vergleich).....	73

### 7.3 Tabellenverzeichnis

	<b>SEITE</b>
Tabelle 1: Einteilung der Prostata nach McNeal.....	14
Tabelle 2: Grenzwerte des PSA.....	21
Tabelle 3: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Zelltyp.....	25
Tabelle 4: TNM- Klassifikation des Prostatakarzinoms; UICC 6. Auflage (2002).....	26
Tabelle 5: Korrelation von Gleason- Score und Grading des TNM- Systems.....	27
Tabelle 6: Statistische Auswertung der Erfolgsquote.....	50
Tabelle 7: Verteilung der positiven Biopsien in beiden Behandlungsgruppen.....	57
Tabelle 8: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors (Catalona, 1999).....	71

## 7.4 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arterien
AAH	atypische adenomatöse Hyperplasie
AE	adverse event
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
DRG	Diagnosis related groups
ED	erektile Dysfunktion
Gy	Gray
ICS	International Continence Society
KI	Konfidenzintervall
OP	Operation
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PSA	prostataspezifisches Antigen
PTT	partial thromboplastin time
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
SAE	serious adverse event
sog.	sogenannte(s)
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vene
Vv.	Venen
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

## **8. Dank**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. M. Stöckle (Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg /Saar) für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonders danke ich Herrn PD Dr. Stefan Siemer (Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg /Saar) für die herausragend gute Betreuung, die immer prompte und kompetente Hilfe, die motivierende Unterstützung und die notwendigen inhaltlichen und formalen Korrekturen.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt der Firma Nycomed Austria, besonders Frau Mag. Eva Nobis, für die allzeit gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Ich bedanke mich auch bei allen übrigen beteiligten ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes, die mir bei Fragen und Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein weiterer Dank gilt dem Pflegepersonal der Stationen U 04 und U 05, die mir bei der Erfassung der Patientendaten oft mit aufmunternden Worten und einer Tasse Kaffee die Arbeit erleichtert haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden, die mir durch Korrekturlesen, durch „schönere“ Formulierungen bei der englischen Zusammenfassung, durch Unterstützung bei technischen Problemen und darüber hinaus durch andauernde Geduld sehr geholfen haben.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

**Name:** Carolin Wimmelbücker  
**Geburtsdatum:** 18.10.1979  
**Geburtsort:** Frechen  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Familienstand:** ledig

### Schulbildung / Studium

#### **Schule:**

Aug.1986 - Juni 1990 Brüder- Grimm- Grundschule, Köln- Sürth  
Aug.1990 - Juni 1999 Privates Erzbischöfliches Irmgardis- Gymnasium,  
Köln- Bayenthal  
Juni 1999 Allgemeine Hochschulreife

#### **Studium:**

Seit Okt. 1999 Studium der Humanmedizin an der Universität des  
Saarlandes, medizinische Fakultät Homburg /Saar  
Aug. 2001 Ärztliche Vorprüfung  
Aug. 2002 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Okt. 2002 - Mai 2003 Fortsetzung des Studiums an der Universität von Oviedo,  
Spanien, im Rahmen des Erasmus- Programms  
März 2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Apr. 2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Mai 2006 Erlangung der Approbation