

Aus der
Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
und
der Klinik für Urologie am AMEOS-Klinikum Haldensleben

„Prospektive, offene Kohortenstudie zur Erfassung der Nebenwirkungen und der Patientencompliance einer 12-fach Prostatastanzbiopsie“

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: **Claudia Gebauer geb. Soliga**
aus **Leipzig**

Magdeburg 2017

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Gebauer, Claudia: „Prospektive, offene Kohortenstudie zur Erfassung der Nebenwirkungen und der Patientencompliance einer 12-fach Prostatastanzbiopsie“- 2017. – 89 Bl., 3 Abbildungen, 19 Grafiken, 32 Tabellen, 8 Anlagen.

Kurzreferat

Diese prospektive offene, nicht randomisierte, nicht placebokontrollierte Kohortenstudie mit 122 Patienten am AMEOS-Klinikum Haldensleben untersuchte im Zeitraum von November 2012 bis Dezember 2014 die Akzeptanz der Patienten gegenüber einer durchgeführten Prostatastanzbiopsie und die damit verbundene Re-Biopsie-Bereitschaft. Die Männer zwischen 51 und 85 Jahren hatten dazu direkt nach dem Eingriff, 7 Tage und 30 Tage nach der Biopsie spezielle Fragebögen beantwortet. Durch die Analyse von auftretenden postinterventionellen Komplikationen wurden Gründe für eine mögliche ablehnende Haltung erörtert. Um eine Verbesserung der Durchführung und der Nebenwirkungshäufigkeit zu erreichen, wurde nach möglichen Risikofaktoren gefahndet. Dank einer überaus guten Rücklaufquote von 99,2 % (Fragebogen nach 7 Tagen) bzw. 94,3 % (Fragebogen nach 30 Tagen) konnten folgende Ergebnisse erzielt werden: 78 % der Männer fanden die Biopsie wenig bis überhaupt nicht körperlich belastend; 78,2 % empfanden den Eingriff als wenig bis überhaupt nicht schmerhaft; 89,4 % gaben an, sich wahrscheinlich oder auf jeden Fall einer Re-Biopsie zu unterziehen. Diese Bereitschaft hing grundlegend von Komplikationen wie Fieber/Schüttelfrost; Schmerzen im Biopsiebereich; Biopsie-assoziierte Arztkontakte und Antibiotikaeinnahme bei vorliegenden Infektionen ab. Hämaturie (66,7 %) und Hämatospermie (40 %) traten nach Biopsie am häufigsten auf. In dieser Studie zeigte sich dabei die alleinige orale Prophylaxe mit Ciprofloxacin über mindestens 5 Tage am erfolgreichsten (signifikant weniger Fieber und Infektionen).

Schlüsselwörter

Prostata-Karzinom, Prostatastanzbiopsie, Patientencompliance, Komplikationen, Antibiotische Prophylaxe, Infektionen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Inzidenz und Epidemiologie	1
1.2. Anatomie der Prostata	2
1.3. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms	3
1.4. Pathologie des Prostatakarzinoms.....	8
1.5. Früherkennung und Biopsie des Prostatakarzinoms	11
1.6. Staging	12
1.7. Therapie des Prostatakarzinoms	12
1.8. Rationale	18
2. Zielstellung der Arbeit	20
3. Material und Methoden	20
3.1 Studiendesign	20
3.2 Erfassung der Studienergebnisse	21
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Demographie	25
4.2. Rücklauf der Fragebögen	33
4.3. Wahrnehmung der Biopsie	34
4.4. Allgemeine Symptome	38
4.5. Wasserlassen, Sexualität, Ejakulation	44
4.6. Darmbeschwerden.....	44
4.7. Statistische Zusammenhänge.....	44
5. Diskussion.....	56
5.1. Allgemeine Aspekte	56
5.2. Akzeptanz und Zufriedenheit der Patienten	58
5.3. Re-Biopsie-Bereitschaft	59
5.4. Übersicht der Komplikationsraten	59
5.5. Antibiotische Prophylaxe.....	62
5.6. Nebenwirkungen aus Sicht der Patienten	64
5.7. Anzahl der Stanzzyliner	66

5.8. Risikofaktoren für Blutungen	69
6. Zusammenfassung.....	71
7. Literaturverzeichnis	73
8. Danksagungen	80
9. Ehrenerklärung.....	81
10. Curriculum Vitae.....	82
11. Anlagen.....	84

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ASAP	Atypical small acinar proliferation
ASS	Acetysalicylsäure
AUA	American Urological Association
BMI	Body-Maß-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EGF	epidermal growth factor
ESBL	extended-spectrum-beta lactamase
FGF	fibroblast growth factor
HADS	hospital-anxiety-and-depression-scale
HDR-BT	high-dose-rate-Brachytherapie
HIFU	high-intensity focused ultrasound
HRPCa	hormonrefraktäres Prostata-Karzinom
LDR-BT	low-dose-rate-Brachytherapie
LH-RH	luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PCa	Prostata-Karzinom
PIN	prostatische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	prostate imaging - reporting and data system
PONV	postoperative nausea and vomiting
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
STD	sexually transmitted diseases
TGF	transforming growth factor
TRUS	transrektaler Ultraschall der Prostata
TUR-P	transurethrale Prostata-Resektion
TZ	Transitionalzone
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Inzidenz und Epidemiologie

Etwa ein Viertel aller in Deutschland diagnostizierten Krebserkrankungen sind Prostatakarzinome (PCa). In der BRD erkranken ca. 64.500 Männer jährlich neu an diesem Tumor [1]. Betrachtet man die Inzidenz altersstandardisiert, so ist diese kontinental unterschiedlich. So gibt es zum Beispiel in Europa ein Nord-Süd-Gefälle (Schweden 90,9 Erkrankungen/100.000 Männer vs. Spanien 35,9 Erkrankungen/100.000 Männer). In den Vereinigten Staaten und dort insbesondere bei der afro-amerikanischen männlichen Bevölkerung ist die Inzidenz weltweit am höchsten (124,8/100.000 Männer respektive 185,4/100.000 Männer) [2]. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt in Deutschland bei 281.000 [1]. Die tumorspezifische Mortalität geht nicht mit der Inzidenz dieser Erkrankung einher. In Deutschland sterben ca. 13.000 Patienten jährlich an dieser Erkrankung. Damit steht das Prostatakarzinom nur an dritter Stelle der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen, bei der Betrachtung aller Todesursachen gar nur an siebter Stelle [1].

Unter Berücksichtigung der weltweiten demographischen Entwicklung wird sich bis zur Mitte dieses Jahrtausends der Anteil der über 65-jährigen nahezu verdoppeln (ca. 23 Millionen Männer). Korrespondierend dazu wird naturgemäß auch der Anteil der Männer mit einem Prostatakarzinom ansteigen [1, 3].

Seit dem ubiquitären Einsatz des Prostataspezifischen Antigens (PSA) lässt sich eine deutliche Stadienverschiebung hin zu früheren Stadien beobachten. In den westlichen Industrienationen tragen ca. 40% der Männer das Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Lediglich 10% werden symptomatisch und nur 3% versterben an ihrer Tumorerkrankung [4].

Weit mehr Männer versterben in den westlichen Industrienationen an kardiovaskulären Erkrankungen [2]. Der Einfluss anderer Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben dieser Population ist nach Datenlage deutlich erneuter als der des Prostatakarzinoms [5]. Die Schere zwischen der Inzidenz und der Mortalität des PCa geht immer weiter auf und hat in den letzten Jahren zu einer immer heftigeren Diskussion über Sinn und Unsinn des Screenings bzw. des PSA-Testes und der sich oftmals anschließenden vielfältigen diagnostischen Möglichkeiten einschließlich Elastographie, MRT und Fusionsmöglichkeiten geführt.

Anhand dieser Tatsachen ist ersichtlich, dass dem Thema neben der Betrachtung des Einzelschicksals auch eine erhebliche volkswirtschaftliche Bedeutung zukommt, nämlich dann, wenn das Prostatakarzinom zu einer chronischen Erkrankung wird.

1.2. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist ein aus 30 bis 50 Einzeldrüsen bestehendes Organ und oberhalb des Diaphragma urogenitale im Beckenboden verankert. Man unterscheidet die harnblasenwärts gerichtete Basis prostatae, den zentralen Drüsenkörper und den zum Diaphragma urogenitale weisenden Apex prostatae. Die Prostata wird vertikal von der Harnröhre durchquert. Auf dem Colliculus seminalis der Harnröhre münden die beiden Ductus ejaculatorii [6-8].

Für ein besseres Verständnis der Pathogenese, Makro- und Mikroskopie von tumorösen Veränderungen wurde ein zonales Modell der Prostata etabliert. In diesem Modell wird eine Übergangszone von einer zentralen und von einer peripheren Zone differenziert (Abb. 1).

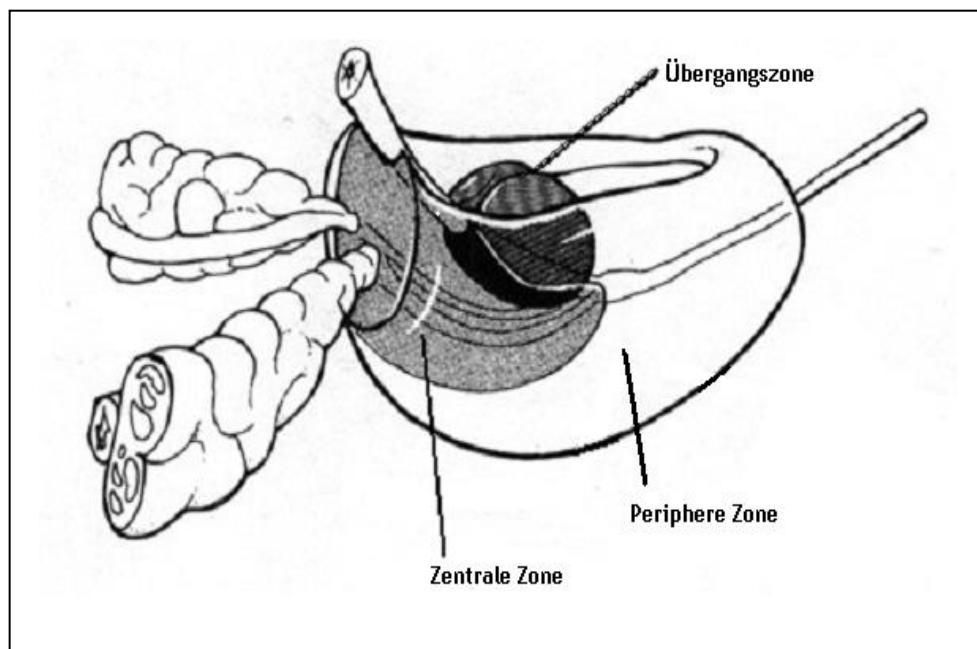


Abb. 1: Zonale Gliederung der Prostata (Modell nach McNeal) [9]

Die Einzeldrüsen, aus denen die Prostata zusammengesetzt ist, sind tubuloalveolare, verästelte Drüsenschläuche mit hauptsächlich hoch- oder

isoprismatischen Epithelzellen. In diesem Gefüge sind auch endokrine Zellen zu finden. Das Drüsengewebe wird von einer derben Kapsel umgeben.

Die periphere Zone macht etwa 75 % der Prostata aus. Das Drüseneipithel ist je nach Funktionszustand wechselnd hochprismatisch, stellenweise mehrreihig [10]. In dieser primären sekretorischen Drüsenzone finden sich altersabhängige Atrophieformen sowie chronischer Sekretstau mit Bildung von Sekretsteinen. Die periphere Zone ist der Hauptlokalisationsort des PCA.

Die Übergangszone umgreift die Urethra und besteht aus Drüsen, die aus Divertikeln der Harnröhre hervorgegangen sind. Die transitionale Zone (TZ) ist häufig Manifestationsort der benignen obstruktiven Prostatahyperplasie. Das PCA manifestiert sich hier deutlich seltener (ca. 15–40%) [10].

Die zentrale Zone umschließt die Ductus ejaculatorii und besteht aus verzweigten Drüsen mit sehr dichtem Stroma und reichlichen Muskelzellen. Sie ist von Veränderungen im Sinne einer benignen Hyperplasie oder eines PCA selten betroffen.

1.3. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

1.3.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nach wie vor im Detail ungeklärt, es wurden jedoch verschiedene Risikofaktoren diskriminiert, andere sind noch in der Diskussion.

Ebenso existieren Modelle zur Tumorentstehung auf zellulärer bzw. molekularer Ebene. Nur ein Teil der Tumorzellen ist in unterschiedlichen Anteilen androgenabhängig, so dass der Erkrankte letztlich an seinem hormonresistenten Tumoranteil verstirbt.

Die zugrunde liegenden Theorien werden im Folgenden kurz besprochen.

- Adaptationstheorie

Hormonsensible Zellklone adaptieren sich nach primärer Androgenblockade an das androgenarme Millieu. Nach Tumorprogress ist durch eine komplett

Blockade der Androgene (testikular und adrenal) eine Remission zu erzielen [11]

- Klonselektionstheorie

Bei der Behandlung eines primär heterogenen Tumors muss neben der Ablation androgenabhängiger Zellen eine Therapie der androgenunabhängigen Bestandteile erfolgen, da diese Zellklone im androgenarmen Milieu einen Selektionsvorteil haben und sich somit um bis zu Faktor 500 vermehren können (Shionogi- Karzinommodell) [12, 13]

- Androgenrezeptormutation

Neben Punktmutationen wurden auch Amplifikationen des AR-Gens bei 30% der unter AB rezidivierenden Prostatakarzinome als Mechanismus der Hormonresistenz beschrieben. Es handelt sich vermutlich um einen Anpassungsmechanismus an niedrige Konzentrationen nichttestikulärer Androgene [14]

- Mutation der Keimzelllinie

Autosomal dominantes Allel, vorkommend bei 9% aller Prostatakarzinome und 45 % der Prostatatumoren bei Patienten, die vor dem 55. Lebensjahr erkranken [15, 16].

- DNA- Methylierung

Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens durch Hypermethylierung im Bereich des Chromosomes p 17 [17]

- Tumorsuppressor- und Onkogene

Deletionen im Bereich der Chromosomen 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, ,17q, 17p und 18q sowie Verlust des p53- Tumorsuppressorgens [18, 19].

- Wachstumsfaktoren und Epithel-Stroma-Interaktionen

Prostatazellen produzieren eine Reihe von Wachstumsfaktoren (TGFbeta-1, EGF, bFGF) die durch einen parakrinen Mechanismus auf Epithelzellen wirken. Knochenzellen produzieren Wachstumsfaktoren, die die Proliferation von PCA-Zellen stimulieren. Umgekehrt produzieren PCA-Zellen Faktoren zur Osteoblastenstimulation. Hier findet sich möglicherweise eine Erklärung für die ossären Metastasierungsorgänge beim PCA [20-22].

1.3.2. Risikofaktoren

Zu den gesicherten Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms zählen das Alter als bedeutendster Faktor sowie das gehäufte Auftreten eines Prostatakarzinoms bei Brüdern und/oder Vätern von Männern mit PCa.

Epidemiologische Daten aus Krebsregistern belegen eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms. Während in der Gruppe der 30-34-Jährigen lediglich 1/100.000 Männer erkrankt, steigt sich dies bis zum Gipfel der Inzidenz in der Gruppe der 65-69-Jährigen auf 58/100.000 Männer in Deutschland [23].

Daten aus den USA legen eine Inzidenz von annähernd 0 in der Gruppe der 30-34-Jährigen nahe. Für die Gruppe der 65-69-Jährigen konnte das NCI (SEER-Datenbank) eine Inzidenz von 905/100.000 Männer belegen [24].

Zwei Metaanalysen konnten den Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und dem Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nachweisen. So liegt das relative Risiko bei 2,5- bis 4,5% bei allen erstgradigen Verwandten [25, 26].

Weitere relevante Faktoren sind:

- Jüngeres Alter betroffener Familienmitglieder
- Steigende genetische Übereinstimmung zum betroffenen Familienmitglied
- Steigende Anzahl betroffener Mitglieder

In einem Forschungsbericht der Urologischen Klinik der TU München werden jedoch höhere Zahlen genannt. Bei 28.890 befragten Patienten aus 22.345 Familien wurde folgende Verteilung ermittelt: Eine sporadische Variante wurde bei 17.307 Familien, dies entspricht **77,5%**, gefunden. Eine hereditäre mit mindestens einem zusätzlichen Angehörigen wurde bei 5038 Familien, entsprechend **22,5%**, gefunden [27]. (s. Abb. 2)

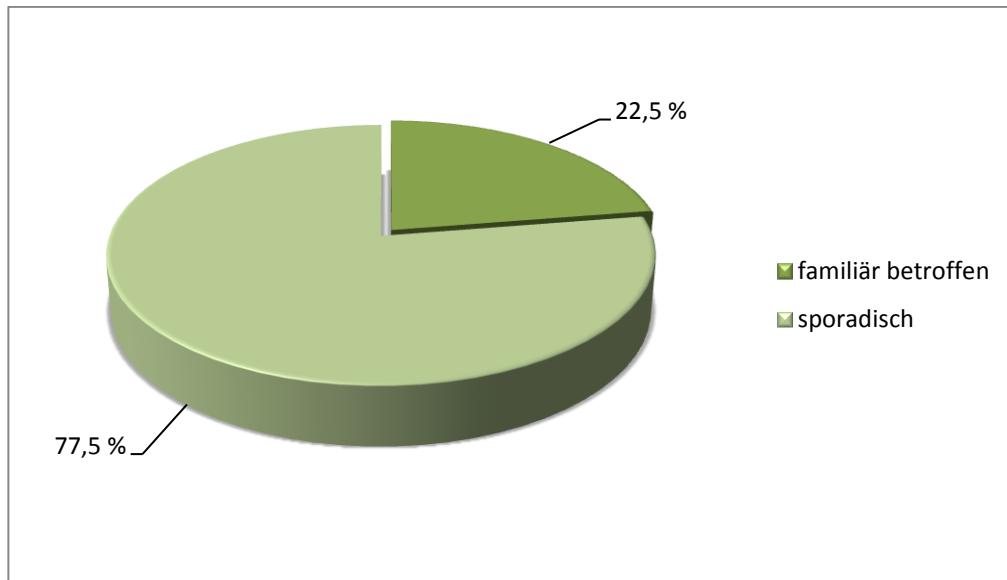


Abb. 2: Anteil hereditärer Prostatakarzinome

Das Risiko der Erkrankung bei familiären Vorkommen ist umso höher, je mehr Prostatakarzinomfälle in der Familie zu finden sind. (Abb.3 und Tab.1)

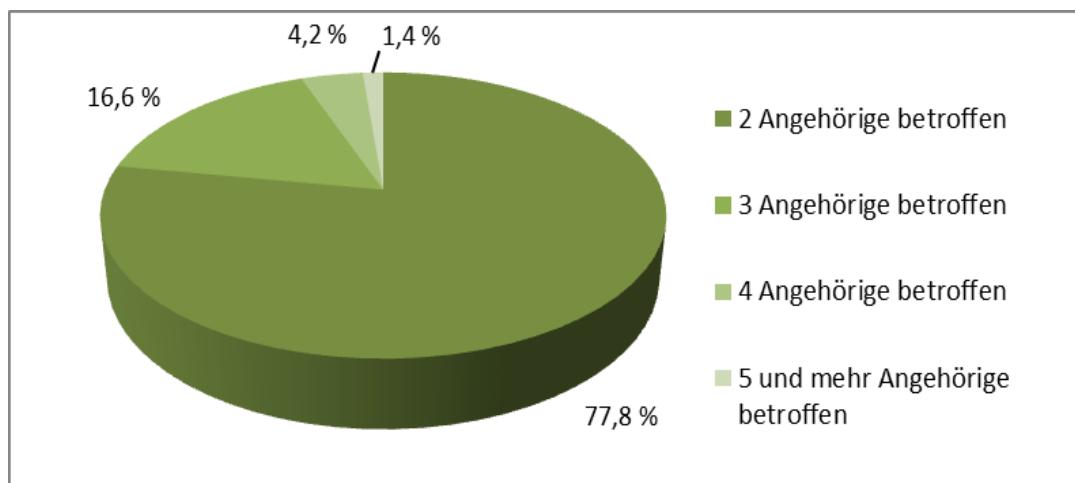


Abb. 3: Risikoentwicklung bei familiärer Häufung [27]

Anzahl der direkten Angehörigen mit PCA	Odds Ratio
1	2.2
2	4.9
3	10.9

Tabelle 1: Odds Ratio in Abhängigkeit der Anzahl der betroffenen Verwandten

Insgesamt kann festgestellt werden, dass bei familiärer Häufung das Erkrankungsalter ca. 10 Jahre vor dem allgemeinen Erkrankungsgipfel liegt.

Dementsprechend wird den Betroffenen in den aktuell vorliegenden S3-Leitlinien empfohlen, mit der Früherkennungsuntersuchung ab dem 40. Lebensjahr zu beginnen.

Weitere Risikofaktoren

Über die sowohl globalen als auch regionalen Gefälle in der Inzidenz des Prostatakarzinoms wurde bereits oben gesprochen. So existieren global betrachtet ein signifikantes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raumes sowie ein Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas. Regionen mit traditionell hohem Anteil an pflanzlichen Nahrungsmitteln (Mittelmeirländer) haben eine geringere Prävalenz als nordeuropäische Regionen mit hohem Fleischanteil in der Ernährung und durchschnittlich höherem BMI [28-30].

Es scheint gewisse protektive Ernährungsfaktoren zu geben. So können zum Beispiel der Verzehr von Lycopinen (Tomatenprodukte) [31, 32], sowie hohe Vitamin-D- und E- Serumspiegel das Risiko senken [32]. Ebenso wird die protektive Wirkung von Phytoöstrogenen (Soja) in Metaanalysen aufgezeigt [32].

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass Afro-Amerikaner ca. 30-mal häufiger als Japaner erkranken. Hier müssen unabhängig vom gesellschaftlichen Entwicklungsstand genetische Aspekte zu Grunde liegen [33].

Neben anderen, ebenfalls noch nicht sicher geklärten äußeren Einflüssen, wie Konsum von Alkohol, Nikotin, Milch und Kalzium, stehen auch Entzündungen und

Infektionen der Genitalorgane sowie Veränderungen nach Vasektomie zur Diskussion [34-36].

In einer Metaanalyse von Dennis et al. zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Auftreten von PCA einerseits und sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) andererseits. Ebenso wurden erhöhte Titer humaner Papillomavirus-Antikörper bei Patienten mit PCA beschrieben [35, 37, 38].

1.4. Pathologie des Prostatakarzinoms

Adenokarzinome, die in Form von azinären, mucinösen und duktalen Karzinomen auftreten, stellen mit 95% den größten Anteil der Prostamatamalignome. Die verbleibenden 5% verteilen sich auf Urothel- und Plattenepithelkarzinome, Transitionalzellkarzinome, neuroendokrine Tumoren, kleinzelige anaplastische Karzinome, Sarkome sowie nicht näher klassifizierbare Karzinome [39].

Die in Deutschland gebräuchliche Klassifikation (WHO, Differenzierungsgrade nach UICC) folgt den Kriterien von Dohm, basierend auf den Vorschlägen von Mostofi und Price aus dem Jahre 1973 [40].

Grading des Prostatakarzinoms nach WHO

A.	Drüsige Differenzierung G1: Einfache (kleine oder große) Drüsen, z.T. mit papillären Strukturen G2: Verschmolzene Drüsen und kribiforme Muster G3-4: Nur wenig oder abortive Drüsenbildung; fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor.
B.	Kernanaplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen) G1: Gering G2: Mäßig G3: Stark
C.	Gesamtbeurteilung: Einordnung in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z.B. Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernanaplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

Tabelle 2: Gradiingsystem nach WHO

Sie wird parallel zur -vor allem in Nordamerika genutzten- Einteilung nach Gleason (1960) verwendet.

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	<ul style="list-style-type: none"> a) unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze b) papilläre oder kribiforme Strukturen, z. T. in großen gangähnlichen Bildungen
4	<ul style="list-style-type: none"> a) große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzungen („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich hellzelligen Adenokarzinomen der Niere
5	<ul style="list-style-type: none"> a) scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribiformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich) b) unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist

Beurteilung erfolgt durch Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score)

Berechnung der Gesamtpunktzahl

- (1) Einheitlich strukturierte Tumoren: vergebene Punkte nach obiger Tabelle x2
- (2) unterschiedlich strukturierte Tumoren: Punkte für überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) + Punkte für Anteil, der zweitgrößten Komponente bildet (sog. sekundäres Grading); wenn bei Stanzbiopsien mehr als zwei unterschiedliche Anteile vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Anteil benutzt.

Die Gesamtpunktzahl (Score) kann zwischen 2 und 10 liegen. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7

Tabelle 3: Gradiingsystem nach Gleason

In durch Biopsie oder nach TUR- P gewonnenen Gewebeproben können prognosekorrelierte Eigenschaften ermittelt werden. Diese sind:

- Prozentualer Anteil des befallenen Gewebes
- Invasionsgrad von Lymph- und Blutgefäßen
- Perineuralscheideninvasion [41].

Man unterscheidet nach histopathologischen Kriterien das hoch differenzierte Adenokarzinom, das niedrig differenzierte Adenokarzinom, das kribiforme Karzinom, sowie das anaplastische Karzinom.

Zu den eindeutig als Präkanzerosen angesehenen, histologischen Veränderungen des Prostatagewebes zählen die (hochgradige) prostatiche intraepitheliale Neoplasie – high Grade PIN (III) und die atypische adenomatöse Hyperplasie AAH (auch ASAP) [42-45].

Der größte Anteil (ca. 75%) der Prostatakarzinome ist im dorsalen Anteil der peripheren Zone lokalisiert. Die Übergangszone, die den hauptsächlichen Entstehungsort der BPH darstellt, ist in ca. 20 % von der malignen Transformation betroffen [46]. Lediglich 5% aller Prostatakarzinome entstehen in der zentralen Zone in unmittelbarer Nähe der Ductus ejaculatorii [46].

Da es sich vornehmlich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt, ist nahezu immer eine synchrone, benigne adenomatöse Hyperplasie der periurethralen Drüsen nachweisbar. Ein onkogenetischer Zusammenhang zwischen beiden Veränderungen besteht nicht [47].

Nach klinischen Gesichtspunkten unterscheidet man das manifeste, das inzidentelle und das okkulte PCA. Das manifeste Karzinom ist ein durch digital-rektale Untersuchung (DRU) oder PSA-Erhöhung entdecktes Karzinom, das durch eine Aspirations- oder Stanzbiopsie bestätigt wurde. Das inzidentelle Karzinom ist klinisch unerkannt und wird zufällig durch den Pathologen im transurethralen Resektions- oder Ektomiepräparat nach operativer Therapie einer Prostatahyperplasie nachgewiesen. Das okkulte Karzinom wird erst durch die Obduktion nachgewiesen.

1.5. Früherkennung und Biopsie des Prostatakarzinoms

Auf Grund des zumeist asymptomatischen Verlaufs der Erkrankung und der hohen Inzidenz haben sich in der Praxis sog. Früherkennungs-, bzw. Screeningprogramme durchgesetzt.

Ein wesentlicher Punkt hierbei ist, dass eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms nur im organbegrenzten Stadium möglich ist [48]. Durch diese Früherkennungsprogramme werden jedoch auch Karzinome entdeckt, die nie symptomatisch geworden wären. Dies führt also auch zu einer unnötigen Diagnostik und Übertherapie mit den daraus resultierenden Nebenwirkungen [48, 49] und hat in den letzten Jahren zu massiven Kontroversen geführt, auf die im Diskussionsteil eingegangen wird.

In der Früherkennung/Screening spielen die Bestimmung des PSA sowie die digital-rektale Untersuchung wesentliche Rollen. In den Leitlinien zum Prostatakarzinom heißt es hierzu, dass Männer, die mindestens 45 Jahre sind und eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennungsuntersuchung informiert werden sollten [50].

Falls Männer dieser relevanten Gruppe nach einer Aufklärung über Vor- und Nachteile eines Screenings sowie möglicher Konsequenzen weiterhin eine Früherkennung wünschen, so wird in der Regel die Bestimmung des PSA-Wertes angeboten. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.

Im Rahmen der Früherkennung wird die Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen:

- PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation, welcher unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren mindestens einmal kontrolliert wurde
- Suspekter Tastbefund
- Signifikanter PSA-Anstieg im Verlauf

Bevor es jedoch zu einer Prostatastanzbiopsie kommt, sollte der Patient über die möglichen Konsequenzen (aktive Therapie, Rebiopsie) sowie deren Nutzen und Risiken aufgeklärt werden.

Die Prostatastanzbiopsie wird zumeist unter sonographischer Kontrolle transrektal durchgeführt, wobei in diesem Rahmen palpatorisch suspekte Befunde separat

biopsiert werden. Hierbei werden in der Regel 12 Gewebezylinder entnommen. Eine Gewebeentnahme erfolgt immer unter antibiotischer Abschirmung. Häufig wird im Rahmen der Biopsie eine lokale Infiltrationsanästhesie eingesetzt, um das Schmerzempfinden zu reduzieren.

Eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten wird bei

- High-Grade-PIN (in mindestens 4 Proben)
- Atypical small Acinar Proliferation (ASAP)
- Suspektem PSA-Wert oder PSA-Verlauf

empfohlen.

1.6. Staging

Bei histologischem Nachweis eines Prostatakarzinomes erfolgt die Abschätzung der lokalen und systemischen Tumorausdehnung aufgrund folgender Stagingparameter:

- Klinisches Stadium, PSA Wert, histopathologisches Grading
- Lokale Ausdehnung anhand von DRU/TRUS/MRT/CT
- Skelettszintigraphie bei PSA Wert >10ng/ml, Gleason>8, cT3/4
- Operativer Standard zur N-Bestimmung: pelvine Staginglymphadenektomie.

1.7. Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist multimodal. Bei der Fülle der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen sind neben dem klinischen und histologischen Staging auch subjektive Patientenbedürfnisse, Lebenserwartung, Allgemeinzustand und Komorbidität in der Entscheidung über das Procedere zu beachten.

Das kumulative Risiko eines Mannes am PCA zu versterben liegt bei lediglich 3 % [51] Bevor also eine Therapieentscheidung fällt, muss ermittelt werden, wie hoch das individuelle Risiko ist, an dem Tumor zu versterben.

Auf der Grundlage von PSA-Spiegel, Gleason-Score der Biopsie und klinischem T-Stadium (AJCC 2002), erfolgt die Einteilung in Risikogruppen.

In den aktuellen Leitlinien der AUA wird folgendes Schema der Risikostratifizierung empfohlen.

- Low Risk:** PSA kleiner oder gleich 10 ng/ml, Gleason-Score 6 oder weniger, T1c oder T2a
- Intermediate Risk:** PSA grösser 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder T2b
- High Risk:** PSA größer 20 ng/ml oder Gleason score 8-10 oder T2c
[52-56]

1.7.1. Lokoregionär begrenzte Tumoren

Active Surveillance

Patienten der Low-Risk Gruppe haben eine geringe Progressionsrate innerhalb der ersten 10-15 Jahre nach Diagnosestellung [57].

Die Überwachung erfolgt durch regelmäßige körperliche Untersuchung, Bestimmung des PSA Spiegels und Wiederholungsbiopsie.

Bei Patienten mit geringem Risiko einer Tumorprogression kann der bewusste, aber kontrollierte Verzicht auf eine definitive Therapie die gute Lebensqualität erhalten. Mögliche Komplikationen der hormonellen, chirurgischen oder Strahlentherapie werden vermieden.

Bei Patienten dieser Gruppe mit hoher Lebenserwartung, kann der Zeitpunkt der definitiven Therapie hinausgezögert werden [58].

Definitive Therapie

Bei lokoregionär begrenzter Erkrankung, hohem Progressionsrisiko und langer Lebenserwartung sollte eine definitive Therapie mit kurativem Ziel angestrebt werden.

Zum Erreichen dieses Ziels stehen im Wesentlichen 2 Methoden zur Verfügung:

Die radikale Prostatovesikulektomie über verschiedene Zugangswege und Zugangsarten (offen chirurgisch, endoskopisch, roboterassistiert) und die Strahlentherapie.

In der low und intermediate Risk-Gruppe sind umfangreichen Veröffentlichungen zufolge keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten nachweisbar.

In der High-Risk Gruppe sind die Rezidivraten nach jedweder Therapieform hoch [59-62].

Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesiculektomie wird in Form der radikalen retropubischen, perinealen, und selten retrococcygealen Prostatovesiculektomie mit PLA oder in Form der endoskopisch extraperitonealen (EERPE) oder transperitonealen (ERPE) Prostatovesiculektomie mit PLA durchgeführt. In den letzten Jahren ist die roboter-assistierte Prostatektomie in den Fokus gerückt und hat die endoskopischen Verfahren in den Hintergrund gerückt.

Indikationsstellung zur radikalen Prostatektomie:

Indikationen:

- Histologisch gesichertes Prostatakarzinom
- Lebenserwartung 10 Jahre oder länger
- Klinisch lokal begrenztes Tumorstadium pT1a –T3
- Patientenwunsch

Kontraindikationen:

- Nachweis von Fernmetastasen
- Nachweis von Lymphknotenmetastasen (relative KI)
- Lebenserwartung aufgrund von Alter und Komorbidität < 10 Jahre

Tabelle 4: Indikationen und Kontraindikationen zur radikalen Prostatektomie

Unter Berücksichtigung und Evaluation nachfolgend genannter Kriterien kann erektionsprotektiv durch Schonung des neurovaskulären lateralen Gefäßbündels vorgegangen werden:

- präoperative Sexualfunktion
- Lebensalter und evtl. Komorbidität
- Organbegrenzung und Lokalisation des Tumors
- histopathologisches Grading.

Patienten für eine nerverhaltende Prostatektomie sollten einen PSA Wert unter 10, weniger als 3 von 12 positiven Biopsien und einen Gleason-Grad von 4 oder weniger aufweisen [59, 63, 64].

Präoperative Staginguntersuchungen

• <u>Standard:</u>
• PSA (gesamt oder komplexiert)
• DRU
• TRUS
• Vollständige körperliche Untersuchung
• PSA > 10: zusätzlich Skelettszintigraphie
• PSA > 20: zusätzlich CT Abdomen und Becken
• Röntgen-Thorax: nur bei kardiopulmonalen Komorbiditäten
• MRT Becken: optional bei klinischem (DRU oder TRUS) Verdacht auf lokal fortgeschrittenes PCA

Tabelle 5: Stagingmaßnahmen vor radikaler Prostatektomie [50]

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird in Form der LDR-Brachytherapie (LDR-BT), der kombinierten HDR-Brachytherapie + externen Radiotherapie (HDR-BT + EBRT) und der alleinigen externen Radiotherapie mittels Linearbeschleuniger (EBRT) durchgeführt [65].

Des Weiteren ist es in strahlentherapeutischen Einrichtungen üblich, eine neoadjuvante Androgenentzugstherapie in Form der Kurzzeit-Androgendeprivationstherapie (KADH) oder der Langzeit-Androgendeprivationstherapie durchzuführen [66, 67].

Eine randomisierte Phase-III-Studie der EORTC mit 415 eingeschlossenen Patienten der Jahre 1987-1995 konnte einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit neoadjuvanter Androgendeprivation nachweisen [66].

Alternative Verfahren

Beim HIFU (high-intensity focused ultrasound) werden Ultraschallwellen auf mehrere kleinste Brennpunkte in der Prostata fokussiert. Die dort entstehende Wärmeenergie mit Temperaturen von bis zu 90°C führt zur Zerstörung der zuvor detektierten Tumorareale. Derzeit wird diese Behandlungsform bei Patienten mit Low-risk-Prostata-Karzinomen (Gleason 6) angewendet, um eine bestehende Behandlungslücke zwischen Active-Surveillance und gängiger Standardtherapien zu schließen. Die rezidivfreie 4-Jahres-Überlebensrate nach HIFU ist aktuell mit der der Standardtherapien vergleichbar, bei optimalem Erhalt der Kontinenz und Potenz [68].

1.7.2. Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom

Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms ist das Therapieziel eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Hierbei ist sowohl die Kontrolle des Primärtumors, der Metastasierung, sowie eine adäquate Schmerztherapie und Beherrschung paraneoplastischer Erscheinungen (Tumoranämie) von Bedeutung.

Seit mehr als 60 Jahren ist die ausgesprochen hohe Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms bekannt [66, 69]. Bis zur Mitte der 80-er Jahre des letzten Jahrhunderts waren die therapeutischen Ansätze beim metastasierten Prostatakarzinom die operative Androgenabsenkung durch subkapsuläre Orchidektomie nach Riba, die einer Kastration gleichwertig ist und die gegengeschlechtliche Hormonbehandlung durch hochdosierte Gabe von Östrogenen.

Im Jahre 1979 gelang erstmals die Absenkung des Andogenspiegels durch Anwendung eines LH-RH-Analogons auf Kastrationsniveau. Nach Zulassung der

ersten LH-RH Analoga etablierte sich diese Therapie als Standard beim hormonabhängigen metastasierten Prostatakarzinom [70-73].

Im Zuge der Zulassung von Antiandrogenen (steroidaler und nichtsteroidaler Art) wurde es möglich auch die adrenal produzierten Androgene (als komplett Androgenblockade) zu eliminieren [70-73].

1.7.3. Hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom (HRPCA)

Für Patienten mit progressiver Erkrankung nach Androgendeprivation stehen verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung.

Ein Fortschreiten der Erkrankung ist bewiesen, sobald 3 konsekutive Anstiege des PSA mit zwei 50%-igen Erhöhungen über dem Nadir, im Abstand von 2 Wochen ermittelt werden.

Zur Differenzierung eines hormonrefraktären Stadiums von einem androgenunabhängigen, aber noch hormonsensiblen PCA sollten zunächst die Antiandrogene für eine Dauer von mindestens 4 Wochen abgesetzt werden. Kommt es auch nach sekundärer Hormonmanipulation (Hinzunahme weiterer Antiandrogene, östogener Wirkstoffe, Corticosteroide oder Adrenolytika) nicht zur Unterbrechung des PSA-Anstieges ist die Indikation zur nichthormonalen (zytotoxischen) Therapie gegeben [74].

Auch bei hormonrefraktären Patienten sollten die Kastrationsniveaus für Testosteron aufrechterhalten werden [74].

Nachdem bis etwa zur Jahrtausendwende nur wenige Substanzen mit geringer Wirksamkeit zur Verfügung standen, steht mit der Etablierung der Taxane, Anthrazykline und Bisphosphonate eine Reihe signifikant wirksamer Therapeutika zur Verfügung. Auf der Grundlage prospektiver randomisierter Phase III Studien stellt Docetaxel in Kombination mit Prednison beim HRPCA ein signifikant wirksames Therapieschema dar. Im Vergleich mit Mitoxantron kommt es zu einem Überlebensvorteil von 3 Monaten und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität [75-77].

Das Arsenal der therapeutischen Möglichkeiten hat sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. Für Patienten mit progredienter Erkrankung nach Docetaxel

stehen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und den Erkrankungsparametern folgende Substanzen in der Zweitlinientherapie zur Verfügung [51, 75, 77, 78]:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Cabazitaxel
- Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Kombination der o.g. Präparate mit Bisphosphonaten oder Denosumab.

1.8. Rationale

Die im Rahmen der weiteren Diagnostik notwendige Prostatabiopsie stellt den weitaus invasivsten Part in der diagnostischen Kette dar. Es existieren relativ wenige Daten über den Effekt einer Prostatabiopsie auf einen in anderen Aspekten im Wesentlichen gesunden Patienten.

Einer der wesentlichen Kriterien für die Anwendbarkeit eines Screeningsverfahrens ist dessen Akzeptanz in der jeweiligen Population. Währenddessen dies für den PSA-Test weitreichend untersucht wurde, existieren auch hier nur wenige Daten zur Prostatabiopsie in diesem Kontext.

Im Rahmen einer entsprechenden externen bzw. internen Qualitätssicherung mit Ringversuchen u.ä. müssen Laboreinrichtungen die Qualität ihrer PSA-Bestimmung nachweisen. Ebenso wird die Interpretation eines PSA-Wertes und die eventuell im Anschluss notwendigen diagnostischen Algorithmen in Leitlinien (S3) beschrieben [50]. Definitive Standards zur Durchführung einer Biopsie mit Beschreibung eines Analgesieverfahrens und der Anzahl der Biopsien existieren ebenso wenig wie Tools der externen Qualitätssicherung.

Seit nunmehr zwei Jahrzehnten werden ultraschallgestützte Prostatabiopsien durchgeführt, zu Beginn dieser Periode sogar ohne eine entsprechende Analgesie [79]. Das Verfahren hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt, jedoch mit dem Fokus die Detektionsrate für das Prostatakarzinom zu erhöhen (Anzahl der entnommenen Zylinder, Lokalisation der Entnahme, etc. [80]. Über die letzten Jahre hat sich der Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikagabe und die Applikation eines rektal applizierten Lidocaingels bzw. die periprostatische

Infiltrationsanästhesie durchgesetzt, dies jedoch mit einer breiten Varianz im Einsatz und den Ergebnissen [81-83].

Die transrektale, ultraschallgestützte Prostatastanzbiopsie (TRUS-Biopsie) geht mit einer nicht zu unterschätzenden Morbidität einher. Hauptsächlich zu nennen sind hierbei die Sepsis, Schmerzen, Blutungen, gelegentlich wird sogar über tödliche Ausgänge berichtet. Eine valide Beurteilung der Morbidität aus der Literatur ist nur schwer möglich und schwankt erheblich. Die hierbei übliche Klassifikation in „major“ und „minor“ Effekte ist inkonsistent und wird in Publikationen unterschiedlich verwendet.

Ebenso ist die Akzeptanz einer oftmals notwendigen Rebiopsie nicht ausreichend untersucht. Faktoren, welche das Verhalten der Patienten in Bezug auf eine Rebiopsie bestimmen, sind bisher wenig untersucht, aber umso wichtiger, da etwa zwei Drittel der Patienten im weiteren Verlauf eine erneute Biopsie benötigen [84].

2. Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sämtliche Komplikationen und Nebenwirkungen sowie patientenspezifische Faktoren wie Alter, Gewicht, Komorbiditäten im Zusammenhang einer Prostatastanzbiopsie zu erfassen, zu messen und vergleichen. Kompliziert verlaufende Biopsien wurden analysiert und mögliche Risikofaktoren und Ursachen erörtert.

Darüber hinaus wurde die Patientenakzeptanz nach der Biopsie, die unter Lokalanästhesie oder Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, untersucht und deren Einfluss auf eine eventuell notwendige zweite Prostatastanzbiopsie ermittelt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine offene, prospektive, nicht randomisierte, nicht placebokontrollierte Kohortenstudie. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor und ist im Anhang dieser Dissertation zu finden. Angelehnt an die S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms wurden Männer eingeschlossen, bei denen die Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie bestand:

- Kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation
- Karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung
- Auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität)

Die Prostatabiopsien erfolgten ambulant (12-fach-Biopsie) oder stationär (24-fach-Biopsie) durch einen erfahrenen Urologen des AMEOS-Klinikums Haldensleben. Kerndaten zum Patienten und der Biopsie wurden auf einem Stammbrett (siehe Anlage) erfasst. Der Eingriff erfolgte in Steinschnittlage als ultraschallgestützte Stanzbiopsie mit separater Zuordnung der Stanzzylinder. Bei Nachweis eines karzinomsuspekten Areals erfolgte desweiteren eine gezielte Probenentnahme aus diesem Bereich.

War eine differenzierte Diagnostik geplant oder bestand der dringende Wunsch des Patienten, den Eingriff unter Vollnarkose durchzuführen, wurde eine 24-fach-Prostatastanzbiopsie favorisiert. Die Durchführung entsprach der oben beschriebenen Biopsie. Hierfür wurden dem Patienten unter Allgemeinanästhesie 24 Stanzzyylinder entnommen. Der postoperative stationäre Aufenthalt dauerte 1 bis 2 Nächte.

Im Vorfeld der Biopsie wurden Antikoagulantien wie Kumarine, ADP-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Brilique) und neue orale Antikoagulantien (Xarelto, Pradaxa) für etwa 10 Tage pausiert. Bei Notwendigkeit einer Kontinuität erfolgte nach Rücksprache mit dem Hausarzt eine Umstellung auf ein Heparin bzw. ein sogenanntes „Bridging“.

Jede Prostatabiopsie wurde nach entsprechender Aufklärung und nach einer prophylaktischen Antibiotikagabe, beginnend am Vortag, durchgeführt. In der Regel kam hier ein Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxacin) für 4 bis 6 Tage zum Einsatz. Innerhalb der Studie wurde ein Regimewechsel versucht. Gemäß der amerikanischen Leitlinie wurde hierzu statt eines Gyrasehemmers ein Aminoglycosid (Gentamicin) in Form einer perioperativen intravenösen Einmal-Gabe („single shot“) als Prophylaxe eingesetzt.

Im Anschluss an die Prostatabiopsie wurden die Patienten bis zu ersten Miktion überwacht und der Urin auf eine signifikante Hämaturie untersucht. Vor Entlassung bekamen die Patienten ein Informationsblatt zum Verhalten nach Prostatabiopsie ausgehändigt. Im Rahmen der Biopsie wurde jeder Patient eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Hierzu erhielten die Patienten ein entsprechendes Informationsblatt (siehe Anhang), auf dem sie ihr Einverständnis per Unterschrift bestätigten.

3.2 Erfassung der Studienergebnisse

3.2.1 Stammdaten

Im Rahmen der Biopsie wurden die Stammdaten des Patienten erfasst und im Stammbuch hinterlegt. Zu den Basisdaten zählten:

- Alter

- Körpergewicht, Körpergröße, BMI-Index
- PSA-Wert (in ng/ml)
- Prostatavolumen (in ml bzw. cm³)
- Medikamentenanamnese
- Gerinnungshemmende Medikamente in der Anamnese
- Begleiterkrankungen/Komorbiditäten (anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index, siehe Anlage)
- Stattgehabte Vor-Biopsien
- Primärvorstellung
- Histologisches Ergebnis
- Antibiotikum und dessen Einnahmedauer
- Anzahl der Stanzzylinder
- Digital-rektaler Untersuchungsbefund
- Familienanamnese
- Art der Anästhesie

3.2.2 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Erfassung der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe von Fragebögen (siehe Anlage) unmittelbar im Anschluss, 7 und 30 Tage nach Biopsie, wobei Fragen zur Schmerzsymptomatik unmittelbar nach Biopsie, nach 7 und nach 30 Tagen, alle weiteren Fragen 7 und 30 Tage nach Biopsie zu beantworten waren.

Die Fragen waren in Form einer Likert-ähnlichen Skala zu beantworten (keine-mild-moderat-schwerwiegend) und bezogen sich auf allgemeine Symptome (Blutungen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen u.a.), Miktionsbeschwerden, Störungen der Magen-Darm-Passage und sexuelle Störungen. Die Fragebögen basierten im Wesentlichen auf:

- dem Fragebogen der „International Continence Society“
- dem “International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire“

und dem

- “Los Angeles Prostate cancer Index questionnaire”

3.2.3. Patientenakzeptanz und Einstellung zu einer Re-Biopsie

Zur Erfassung der Akzeptanz und Einstellung zu einer eventuellen zweiten Biopsie wurden die Patienten unmittelbar im Anschluss, 7 und 30 Tage nach Biopsie befragt (siehe Fragebogen im Anhang):

- Wie schmerhaft empfanden Sie die Biopsie?
- Empfanden Sie die Biopsie als entwürdigend?
- Wie sehr empfanden Sie die Biopsie vor 1 Woche als körperlich beeinträchtigend?
- Würden sie sich, wenn es notwendig ist, zukünftig nochmals einer Biopsie unterziehen?
- Wie würden Sie einem Freund, der sich einer Biopsie unterziehen soll, diese beschreiben?

3.2.4. Datenaufbereitung

Biopsie-assoziierte Arztkontakte wurden auf dem Fragebogen 7 und 30 Tage nach Biopsie erfragt. Bei Unklarheiten über den Zusammenhang zwischen der Biopsie und dem Arztkontakt erfolgten ein Telefoninterview mit dem Patienten sowie eine Analyse der Patientenakte. Die Daten wurden aus den Fragenbögen bzw. den Krankenakten in eine Excel-Datenbank und anschließend in eine SPSS-Datenmatrix übertragen.

3.2.5. Umfang der Studiendaten

Die Studie umfasste 122 teilnehmende Patienten. Der Zeitraum betrug 26 Monate (November 2012 bis Dezember 2014).

3.2.6. Analyse der Studiendaten

Datenerhebung, Statistik und Textverarbeitung erfolgte unter Verwendung der Softwareprogramme Microsoft™ Word, Microsoft™ Excel, SPSS (Version 18.0, Sigma Corp.).

Stetige Merkmale wurden durch die Angabe des Mittelwertes beschrieben und in Histogrammen grafisch dargestellt. Statistische Zusammenhänge qualitativer Merkmale wurden durch Analysen von Kontingenztafeln realisiert und unter Verwendung des globalen Chi-Quadrat-Testes beurteilt. Als Signifikanzniveau für statistische Entscheidungen wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

„p“ gab dabei die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Nullhypothese (beide Faktoren korrelieren nicht miteinander) verworfen werden kann.

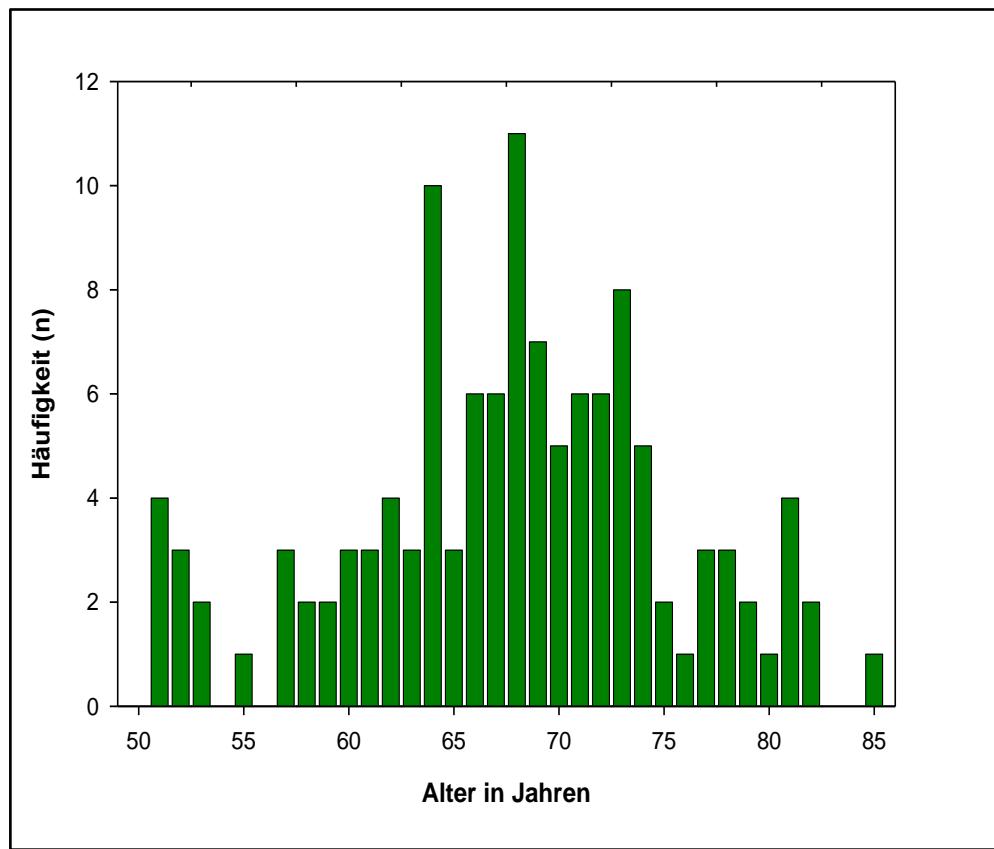
Da zum Teil multiple Tests am gleichen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, war eine entsprechende Alphafehler-Adjustierung mithilfe des Bonferroni-Testes nötig.

4. Ergebnisse

Sämtliche Rohdaten zu den hier aufgeführten Ergebnissen befinden sich im digitalen Anhang dieser Dissertation (CD).

4.1. Demographie

4.1.1. Altersverteilung



Grafik 1: Altersverteilung

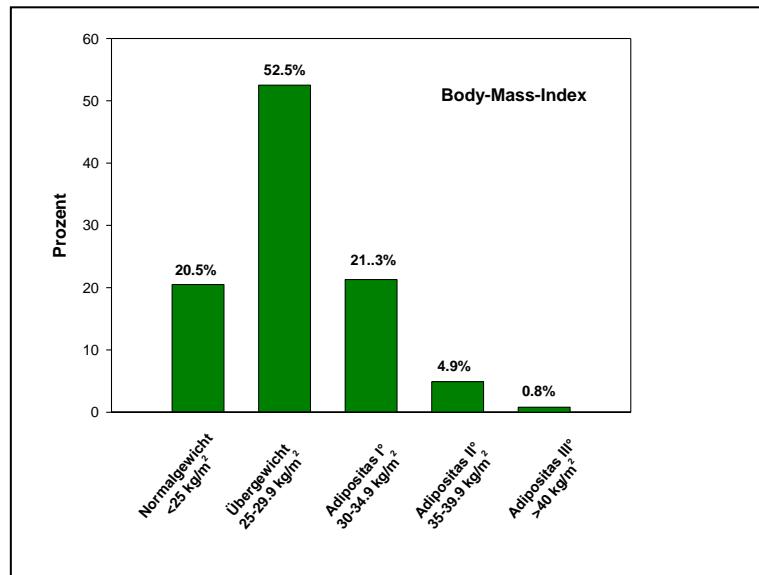
Das Durchschnittsalter der insgesamt 122 Patienten lag bei 67,7 Jahren. Die Patienten waren zwischen 51 und 85 Jahre alt.

Als entsprechende Trennung zwischen jüngerer und älterer Altersgruppe wurde demnach das vollendete 68. Lebensjahr verwendet. So entstanden annähernd gleichverteilte Gruppen: „<68 Jahre“ (45,1%) und „68 Jahre und älter“ (54,9 %).

4.1.2. Familienanamnese

93,4 % der Patienten hatten eine unauffällige Familienanamnese in Bezug auf ein Prostata-Karzinom. 6,6 % waren dahingehend auffällig.

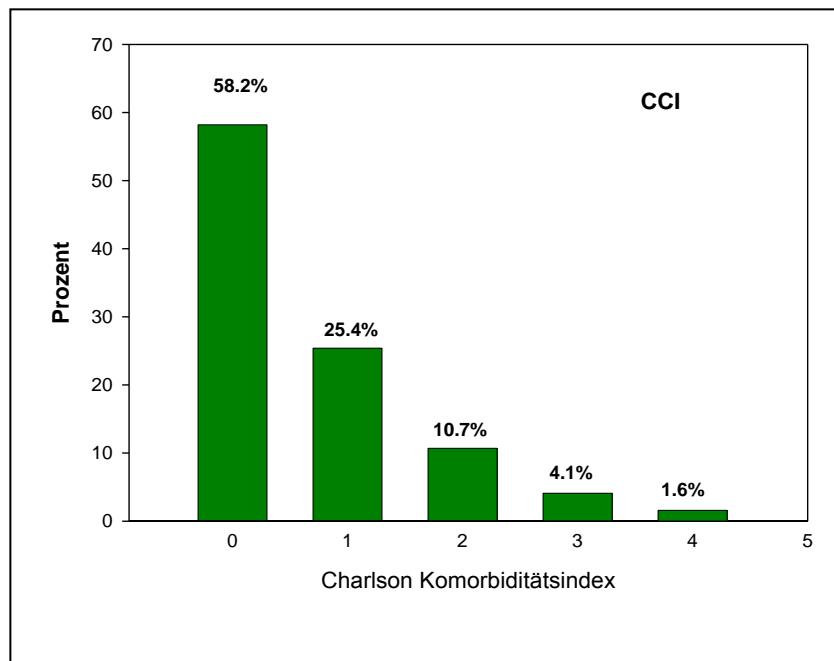
4.1.3. Body-Maß-Index



Grafik 2: Body-Maß-Index

Die Patienten hatten einen durchschnittlichen Body-Maß-Index von 28,3 kg/m². Die Werte lagen zwischen 21,5 und 44,9 kg/m². 4/5 der Patienten waren übergewichtig.

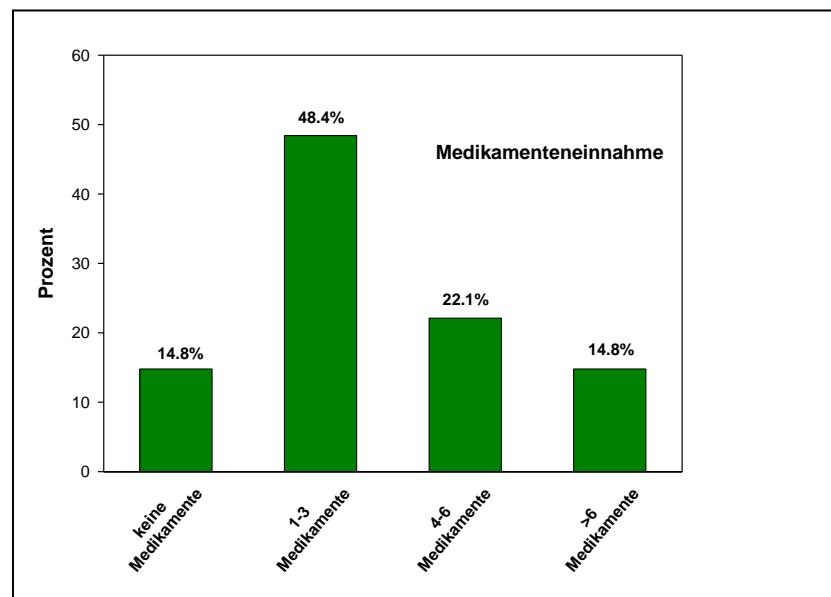
4.1.4. Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)



Grafik 3: Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)

Der durchschnittliche Charlson Komorbiditäts-Index (siehe Anlage) diente dazu, die Männer hinsichtlich bestimmter Begleiterkrankungen in verschiedene Risikogruppen einzuteilen. Die knappe Mehrheit hatte keine relevanten Vorerkrankungen.

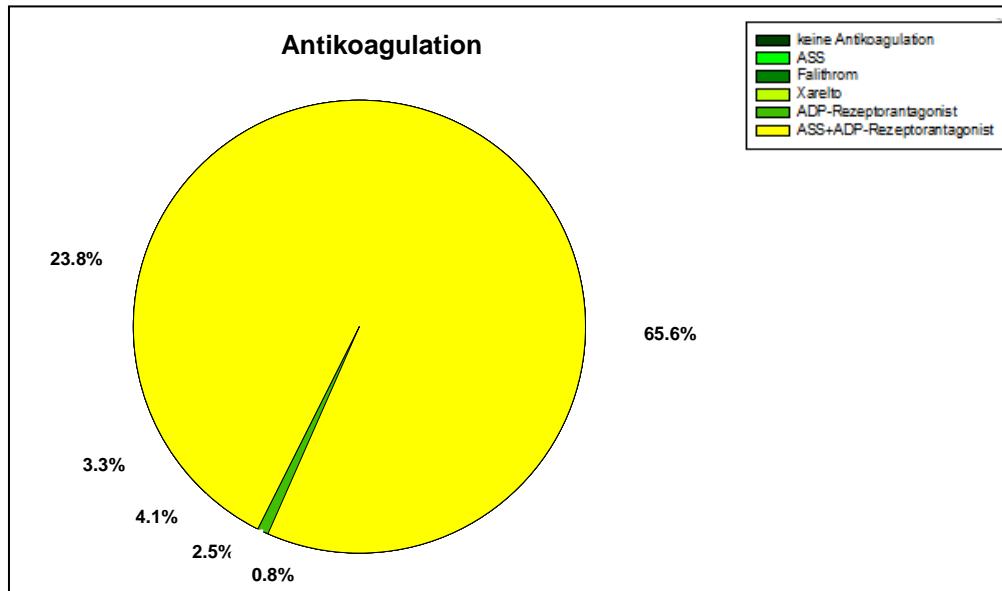
4.1.5. Medikamenteneinnahme



Grafik 4: Medikamenteneinnahme

Die Patienten nahmen in der Hälfte der Fälle etwa 1-3 Medikamente regelmäßig ein.

4.1.6. Gerinnungshemmende Medikamente



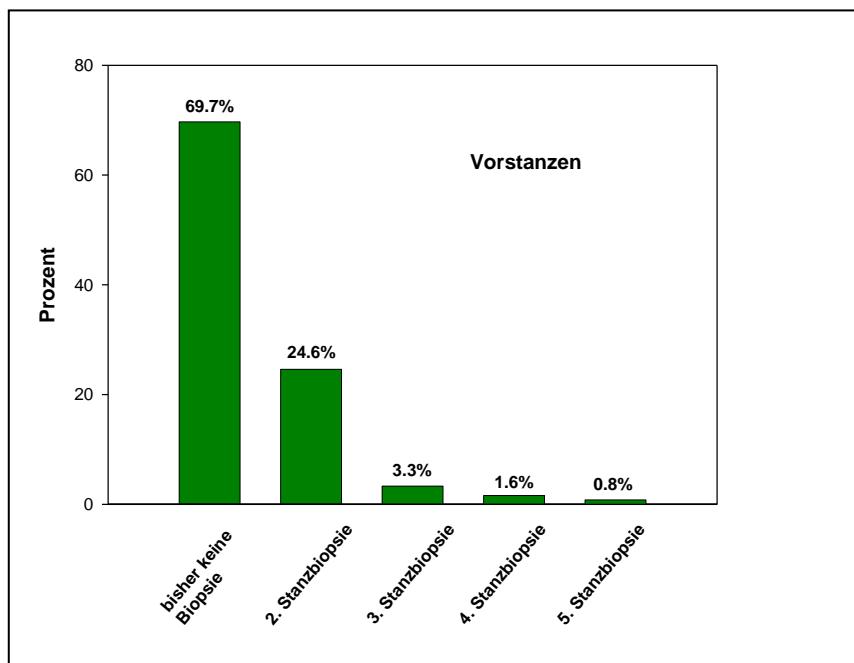
Grafik 5: Gerinnungshemmende Medikamente

34,4 % der Patienten nahmen gerinnungsaktive Medikamente ein. ASS wurde während der Prostatastanzbiopsie weitergegeben. Falithrom, Xarelto und andere gerinnungshemmende Substanzen wurden dagegen vorübergehend pausiert.

4.1.7. Primärvorstellung

77 % der Patienten wurden von ihrem Urologen zur Prostatastanzbiopsie überwiesen, 13,1 % direkt von ihrem Hausarzt. Bei 8,2 % erfolgte die Biopsie im stationären Verlauf, der wegen einer anderen Erkrankung erfolgte. Einige wenige (1,6%) stellten sich selbst vor.

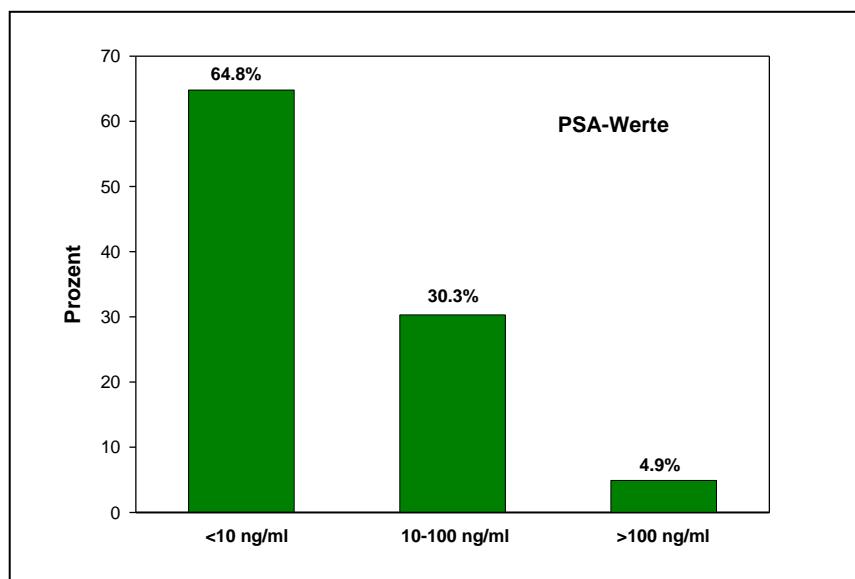
4.1.8. Vorstanzen



Grafik 6: Vorstanzen

Für die meisten Patienten war die in dieser Studie untersuchte Biopsie die erste. Die Minderheit musste sich dabei einer Re-Biopsie unterziehen.

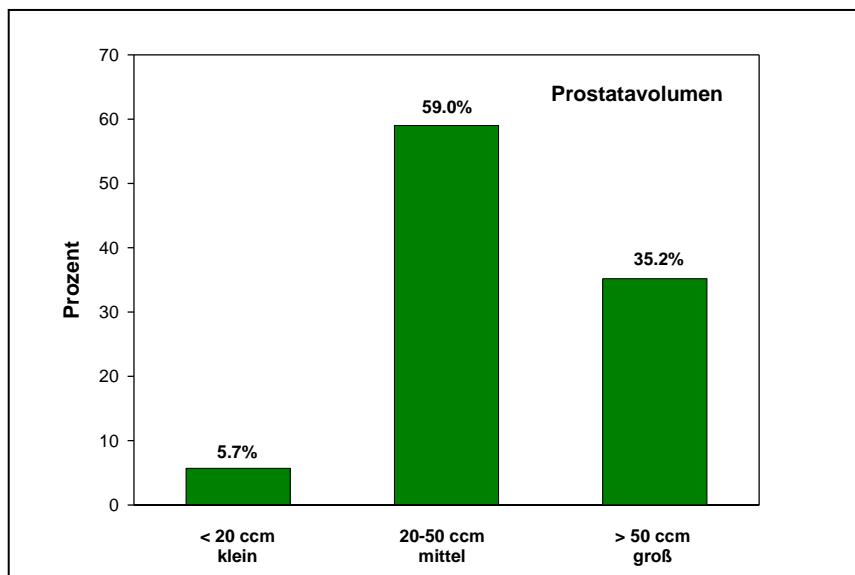
4.1.9. PSA-Werte



Grafik 7: PSA-Werte

Die PSA-Werte der Teilnehmer lagen zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie zwischen 1,26 und 3786 ng/ml.

4.1.10. Prostatavolumen



Grafik 8: Prostatavolumen

Das mittlere Prostata-Volumen lag bei 50 cm^3 . Die einzelnen Volumina lagen zwischen 15 und 155 cm^3 .

4.1.11. Digital-rektaler Tastbefund

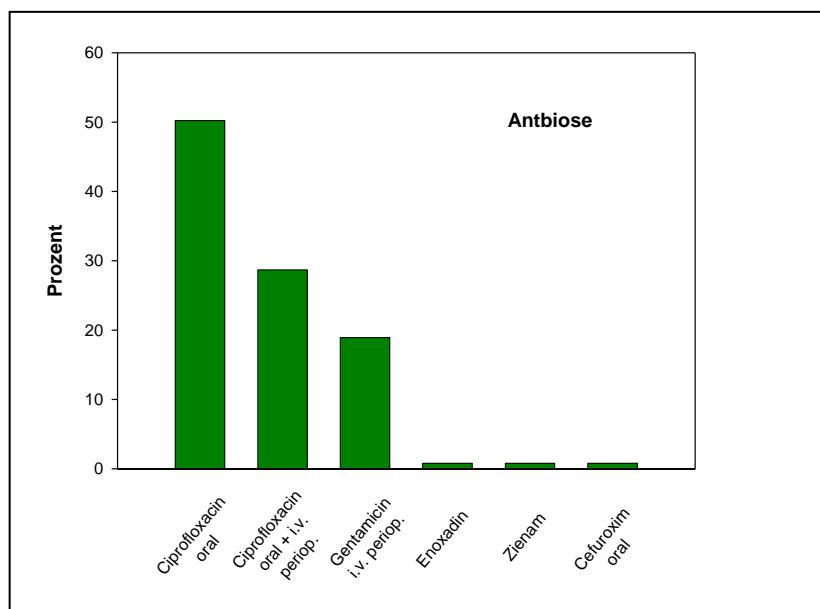
Der digital-rektale Tastbefund direkt vor der Prostatastanzbiopsie war zu 78 % unauffällig, zu 22 % suspekt.

4.1.12. Art der Anästhesie/Schmerzausschaltung

Es wurden zu 70 % 12-fach-Stanzbiopsien mit entsprechender Infiltrationsanästhesie und zu 30 % 24-fach-Stanzbiopsien in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

4.1.13. Antibiotikum

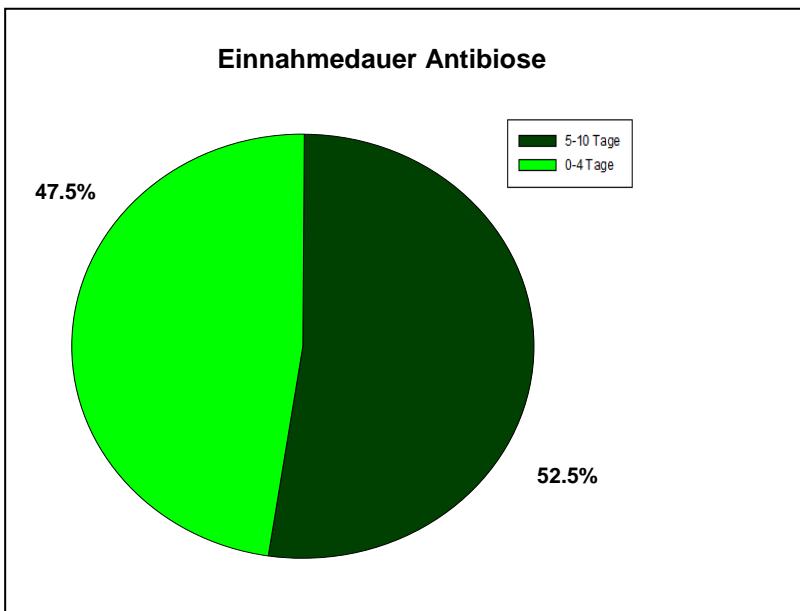
Alle Patienten erhielten während bzw. in den Tagen nach der Biopsie eine vorübergehende antibiotische Abschirmung zur Vermeidung Biopsie-assozierter Infektionen. Bei oraler Medikation wurde bereits am Vortag der Biopsie damit begonnen.



Grafik 9: Antibiotika

In den meisten Fällen (79 %) wurde Ciprofloxacin verwendet. Es wurde entweder oral oder in Kombination mit einer perioperativen Ciprofloxacin-Gabe verabreicht. 18,9 % der Patienten bekam Gentamicin als perioperative „single-shot“-Gabe.

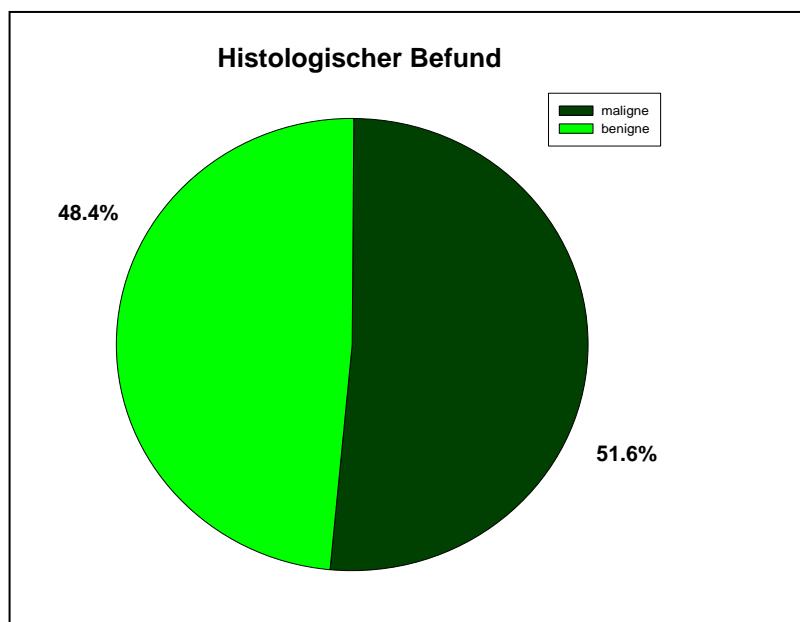
4.1.13. Einnahmedauer des Antibiotikums



Grafik 10: Einnahmedauer des Antibiotikums

Etwa die Hälfte der Patienten nahm ihr Antibiotikum nach der Stanzbiopsie noch bis zu 4 Tage lang ein. Gentamicin wurde generell nur am Tag der Biopsie gegeben. Die andere Hälfte der Teilnehmer nahm ihr Antibiotikum 5 bis 10 Tage ein.

4.1.14. Histologischer Befund



Grafik 11: Histologischer Befund

51,6 % der Stanzbiopsien ergaben keinen malignen histologischen Befund. In 48,4 % der Fälle konnte ein Prostata-Karzinom detektiert werden.

4.2. Rücklauf der Fragebögen

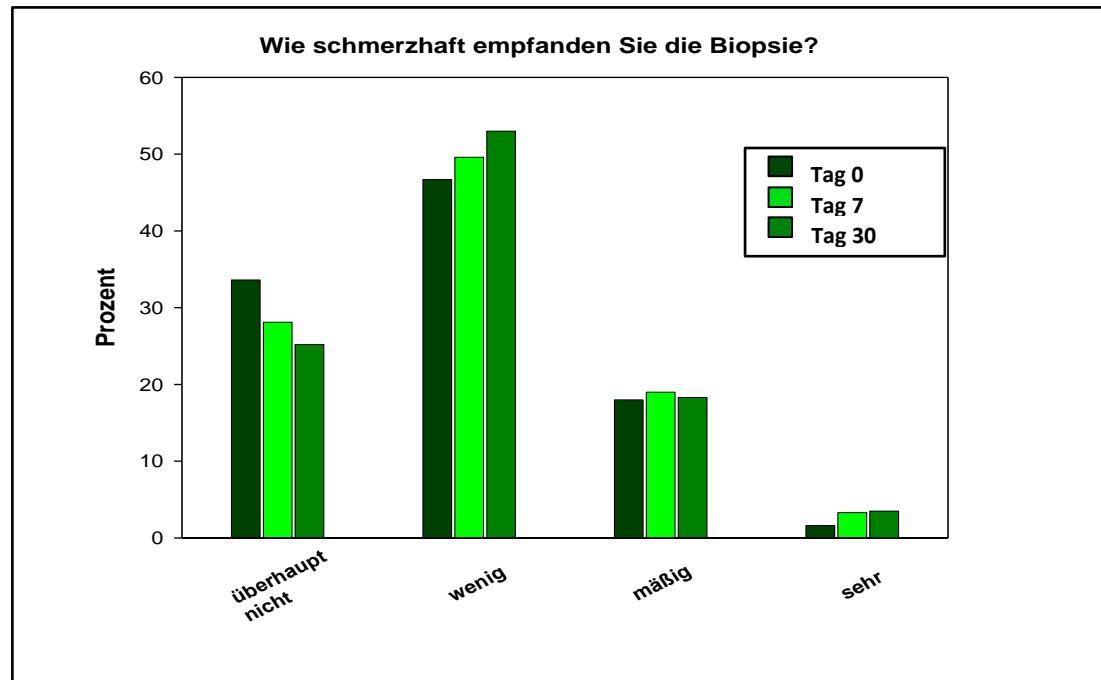
Es waren nach entsprechender Aufklärung 122 Patienten dazu bereit, an dieser Studie teilzunehmen. Alle 122 Patienten füllten den 1. Fragebogen (Tag 0) aus. 121 von 122 Patienten sendeten den Fragebogen Tag 7 ausgefüllt zurück (99,2 % Rücklauf). 115 von 122 Patienten schickten den ausgefüllten Fragebogen Tag 30 zurück (94,3 % Rücklauf).

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass nicht alle Fragebögen vollständig beantwortet wurden. Insbesondere der Fragenteil zum Sexualleben wurde häufig unbeantwortet gelassen, teilweise bis zu 17 % der Patienten füllten ihn nicht aus. Ebenso blieben auch Fragen zur Ejakulation und zum Wasserlassen (je bis 8,3 %) unbeantwortet.

4.3. Wahrnehmung der Biopsie

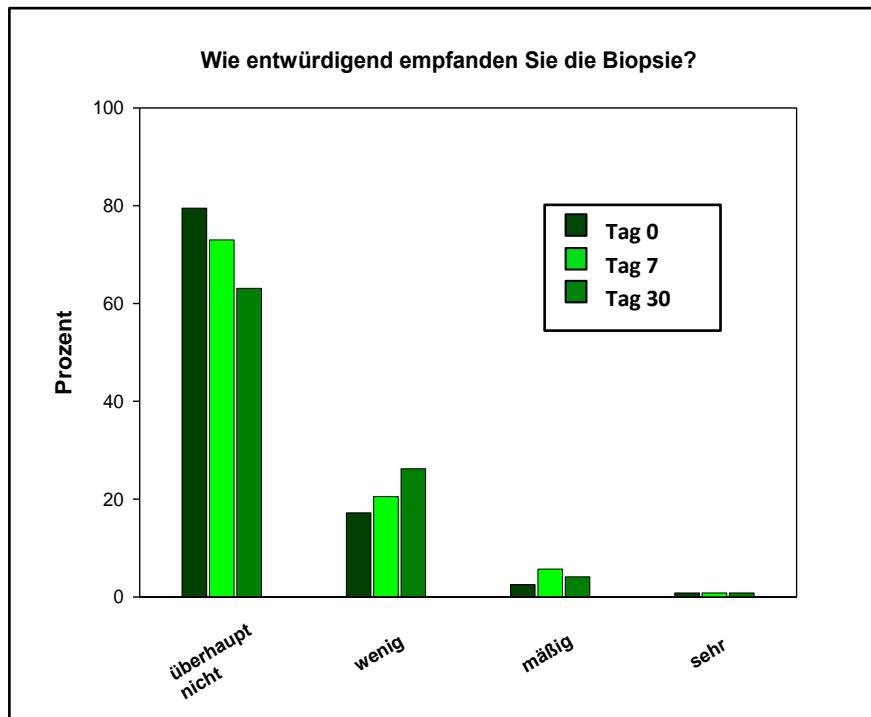
In allen drei Fragebögen wurde sich nach dem Schmerzempfinden, dem allgemeinen Ablauf sowie der Re-Biopsie-Bereitschaft der Männer erkundigt.

Frage 1:



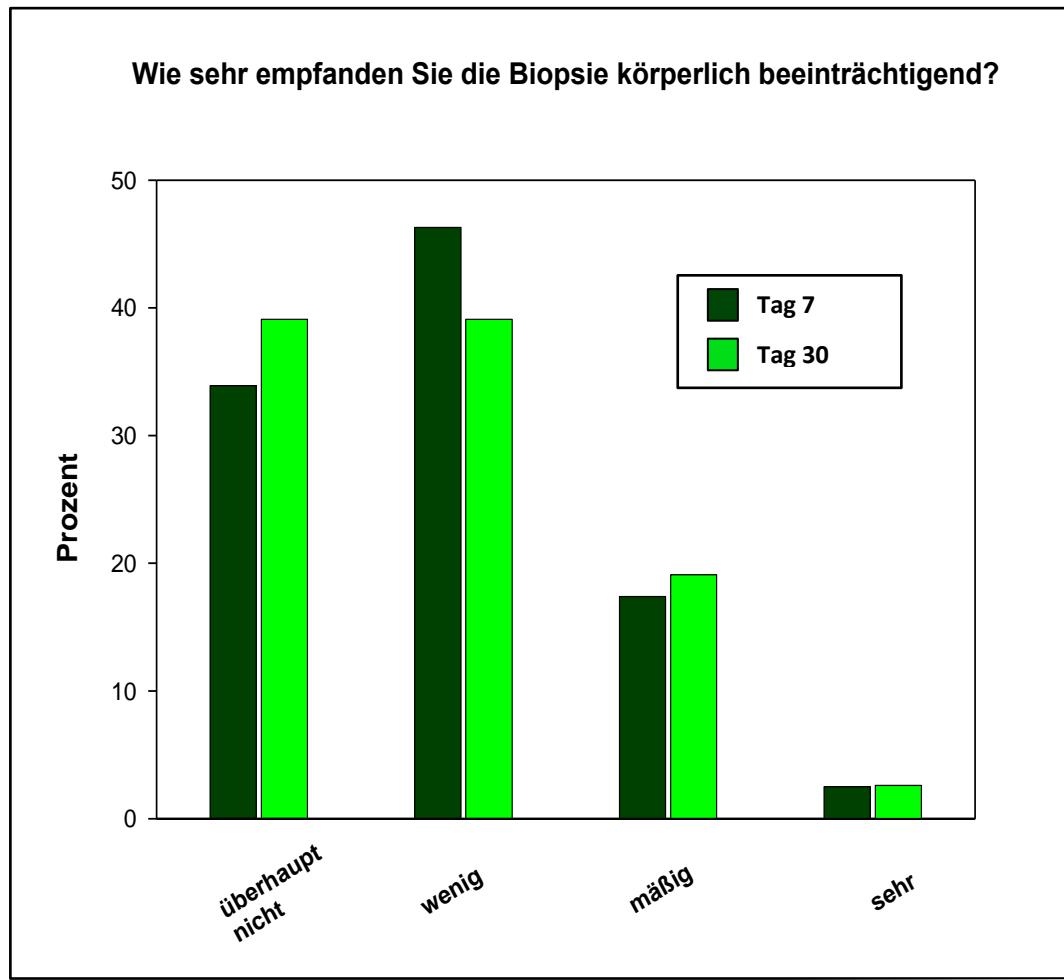
Grafik 12: Wie schmerhaft empfanden Sie die Biopsie?

Etwa die Hälfte der Männer beschrieben die Schmerzen als mäßig (46,7 % - 53 %). Insgesamt lässt sich allerdings erkennen, dass die empfundenen Schmerzen mit der Zeit als schwerwiegender eingestuft wurden. Auch der Anteil der Männer, die „sehr“ starke Schmerzen empfanden, stieg von 1,6 % auf 3,3 %.

Frage 2:**Grafik 13: Wie entwürdigend empfanden Sie die Biopsie?**

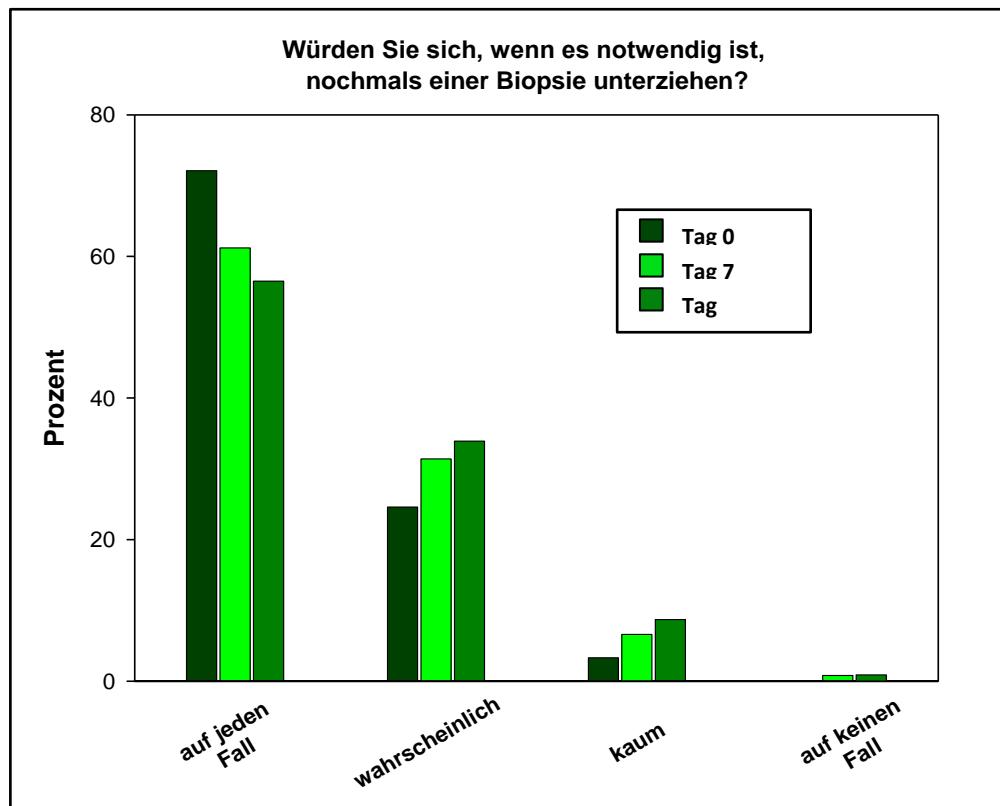
Die überwiegende Mehrheit der Patienten empfand die Biopsie als „überhaupt nicht“ oder nur „wenig“ entwürdigend. Jedoch ist auch hier mit fortlaufender Zeit ein negativeres Einschätzen der Biopsie der Männer erkennbar.

Frage 3:

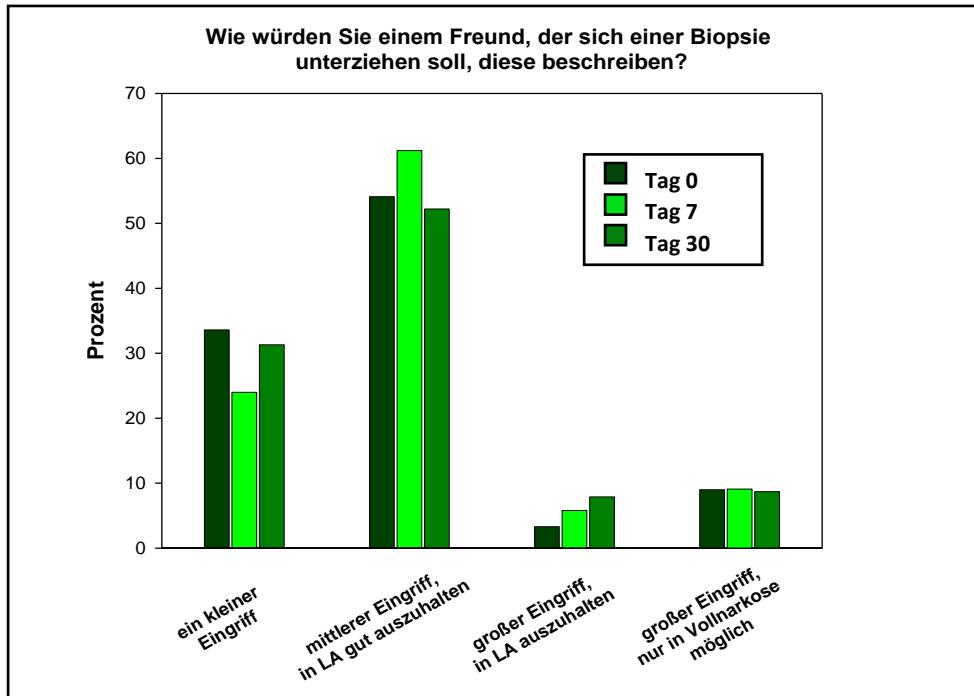


Grafik 14: Wie sehr empfanden Sie die Biopsie körperlich beeinträchtigend?

Etwa 80 % der Männer beurteilten die Biopsie als „überhaupt nicht“ oder nur „wenig“ beeinträchtigend.

Frage 4:**Grafik 15: Würden Sie sich, wenn es notwendig ist, nochmals einer Biopsie unterziehen?**

Bezüglich der Re-Biopsie-Bereitschaft lässt sich ein Negativtrend erkennen. Während direkt nach der Biopsie (Tag 0) noch 72,1 % „auf jeden Fall“ dazu bereit waren, so waren es an Tag 7 nach Biopsie nur noch 61,2 % bzw. an Tag 30 56,6 %. Während an Tag 0 kein Proband angab, eine Re-Biopsie gänzlich auszuschließen, war dies an Tag 7 und 30 bei jeweils einem Patienten (0,8 % bzw. 0,9 %) der Fall.

Frage 5:

Grafik 16: Wie würden Sie einem Freund, der sich einer Biopsie unterziehen soll, diese beschreiben?

Die Mehrheit der Männer bewertete die Biopsie als kleinen bis mittleren Eingriff, der in lokaler Betäubung gut auszuhalten war.

4.4. Allgemeine Symptome

Nach einem Zeitraum von 7 bzw. 30 Tagen nach der Prostatastanzbiopsie wurden die Patienten bezüglich aufgetretener Komplikationen befragt.

Die Auswertung der Fragen 1.-4. bzw. 8.-11. ergab dabei:

Symptom	7 Tage	30 Tage
1. Fieber	9,9 %	13 %
2. Übelkeit/Erbrechen	9,9 %	13 %
3. Schmerzen im Biopsiebereich	24,8 %	33,9 %
4. Schüttelfrost	8,3 %	13 %
8. Anderweitige Probleme	23,1 %	29,8 %
9. Hämaturie	62 %	66,7 %
10. Hämatochezie	28,1 %	30,4 %
11. Hämatospermie	27,3 %	40 %

Tabelle 6: Symptomangaben durch Patienten

Frage 5: Hatten Sie in der letzten Woche/im letzten Monat Arztkontakt auf Grund der Biopsie?

	Nach 7 Tagen		Nach 30 Tagen	
	n	Prozent	n	Prozent
Biopsie-assozierter Arztkontakt	16	13,2 %	18	15,7 %

Tabelle 7: Arztkontakte nach Biopsie

Insgesamt 18 von 122 Patienten (15,7%) hatten innerhalb der ersten 30 Tage nach Biopsie einen Biopsie-assoziierten Arztkontakt, zum Beispiel wegen Fieber, Blutungen oder anderen Komplikationen. Dabei hatten die meisten, 16 Patienten (13,2%), diesen Arztkontakt bereits in der ersten Woche nach Biopsie.

Die Behandlungen erfolgten ambulant bzw. stationär aus folgenden Gründen:

	Behandlungsgrund	Prozent	Prozent vom Gesamtkollektiv	Patienten
38,9 % Ambulant	Fieber	14,3 %	0,82 %	1
	Hämaturie	14,3 %	0,82 %	1
	Harnverhalt	14,3 %	0,82 %	1
	Harnwegsinfekt	42,9 %	2,46 %	3
	Hämaturie und Harnverhalt	14,3 %	0,82 %	1
61,1 % Stationär	Komplizierter Harnwegsinfekt	20 %	1,64 %	2
	Fieber	30 %	2,46 %	3
	Prostatitis	10 %	0,82 %	1
	Urosepsis	40 %	3,28 %	4

Tabelle 8: Ambulante und stationäre Behandlungen

Frage 6: Wurde Ihnen in der letzten Woche/im letzten Monat ein Schmerzmittel verschrieben?

	Nach 7 Tagen	Nach 30 Tagen
Schmerzmittel verschrieben bekommen	5 %	7 %

Tabelle 9: Analgetikagabe nach Biopsie

Während der ersten 7 Tage ließen sich 5 % der Patienten ein Schmerzmittel verschreiben. Nach 30 Tagen stieg dieser Anteil auf 7 %.

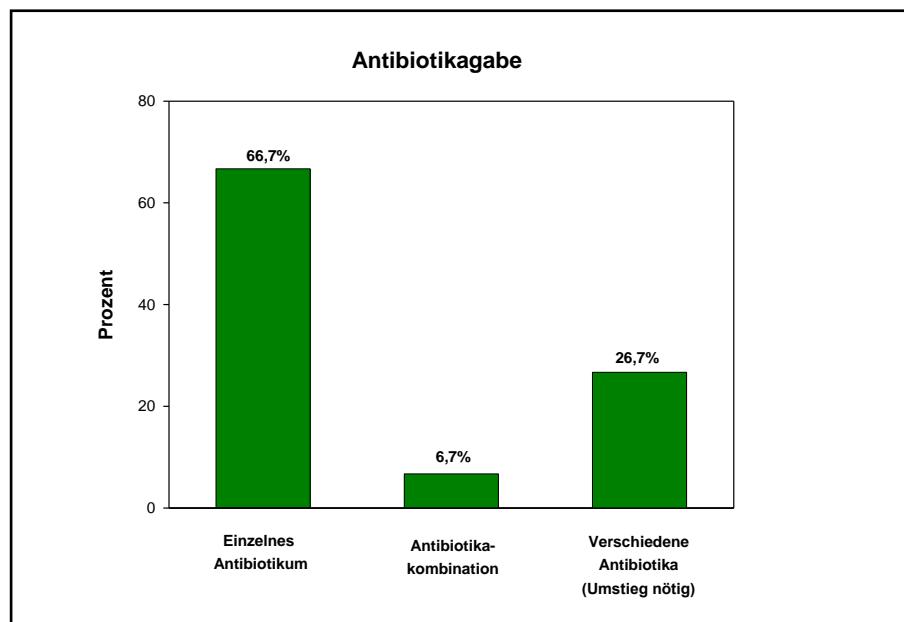
Diese Patienten erhielten zu 87,5 % nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). 12,5 % erhielten ein Opioid-Analgetikum (1 Patient).

Frage 7: Wurde Ihnen in der letzten Woche/im letzten Monat ein Antibiotikum verschrieben? (außer die Antibiotika, die Sie rund um die Biopsie erhielten!)

	Nach 7 Tagen	Nach 30 Tagen
Antibiotikum verschrieben bekommen	10,7 %	13,9 %

Tabelle 10: Antibiotikagabe nach Biopsie

13,9 % der Patienten benötigten innerhalb der 30 Tage nach Biopsie wegen auftretender Komplikationen ein Antibiotikum, 10,7 % bereits innerhalb der ersten Woche.



Grafik 17: Antibiotikagaben

Die meisten Patienten erhielten ein Antibiotikum einer einzigen Wirkstoffklasse. 6,7 % erhielten eine Kombination aus mindestens 2 verschiedenen Präparaten. Bei 26,7 % war innerhalb der antibiotischen Therapie wegen ausbleibenden Erfolgs ein Wechsel nötig.

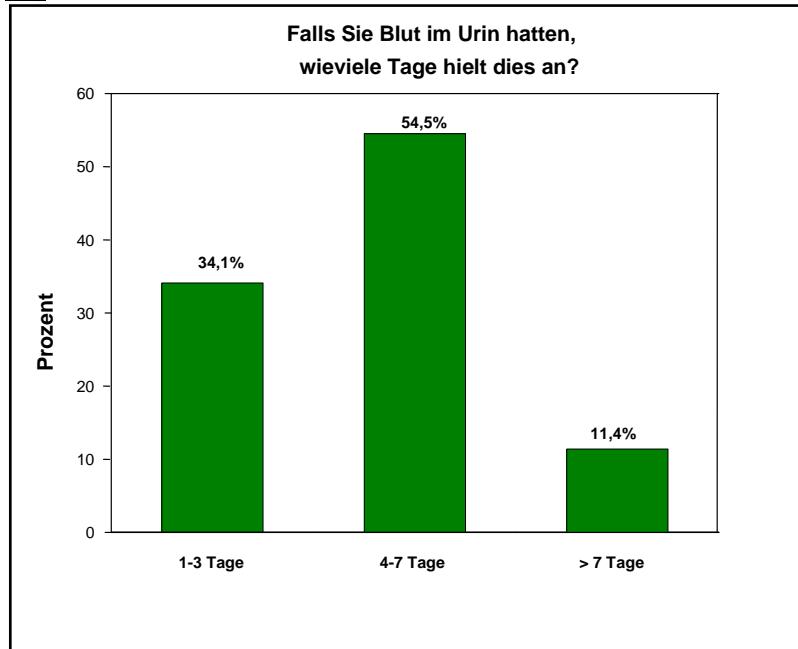
Frage 8: Unter „8.) Anderweitige Probleme“ (siehe auch Tabelle 6) ergaben sich durch weiteres Nachfragen folgende Symptome, die wie folgt zusammengefasst wurden:

	Beispiele	Prozent
Allgemeine Krankheitssymptome	Schlappheit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Schwindel, Fieber, Obstipation, Diarrhoe u.w.	50 %
Urologische Krankheitssymptome	Dysurie, Harnverhalt, Hämaturie, Probleme mit Katheter u.w.	9,4 %
Diverse Schmerzsymptomatik	Rückenschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Schmerzen in Analregion u.w.	15,6 %
Psychische Beschwerden	Biopsiebefund, Angstzustände u.w.	25 %

Tabelle 11: Symptomenkomplexe

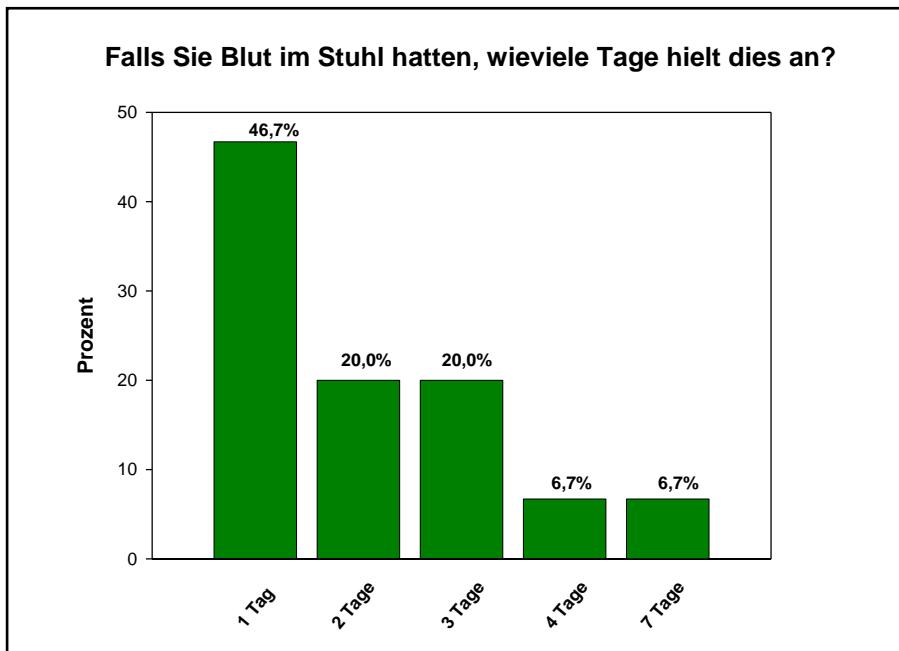
Zusätzliche Angaben bei Frage 9. – 11.:

9c)



Grafik 18: Dauer der Hämaturie

Die meisten Patienten mit Hämaturie (88,6 %) hatten maximal eine Woche Blut im Urin. Bei 11,4% hielt die Hämaturie länger als 7 Tage an.

10c)**Grafik 19: Dauer der Hämatochezie**

86,7 % der Patienten, die Blut im Stuhl bemerkt haben, hatten dies lediglich für 1-3 Tage.

Frage 11. Hatten Sie in der letzten Woche/im letzten Monat Blut im Sperma?

In Tabelle 6 lässt sich erkennen, dass etwa ein Viertel der Männer (27,3 %) nach 7 Tagen bzw. 40 % nach 30 Tagen eine Hämatospermie beobachtet hätte. Hier muss allerdings hinzugefügt werden, dass fast die Hälfte der Probanden in der ersten Woche nach Biopsie keine Ejakulation gehabt hatte und somit keine Angabe zur Hämatospermie machen konnte.

	Ja	Nein	Keine Ejakulation
7 Tage	27,3 %	25,6 %	47,1 %
30 Tage	40 %	37,4 %	22,6 %

Tabelle 12: Angaben zur Hämatospermie

4.5. Wasserlassen, Sexualität, Ejakulation, Darmbeschwerden

Aufgrund des oben erwähnten häufigen Nicht-Beantwortens der Fragen zu diesen Teilbereichen wird auf eine ausführliche Analyse der Daten verzichtet.

4.7. Statistische Zusammenhänge

Untersucht wurden mögliche Einflussfaktoren auf die postinterventionellen Komplikationen und auf die Akzeptanz der Patienten.

und verschiedene Korrelationen in Bezug auf diverse Komplikationen (Fieber, Schmerzen, Blutungen usw.) sowie die Akzeptanz des urologischen Eingriffs. Maßgebend waren hierfür die Fragen zur Wahrnehmung der Biopsie Nummer 1-5.

1. Wie schmerhaft empfanden Sie die Biopsie?
2. Empfanden Sie die Biopsie als entwürdigend?
3. Wie sehr empfanden Sie die Biopsie vor 1 Woche bzw. 1 Monat als körperlich beeinträchtigend?
4. Würden sie sich, wenn es notwendig ist, zukünftig nochmals einer Biopsie unterziehen?
5. Wie würden Sie einem Freund, der sich einer Biopsie unterziehen soll, diese beschreiben?

4.7.1. Zusammenhang zwischen Alter und Komplikationen bzw. Akzeptanz

Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation in Bezug auf die Hämatospermie:

		Hämatospermie			
Altersgruppen	n	ja	nein	keine Ejakulation	p
<68 Jahre	51	56,9%	31,4%	11,8%	0,002
68 Jahre und älter	64	26,6%	42,2%	31,3%	
Gesamt	115	40,0%	37,4%	22,6%	

Tabelle 13: Zusammenhang Alter und Hämatospermie

die Patienten unter 68 Jahren hatten signifikant häufiger Blut im Sperma innerhalb der ersten 30 Tage nach Biopsie als die Patienten über 68 Jahre. Weitestgehend waren sämtliche andere untersuchte Nebenwirkungen unabhängig vom Alter. Die Akzeptanz des Eingriffs zeigte sich ebenfalls unabhängig vom Alter.

4.7.2. Zusammenhang zwischen Komplikationen und Akzeptanz

Körperlich beeinträchtigend

Als besonders beeinträchtigend wurden die Nebenwirkungen Fieber, Schüttelfrost sowie Schmerzen im Bereich der Biopsie empfunden:

		Wie sehr beeinträchtigend empfanden Sie die Biopsie?					
Fieber	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	
ja	15	20,0%	20,0%	46,7%	13,3%	0,001	
nein	100	42,0%	42,0%	15,0%	1,0%		
Gesamt	115	39,1%	39,1%	19,1%	2,6%		
Schüttelfrost	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	
ja	15	13,3%	33,3%	46,7%	6,7%	0,012	
nein	100	43,0%	40,0%	15,0%	2,0%		
Gesamt	115	39,1%	39,1%	19,1%	2,6%		
Schmerzen	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	
ja	39	12,8%	46,2%	35,9%	5,1%	0,000	
nein	76	52,6%	35,5%	10,5%	1,3%		
Gesamt	115	39,1%	39,1%	19,1%	2,6%		

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Biopsie-Akzeptanz (I)

Ebenso hing es signifikant davon ab, ob die Patienten einen Biopsie-assoziierten Arztkontakt oder ein Antibiotikum verschrieben bekamen.

		Wie sehr beeinträchtigend empfanden Sie die Biopsie?					
Arztkontakt	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	
ja	18	11,1%	16,7%	61,1%	11,1	0,000	
nein	97	44,3%	43,3%	11,3%	1,0		
Gesamt	115	39,1%	39,1%	19,1%	2,6		
Antibiotikum	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	
ja	16	12,5%	18,8%	56,3%	12,5%	0,000	
nein	99	43,4%	42,4%	13,1%	1,0%		
Gesamt	115	39,1%	39,1%	19,1%	2,6%		

Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die Biopsie-Akzeptanz (II)

Da hier an einem gleichen Patientenkollektiv mehrfach getestet wurde, ist eine Alpha-Adjustierung nach Bonferroni erforderlich. Doch selbst bei 5 durchgeföhrten Tests ergaben sich bei den Einflussfaktoren Fieber, Schmerzen, Arztkontakt und Antibiotikum signifikante p*-Werte:

	p* = p * 5
Fieber	0,005
Schmerzen	0,000
Arztkontakt	0,000
Antibiotikum	0,000

Tabelle 16: Bonferroni-Korrektur der Einflussfaktoren

Bereitschaft zur Re-Biopsie

Die Patienten, die nach der Biopsie unter Fieber gelitten haben, zeigten eine signifikant geringere Bereitschaft zur Wiederholung der Biopsie. Ebenso hing diese Bereitschaft von den postoperativen Schmerzen im Biopsiebereich im Verlauf ab, im Gegensatz zu den empfundenen Schmerzen während des Eingriffes ($p=0,142$).

		Würden Sie sich künftig nochmals einer Biopsie unterziehen?				
Fieber	n	auf jeden Fall	wahrscheinlich	kaum	keinesfalls	p
ja	15	26,7%	40,0%	26,7%	6,7%	0,001
nein	100	61,0%	33,0%	6,0%	0,0%	
Gesamt	115	56,5%	33,9%	8,7%	0,9%	
Schmerzen im Biopsiebereich postoperativ	n	auf jeden Fall	wahrscheinlich	kaum	keinesfalls	p
ja	39	38,5%	48,7%	10,3%	2,6%	0,025
nein	76	65,8%	26,3%	7,9%	0,0%	
Gesamt	115	56,5%	33,9%	8,7%	0,9%	

Tabelle 17: Einflussfaktoren auf die Re-Biopsie-Bereitschaft

Nach erforderlicher Alpha-Adjustierung nach Bonferroni ergab sich jedoch ein grenzwertig signifikanter p-Wert für den Einflussfaktor „Postoperative Schmerzen“:

	$p^* = p * 2$
Fieber	0,002
Schmerzen im Biopsiebereich postoperativ	0,05

Tabelle 18: Bonferroni-Korrektur der Einflussfaktoren

Eine deutliche Unabhängigkeit von der Akzeptanz bzw. der Re-Biopsie-Bereitschaft zeigte sich bei den Symptomen Übelkeit/Erbrechen, Hämaturie, Hämatochezie und Hämatospermie.

4.7.3 Abhängigkeit der Komplikationen bzw. der Akzeptanz vom Befundergebnis

Auffällig zeigte sich der signifikante Zusammenhang zwischen histologischem Biopsie-Ergebnis und der Hämaturie-Wahrscheinlichkeit.

Die Patienten ohne malignen Befund hatten eindeutig häufiger Blut im Urin als Patienten mit einem nachgewiesenen Prostatakarzinom.

		Hämaturie		
Biopsiebefund	n	ja	nein	p
Nicht maligne	59	78,0%	22,0%	0,008
maligne	55	54,5%	45,5%	
Gesamt	114	66,7%	33,3%	

Tabelle 19: Zusammenhang Biopsiebefund und Hämaturie

4.7.4. Abhängigkeit der Komplikationen bzw. Akzeptanz von der Anzahl der Stanzzyliner (12-fach vs. 24-fach)

Untersucht wurden signifikante Unterschiede zwischen der 12-fach-Prostatastanzbiopsie unter Infiltrationsanästhesie und der 24-fach-Prostatastanzbiopsie unter Allgemeinanästhesie. Hier zeigte sich naturgemäß eine deutliche Differenz bezüglich der empfundenen Schmerzen.

		Wie schmerhaft empfanden Sie die Biopsie?						
Stanzzyliner	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p	p*	
12	80	12,5%	58,8%	23,8%	5,0%	0,000	0,000	
24	35	54,3%	40,0%	5,7%	0,0%			
Gesamt	115	25,2%	53,0%	18,3%	3,5%			

Tabelle 20: Zusammenhang Form der Biopsie und Schmerzempfinden

Es ließ sich jedoch kein nachweisbarer Unterschied bezüglich der körperlichen Beeinträchtigung und der Re-Biopsie-Bereitschaft nachweisen.

Ebenso zeigte sich keiner der beiden Eingriffe als vorteilhafter im Hinblick auf sämtliche untersuchte Komplikationen. Jedoch ließ sich nachweisen, dass die Männer nach einer 12-fach-Prostatastanzbiopsie (21,3 %) signifikant häufiger einen Biopsie-assoziierten Arztkontakt hatten, als die Patienten nach einer 24-fach-Prostatastanzbiopsie (2,9 %). Auch nach der Bonferroni-Korrektur (p^*) zeigten sich signifikante Werte.

		Arztkontakt			
Stanzzyylinder	n	ja	nein	p	p^*
12	80	21,3%	78,8%	0,012	0,024
24	35	2,9%	97,1%		
Gesamt	115	15,7%	84,3%		

Tabelle 21: : Zusammenhang Form der Biopsie und Schmerzempfinden

4.7.5 Abhängigkeit des Infektionsrisikos von Wahl des Antibiotikums und der Einnahmedauer

Nachweisbar waren Unterschiede zwischen den Patienten, die verschiedene Antibiotika erhalten haben. Nach der intravenösen Gabe von Gentamicin bekamen die Patienten signifikant häufiger Fieber (30,4 %) in den ersten 30 Tagen nach der Biopsie, als die, die Ciprofloxacin oral (7,3 %) bzw. oral und i.v. (11,8 %) erhalten haben. Ebenso verhielt es sich mit der Angabe von Schüttelfrost: unter Gentamicin hatten 30,4 % der Männer solche Beschwerden, nach Ciprofloxacin oral 10,9 %, nach Ciprofloxacin oral und i.v. 5,9 %. Genauso zeigte sich unter Gentamicin eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Arztkontaktes nach der Biopsie (39,1 %) als unter Ciprofloxacin (oral: 12,7 %, oral und i.v. 5,9 %). Die Patienten, die Gentamicin erhielten, bekamen zudem häufiger Schmerzmittel (26,1 %) und zusätzliche Antibiotika (34,8 %) verschrieben als die übrigen Probanden.

		Fieber		
Antibiotikum	n	ja	nein	p
Ciprofloxacin oral	55	7,3%	92,7%	0,022
Ciprofloxacin oral + i.v. perioperativ	34	11,8%	88,2%	
Gentamicin i.v. perioperativ	23	30,4%	69,6%	
Gesamt	112	13,4%	86,6%	
		Schüttelfrost		
Antibiotikum	n	ja	nein	p
Ciprofloxacin oral	55	10,9%	89,1%	0,021
Ciprofloxacin oral + i.v. perioperativ	34	5,9%	94,1%	
Gentamicin i.v. perioperativ	23	30,4%	69,6%	
Gesamt	112	13,4%	86,6%	
		Arztkontakt		
Antibiotikum	n	ja	nein	p
Ciprofloxacin oral	55	12,7%	87,3%	0,002
Ciprofloxacin oral + i.v. perioperativ	34	5,9%	94,1%	
Gentamicin i.v. perioperativ	23	39,1%	60,9%	
Gesamt	112	16,1%	83,9%	
		Schmerzmittel benötigt?		
Antibiotikum	n	ja	nein	p
Ciprofloxacin oral	55	1,8%	98,2%	0,000
Ciprofloxacin oral + i.v. perioperativ	34	2,9%	97,1%	
Gentamicin i.v. perioperativ	23	26,1%	73,9%	
Gesamt	112	7,1%	92,9%	

Tabelle 22: Auswirkungen der Wahl des Antibiotikums (I)

		Zusätzliche Antibiotika nötig?		
Antibiotikum	n	ja	nein	p
Ciprofloxacin oral	55	10,9%	89,1%	0,006
Ciprofloxacin oral + i.v. perioperativ	34	5,9%	94,1%	
Gentamicin i.v. perioperativ	23	34,8%	65,2%	
Gesamt	112	14,3%	85,7%	

Tabelle 22: Auswirkungen der Wahl des Antibiotikums (II)

Nach Bonferroni-Korrektur zeigten sich folgende p*-Werte:

	p* = p * 5
Fieber	0,110
Schüttelfrost	0,105
Arztkontakt	0,010
Schmerzmittel bekommen?	0,000
Zusätzliche Antibiotika nötig?	0,030

Tabelle 23: Bonferroni-Korrektur der Komplikationen

Demnach würde die Wahl des Antibiotikums bei den Komplikationen Fieber und Schüttelfrost keine Rolle spielen. Jedoch ist die Bonferroni-Korrektur sehr konservativ, sodass eine mögliche Signifikanz nicht immer korrekt erkannt wird.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die nur bis zu 4 Tagen nach der Biopsie eine antibiotische Therapie erhielten, signifikant häufiger einen Arzt aufsuchen mussten (24,6 %) als Patienten, die diese für 5 bis 10 Tage bekamen.

Zudem musste den Männern, die nur bis zu 4 Tagen Antibiotika erhielten, häufiger ein zweites Antibiotikum verschrieben werden (21,3 %) im Vergleich zu einer längeren antibiotischen Abschirmung während der Biopsie (5,6 %).

		Arztkontakt			
Einnahmedauer	n	ja	nein	p	p*
0-4 Tage	61	24,6%	75,4%	0,005	0,01
5-10 Tage	54	5,6%	94,4%		
Gesamt	115	15,7%	84,3%		
		Zusätzliche Antibiotika			
Einnahmedauer	n	ja	Nein	p	p*
0-4 Tage	61	21,3%	78,7%	0,015	0,03
5-10 Tage	54	5,6%	94,4%		
Gesamt	115	13,9%	86,1%		

Tabelle 24: Auswirkungen der Einnahmedauer

4.7.6 Abhängigkeit der Komplikation bzw. Akzeptanz von vorherigen Stanzbiopsien

Es konnte ein Zusammenhang zwischen Biopsie-assoziierten Arztkontakten und durchgemachten Vor-Biopsien nachgewiesen werden: Männer, die bereits eine oder mehrere Vor-Stanzen hatten, suchten seltener nach der Biopsie einen Arzt auf (3,4 % bzw. 0 %) als die Männer ohne vorherige Stanzbiopsien (21,5 %).

		Arztkontakte		
Vor-Biopsien	n	ja	Nein	p
Keine	79	21,5%	78,5%	0,036
1 Vorstanze	29	3,4%	96,6%	
2 oder mehr Vorstanzen	7	0,0%	100%	
Gesamt	115	15,7%	84,3%	

Tabelle 25: Zusammenhang Vor-Biopsien und Arztkontakte

4.7.7. Abhängigkeit der Komplikation bzw. Akzeptanz vom Body-Maß-Index

Hierbei zeigte sich eine erhöhte Hämaturie-Wahrscheinlichkeit unter den normalgewichtigen und leicht Übergewichtigen (je 75 %) als unter den adipösen Patienten (I°: 48 %, II°: 33 %, III°: 0%).

Body-Maß-Index	n	Hämaturie		p
		ja	nein	
Normalgewicht <25 kg/m ²	24	75,0%	25,0%	0,018
Übergewicht 25-29,9 kg/m ²	58	75,9%	24,1%	
Adipositas I° 30-34,9 kg/m ²	25	48,0%	52,0%	
Adipositas II° 35-39,9 kg/m ²	6	33,3%	66,7%	
Adipositas III° >40 kg/m ²	1	0,0%	100%	
Gesamt	114	66,7%	33,3%	

Tabelle 26: Zusammenhang Body-Maß-Index und Hämaturie

4.7.8 Abhängigkeit der Komplikation bzw. Akzeptanz vom Charlson-Komorbidität-Index

Sämtliche Nebenwirkungen erwiesen sich als unabhängig von vorhandenen Begleiterkrankungen. Ebenso zeigten Patienten mit unterschiedlich hohem Index gleichwertige Akzeptanz gegenüber der Biopsie.

4.7.9 Abhängigkeit der Komplikation von gerinnungshemmenden Substanzen

Patienten, die Gerinnungshemmer (wie ASS, Xarelto, Falithrom u. a.) bekamen, hatten keine signifikant häufigeren oder verlängerten Blutungen ($p=0,094$). Jedoch wiesen sie eine höhere Rate an Fieber und Schüttelfrost (je 23,1 %) auf, als die Patienten ohne gerinnungswirksame Medikamente (je 7,9 %).

		Fieber			
Antikoagulantien	n	ja	nein	p	p*
Nein	76	7,9%	92,1%	0,022	0,044
Ja	39	23,1%	76,9%		
Gesamt	115	13,0%	87,0%		
		Schüttelfrost			
Antikoagulantien	n	Ja	Nein	p	p*
Nein	76	7,9%	92,1%	0,022	0,044
Ja	39	23,1%	76,9%		
Gesamt	115	13,0%	87,0%		

Tabelle 27: Auswirkungen der Einnahme von Antikoagulantien

4.7.10 Abhängigkeit der Komplikation bzw. Akzeptanz vom Prostata-Volumen

Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen der wahrgenommenen Schmerhaftigkeit der Biopsie und dem Prostata-Volumen. Männer mit kleinen Prostatae (unter 20 cm³) empfanden den Eingriff schmerzhafter als Männer mit einem mittleren oder größeren Prostata-Volumen. Weiterhin zeigten sich alle untersuchten Nebenwirkungen unabhängig von der Größe der Prostata.

		Wie schmerhaft empfanden Sie die Biopsie?				
Prostatavolumen	n	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	p
Klein <20 cm ³	6	16,7%	33,3%	50,0%	0,0%	0,035
Mittel 20-50 cm ³	68	16,2%	58,8%	20,6%	4,4%	
Groß >50 cm ³	41	41,5%	46,3%	9,8%	2,4%	
Gesamt	115	25,2%	53,0%	18,3%	3,5%	

Tabelle 28: Zusammenhang Prostatavolumen und Schmerzempfinden

4.7.11. Generelles Problem-Empfinden

Die Patienten sollten zu jeder Art von Komplikationen angeben, wie groß sie dieses Problem empfanden.

Komplikation	Kein Problem	Kleines Problem	Mäßiges Problem	Großes Problem
Fieber	18,8 %	12,5 %	25,0 %	43,8 %
Übelkeit/Erbrechen	28,6 %	42,9 %	7,1 %	21,4 %
Schmerzen Biopsie-Bereich	20,5 %	46,2 %	28,2 %	5,1 %
Schüttelfrost	13,3 %	20,0 %	40,0 %	26,7 %
Anderweitige Beschwerden	3,0 %	27,3 %	39,4 %	30,3 %
Blut im Urin	39,0 %	45,5 %	15,6 %	-
Blut im Stuhl	57,1 %	25,7 %	11,4 %	5,7 %
Blut im Sperma	26,1 %	43,5 %	23,9 %	6,5 %

Tabelle 29: Problemempfinden

Es ist zu erkennen, dass postinterventionelles Fieber als größtes Problem empfunden wird. Im Gegensatz dazu werden Komplikationen wie Blut im Stuhl oder Urin als wenig störend bewertet.

5. Diskussion

Die Prostatastanzbiopsie im Rahmen der Diagnostik des Prostata-Karzinoms stellt einen semi-invasiven Eingriff dar. Männer, bei denen der Verdacht auf ein Prostata-Karzinom besteht, müssen sich hierbei einer mehr oder weniger schmerzhaften Untersuchung unterziehen. Dabei spielt nicht nur die physische Belastung eine Rolle, sondern auch die psychische Verarbeitung und Akzeptanz des Eingriffs. Immerhin entscheidet das Ergebnis dieser Untersuchung darüber, ob der einzelne Patient an einer der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen leidet oder nicht. Umso wichtiger ist die Beleuchtung des Effektes einer Prostatastanzbiopsie auf einen in anderen Aspekten oftmals gesunden Menschen.

Einer der wesentlichen Kriterien für die Anwendbarkeit eines Screening-Verfahrens ist dessen Akzeptanz in der jeweiligen Population. Während dies für den PSA-Test oder das Mammographie-Screening weitreichend untersucht wurde, existieren hier nur wenige Daten zur Prostatabiopsie in diesem Kontext [85].

Definitive Standards zur Durchführung einer Biopsie mit Beschreibung eines angepassten Analgesieverfahrens und der Anzahl der Biopsien existieren ebenso wenig wie Tools der externen Qualitätssicherung.

Seit nunmehr zwei Jahrzehnten werden Prostatabiopsien durchgeführt, zu Beginn dieser Periode sogar ohne eine entsprechende Analgesie [79]. Das Verfahren hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt, jedoch mit dem Fokus, die Detektionsrate für das Prostatakarzinom zu erhöhen (Anzahl der entnommenen Zylinder, Lokalisation der Entnahme, etc. [86]. Über die letzten Jahre haben sich der Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikagabe und die periprostatische Infiltrationsanästhesie durchgesetzt, dies jedoch mit einer breiten Varianz im Einsatz und den Ergebnissen [81-83].

5.1. Allgemeine Aspekte

Bei der Auswertung der patientenbezogenen Daten fiel ein relativ hohes Durchschnittsalter (67,7 Jahre) auf. Andere vergleichbare Studien, wie die britische Studie von Rosario et al. 2012 und die deutsche Studie von Türk 2015 (Untersuchungszeiträume 1999-2008 bzw. 2005-2013), führten Durchschnittsalter

von 62,1 Jahren bzw. 65 Jahren an [80, 87]. Zu erklären ist dies vermutlich durch die immer weiter zunehmende Lebenserwartung [88].

Bewusst wurde bei der Unterteilung des Patientenkollektivs in „junge“ und „ältere“ Patienten der Trennpunkt in Höhe des Durchschnittsalters bei 68 Lebensjahren gesetzt, um eine Gleichverteilung der beiden Gruppen anzustreben.

Auffallend hohen PSA-Werten und prostataspezifischen Beschwerden (z.B. obstruktive Miktionsbeschwerden) wird auch bei älteren Männern nachgegangen, da immer mehr Therapieoptionen im höheren Lebensalter zur Verfügung stehen [89, 90].

Ein neues Verfahren, die MRT-Fusions-Stanzbiopsie soll dazu dienen, die Detektionsraten für ein Prostata-Karzinom zu erhöhen und gleichzeitig die Nebenwirkungsrate zu reduzieren. Dazu wird in einem ersten Schritt eine Kernspintomographie-Untersuchung der Prostata durchgeführt, in der suspekte Bezirke dargestellt und markiert werden. Diese Daten werden dann während der Biopsie in Echtzeit auf das Live-Ultraschallbild überlagert. Auf diese Weise stehen während der Biopsie die MRT- und Ultraschalldaten in anatomischer Übereinstimmung zur Verfügung. Anhand der PI-RADS-Klassifikation werden einzelne Läsionen mit einer Punktzahl von 1-5 bewertet, der die Wahrscheinlichkeit für ein klinisch relevantes Prostata-Karzinom angibt. Um die Überlegenheit dieses neuen Verfahrens gegenüber der konventionellen 12-fach-Stanzbiopsie zu beweisen, wird derzeit europaweit die randomisierte PRECISION-Studie durchgeführt [91].

Als überdurchschnittlich gut stellten sich die Rücklaufquoten der Fragebögen dar, die 7 bzw. 30 Tage nach Biopsie von den Patienten ausgefüllt zurückgeschickt werden sollten. Von 122 Patienten, die sich bereiterklärt haben, an der Studie teilzunehmen, beantworteten 121 den Fragebogen nach 7 Tagen; 115 den Fragebogen nach 30 Tagen. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 99,2 % bzw. 94,3%. Dies ist möglicherweise durch die gute ärztliche Aufklärung und Motivation bezüglich der Studienteilnahme erklären. In der vergleichbaren britischen Studie von Rosario waren es lediglich 65 % [87].

Die Teilnehmer der Studie spiegeln demnach ein repräsentatives Bild aller Patienten wieder, die sich einer Prostatastanzbiopsie unterziehen müssen. Maßgebend ist

hierbei die Durchführung unter den Kriterien, wie sie am AMEOS Klinikum Haldensleben praktiziert werden (siehe Material und Methodik).

In der vorliegenden Studie ergaben die histologischen Untersuchungen der Prostatabiopsate zu 48,4% einen malignen Befund. Die Detektionsrate stellt dabei den wesentlichen Indikator für die Qualität der Indikationsstellung dar. Die deutsche Studie von Türk et al., die insbesondere die Detektionsraten zwischen 12-fach- und extendierter Biopsie 2015 untersuchte, gab eine Detektionsrate von 50,4 % an [80], während Rosario et al. 2012 lediglich 35,4% angab [87]. Andere Studien in China und den USA 2016 lagen zwischen diesen Angaben [92, 93].

Der Detektionswert dieser Studie liegt mit 48,4% somit in etwa im Bereich von Türk et. al, dessen Patientenkollektiv 425 Männer umfasste und somit dreimal so groß war.

5.2. Akzeptanz und Zufriedenheit der Patienten

Insgesamt ist festzustellen, dass der überwiegende Teil der Patienten den Eingriff wenig bis überhaupt nicht (78 %) körperlich belastend fand. 96,5 % empfanden die Biopsie als mild, wenig oder überhaupt nicht schmerhaft, nur 3,5 % (4 Patienten) erlitten dabei starke Schmerzen. Verglichen mit den ähnlich formulierten Fragebögen der britischen Rosario-Studie zur Schmerzeinschätzung ließen sich in der vorliegenden Arbeit sogar bessere Ergebnisse erzielen: 85% der britischen Patienten beschrieben keine, wenig oder nur milde Schmerzen [87].

Ein sehr geringer Teil der Patienten (5,2 %) empfand den Eingriff als entwürdigend, was für eine an den Patienten angepasste Atmosphäre am AMEOS-Klinikum Haldensleben spricht.

Die Patienten wurden zudem gebeten, den Eingriff als solchen in seinem Ausmaß einzuschätzen. Über die Hälfte der Männer (52,2 %) beschrieb ihn als mittleren Eingriff, der in Lokalbetäubung gut zu tolerieren wäre. 31,3 % schätzten die Biopsie sogar als kleinen Eingriff ein. Dies beweist eine am Patienten orientierte Durchführung am AMEOS-Klinikum Haldensleben und belegt, dass der Eingriff unter Lokalanästhesie durchaus zumutbar und für den Patienten erträglich war. Wir führten diese in der Regel mit 1%-iger Xylonest-Lösung durch. Hier wurden jeweils 5 ml in die paraprostatischen Gefäß-Nerven-Bündel injiziert.

5.3. Re-Biopsie-Bereitschaft

Bezüglich der Bereitschaft einer erneuten Prostatastanzbiopsie belegt eine finnische Studie 2002 mit 200 Patienten, dass im Durchschnitt 84 % der Männer dazu bereit wären [94]. Dabei zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen Stanzbiopsien im ambulanten und stationären Bereich (82% vs. 86%).

Auch 10 Jahre später wies die Rosario-Studie abermals eine hohe Bereitschaft der Patienten auf, sich erneut einer Biopsie zu unterziehen: 1018/1142 Patienten (89,1%) waren mit einer Re-Biopsie, wenn diese notwendig sei, einverstanden [87]. Die Akzeptanz sank im Verlauf jedoch, 7 Tage nach der Biopsie waren dazu nur noch 80,4 % bereit.

In dieser Arbeit gab die überwiegende Mehrheit der Männer (90,4 %) am 30. Tag nach dem Eingriff an, sich auf jeden Fall oder wahrscheinlich einer erneuten Biopsie zu unterziehen, wenn diese notwendig sei. Ein Negativ-Trend ist im Verlauf ebenfalls wie in der Rosario-Studie zu verzeichnen. Während direkt nach der Biopsie noch 96,7 % dazu bereit waren, sank der Anteil am Tag 7 auf 92,6 %. Möglich ist hier die Beeinflussung durch im Verlauf auftretende Komplikationen.

Lediglich ein Patient schloss es definitiv aus, sich erneut bioptieren zu lassen. Eine genauere Analyse der patienten-spezifischen Daten ergab überraschenderweise, dass dieser 78 jährige Mann, der sich zum zweiten Mal einer Stanzbiopsie unterziehen musste, den Eingriff als wenig schmerhaft beschrieb. Bis auf postinterventionell auftretendes Fieber, das keiner ärztlichen Behandlung bedurfte und den Patienten auch nicht störte, erlitt er keine weiteren ausgeprägten Biopsie-assoziierten Komplikationen. Damit lässt sich kein relevanter Kritikpunkt bzw. Störfaktor eruieren, der den Patienten dazu bewegt haben könnte, eine Re-Biopsie gänzlich auszuschließen.

5.4. Übersicht der Komplikationsraten

Die transrektale, ultraschallgestützte Prostatastanzbiopsie (TRUS-Biopsie) geht mit einer nicht zu unterschätzenden Morbidität einher. Hauptsächlich zu nennen sind hierbei Sepsis, Schmerzen, Blutungen, gelegentlich wird sogar über tödliche Ausgänge berichtet [95]. Dazu wurde von Gallina et al. im Zeitraum von 1989 – 2000 mit einem Patientenkollektiv von 22.175 kanadischen Männern die 120-Tage-

Mortalität analysiert [95]. Diese betrug 1,3 % und hing von signifikanten Faktoren wie Alter und Komorbiditäten, gemessen anhand des Charlson-Komorbiditäten-Index, ab. Verglichen mit einer deutlich kleineren Kontrollgruppe von 1778 Männern ohne stattgehabte Prostatastanzbiopsie zeigte sich diese Mortalitätsrate erhöht (1,3 % vs. 0,3 %). Eine ebenfalls kanadische Studie mit 75.190 Patienten belegt eine niedrigere Mortalitätsrate von 0,09% über einen längeren Zeitraum von 1995-2005 [96]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Männern mit und ohne nachgewiesenen Prostatakarzinom. Die Rate blieb auch über den gesamten Zeitraum stabil.

Eine valide Beurteilung der Morbidität in der Literatur ist nur schwer möglich. Mitunter schwankt die Morbiditätsrate erheblich. Die hierbei übliche Klassifikation in „major“ und „minor“ Effekte ist inkonsistent und wird in Publikationen unterschiedlich verwendet. So wurde die Inzidenz von Komplikationen (major) in der Rotterdamer Kohorte des „European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)“ mit 12 % (7.5 % Schmerzen, 4 % Fieber, 0.5 % stationäre Behandlungen wegen Sepsis und 0.4 % stationäre Einweisungen wegen Harnverhalte) angegeben [97]. Im Gegensatz dazu berichtete eine Arbeitsgruppe aus Österreich über „major complications“ (dazu zählten Urosepsis und rektale Blutungen, die eine entsprechende Intervention nach sich zogen) in 0.1 % der Fälle (n=1051) nach Prostatabiopsie [98]. 2015 erarbeiteten Enzmann et al. aktuelle Grundlagen und Techniken sowie neue Ansätze der Prostatastanzbiopsie und führten Nebenwirkungsraten auf, die deutlich unter den Angaben dieser Studie lagen [99].

Aus den Statistiken der Nebenwirkungen und Komplikationen der 122 durchgeföhrten Prostatastanzbiopsien am AMEOS-Klinikum Haldensleben gehen folgende Häufigkeiten hervor:

Komplikationsart	Häufigkeit in vorliegender Studie	Daten aus anderen existierenden Studien		
		Enzmann et al. 2015 [99]	Rotterdam-Kohorte ERSPC [97, 100]	Rosario et al. 2012 [87]
Hämaturie	66,7 %	14,5 %	24,3 %	65,8 %
Hämatospermie	40 %	37,4 %	53,8 %	92,6 %
Schmerzen im Biopsiebereich	33,9 %	-	4,8 - 7,5 %	43,6 %
Hämatochezie	30,4 %	2,2 %	-	36,8 %
Fieber	13 %	0,8 %	4 %	17,5 %
Übelkeit/Erbrechen	13 %	-	-	-

Tabelle 30: Vergleich der eigenen Komplikationsraten mit der Literatur

Wie in Tabelle 16 ersichtlich, weisen die Häufigkeiten der untersuchten Komplikationen in den verschiedenen Vergleichsstudien große Unterschiede auf. Eine annähernde Korrelation der eigenen Ergebnisse ergibt sich mit den Daten von Rosario et al., der britischen Studie von 2012, die 1100 Patienten einbezog, und ausgehend von Methodik und Aufbau der Studie ein ähnliches Profil aufweist wie die hier vorliegende Studie. Eine deutliche Abweichung fällt lediglich bei der Hämatospermie auf. Ein Zusammenhang mit dem deutlich jüngeren Patientenkollektiv der Rosario-Studie (Patienten im Alter von 50-69), der damit höherfrequentierten Ejakulation und somit Beurteilung einer eventuellen Hämatospermie wird vermutet. Übelkeit und Erbrechen als Komplikation einer Prostatastanzbiopsie wurde in keiner der Studien untersucht.

Zudem ergaben sich in dieser Studienreihe folgende Biopsie-assoziierte ambulante und/oder stationäre Behandlungsgründe:

Behandlungs-indikation	Häufigkeit in vorliegender Studie	Häufigkeit in anderen Studien [100-106]
Harnwegsinfekt	4,1 % (5 Patienten)	3,1 %, 5,2 %
Harnverhalt	1,64 % (2 Patienten)	0,4 %
Prostatitis	0,82 % (1 Patient)	0,91 %
Urosepsis	3,28 % (4 Patienten)	<1 %, 1-3 %, 3%, 3,1 %

Tabelle 31: Ambulante und stationäre Behandlungsgründe im Vergleich

Für die uroseptischen Krankheitsbilder nach der Biopsie waren in allen Fällen Escherischia-colii-Stämme verantwortlich, in einem Fall handelte es sich dabei um den Typ ESBL (Extended-Spectrum-Betalaktamase). Ihr Auftreten im Blut bzw. im Urin betroffener Patienten mit Prostatitis oder Urosepsis wurde von anderen Autoren mit 21,3 % bzw. 20,5 % beschrieben [103]. Die Behandlung war stets verbunden mit einer erhöhten Dosis hochpotenter Antibiotika, wie Vancomycin oder Meropenem. Zudem gelang die Beherrschung des Krankheitsbildes in einem Fall nur mithilfe einer intensivmedizinischen Betreuung. Insgesamt gesehen stellt in dieser Studie das Krankheitsbild der Urosepsis die gefährlichste Komplikation aller beobachteten Folgen der Prostatastanzbiopsie dar.

5.5. Antibiotische Prophylaxe

Um solche zum Teil schwerwiegend verlaufende postinterventionelle Infektionen zu vermeiden, ist eine angepasste antibiotische Abschirmung periinterventionell dringend notwendig. Dabei stellt die anatomische Nähe des Punktionsgebietes zum Enddarm ein großes Risiko für die Verschleppung von Darmbakterien dar [107].

Für den Erfolg der antibiotischen Prophylaxe sind die Wahl des Antibiotikums sowie die Dauer der antibiotischen Behandlung von entscheidender Bedeutung.

Von 1996 – 2005 sind die Hospitalisationsraten aufgrund einer Biopsie-assoziierten Infektion von 0,6 % auf 3,6 % gestiegen [96]. Zahlreiche Studien belegen diesen Anstieg mit einer signifikanten Zunahme flourochinolon-resistenter Erreger [108-111]. In Anlehnung an die amerikanischen Leitlinien zur Durchführung einer Prostata-Stanzbiopsie [112, 113] verwendeten wir bei einigen Patienten Gentamicin als i.v.-Einmalgabe. In der vorliegenden Studie ließ sich jedoch nachweisen, dass Patienten unter der antibiotischen Abschirmung von Gentamicin häufiger unter Fieber und Schüttelfrost nach der Biopsie litten, als die Patienten, die Ciprofloxacin bekamen. Dies konnten Roach et al. schon im Jahre 1991 ebenfalls belegen [114]. Hier wurden unter anderem mithilfe von Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und kompetitiven Immunoassay die Serumspiegel sowie die Spiegel im Prostata-Gewebe von Ciprofloxacin und Gentamicin ermittelt. Dabei schien laut Roach et al. ein besonders hoher Prostata-Gewebespiegel entscheidender zu sein als der jeweilige Serumspiegel [114].

Ein anderer interessanter Aspekt zeigte sich beim Vergleich der Nebenwirkungsraten insbesondere Fieberraten zwischen der alleinigen oralen Ciprofloxacin-Prophylaxe (1 Tag vor Biopsie bis 3-7 Tage nach Biopsie) und der zusätzlichen perioperativen intravenösen Gabe von Ciprofloxacin. Es ließ sich kein besserer Infektionsschutz nachweisen. Im Gegenteil: Patienten, die die alleinige orale Therapie mittels Filmtabletten (2 mal täglich 500 mg) erhielten, zeigten weniger häufig Fieber bzw. Schüttelfrost und mussten seltener nach der Biopsie einen Arzt aufsuchen aufgrund von Beschwerden. Eine zusätzliche periinterventionelle Ciprofloxacin-Gabe zeigte demnach in der Studienreihe keinen zusätzlichen Benefit, sodass dieses Regime wieder verlassen wurde.

Als ebenso wichtig wie die Wahl des Antibiotikums, erwies sich die Behandlungsdauer der Prophylaxe. So konnte eine geringere Komplikationsrate ab einer Behandlungsdauer von mindestens 5 Tagen nachgewiesen werden. Patienten, die 4 Tage oder weniger die antibiotische Abschirmung erhielten, mussten sich häufiger infektionsbedingt einer ärztlichen Behandlung unterziehen. Darüber hinaus wurde ihnen auch häufiger ein Folge-Antibiotikum verschrieben.

Existierende Studien plädieren dagegen eher für eine kürzere antibiotische Behandlung:

So empfehlen amerikanische Leitlinien eine generelle eintägige Antibiotika-Prophylaxe für Prostata-Stanzbiopsien [113]. Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen dagegen nur bei low-risk-Patienten eine single-dose-Prophylaxe, bei high-risk-Patienten (mit schwerwiegenden Komorbiditäten) eine prolongierte Gabe über mehrere Tage [112].

2004 stellten Sabbagh et al. nach einer prospektiven, randomisierten Studie mit 363 Patienten fest, dass sich keine klinische Relevanz zeigte, ob Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin 1 oder 3 Tage lang gegeben wurden [115]. Dabei wiesen 2 der 363 (0,55%) eine Urosepsis im Verlauf auf, andere Infektionen wurden nicht beobachtet. 2005 untersuchten Shigemura et al. bei 236 Patienten vor und nach Prostatastanzbiopsie die Serumwerte der Patienten (Leukozyten, C-reaktives Protein) [116]. Nach Auswertung der Serumwerte ließ sich auch laborchemisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die 600 mg Levofloxacin an einem Tag, und denen, die je 300 mg über 3 Tage erhalten, feststellen.

Eine Doppelblind-Studie mit 247 Patienten in Chicago wollte 2007 beweisen, dass die Einmalgabe von Ciprofloxacin einer 3-tägigen Prophylaxe nicht unterlegen sei [117]. Hier zeigte sich jedoch die 3-tägige Gabe mit besserem Outcome: Es zeigten sich häufiger unauffällige Urinkulturen (1 Tag: 94,8%; 3 Tage: 98%) sowie weniger häufig klinische Infektionszeichen bis zum 21. Tag nach Biopsie (1 Tag: 96,7%; 3 Tage: 98,5%).

Eine weitere französische und eine türkische Studie (n= 288 bzw. 400) belegten, dass kein zusätzlicher Benefit durch eine 3 tägige Gabe entstand [118, 119], entscheidend waren hier die Vergleiche der ausgewerteten Urinkulturen und das Vorliegen klinischer Infektionsparameter bis 2 Wochen nach der Biopsie.

Dass diese Studie eine deutliche Überlegenheit der längerfristigen Antibiotikagaben zeigt, könnte daran liegen, dass die Patienten über einen fast doppelt so langen Zeitraum (30 Tage) beobachtet wurden, sodass spät auftretende Biopsie-assoziierte Infektionen erkannt werden konnten.

5.6. Nebenwirkungen aus Sicht der Patienten

Eine Betrachtung des Problemempfindens aus Sicht der Patienten stellt eine entscheidende Rolle in der Auswertung dieser Studie dar. So hing die hier nachgewiesene Re-Biopsie-Bereitschaft grundlegend davon ab, wie beeinträchtigend die Männer den Eingriff empfanden. Dies hing wiederum davon ab, ob die Patienten im Verlauf:

- Fieber/Schüttelfrost sowie
- Schmerzen im Biopsiebereich erlitten und resultierend einen
- Biopsie-assoziierten Arztkontakt mit eventueller nachfolgender
- Antibiotikaeinnahme in Anspruch nehmen mussten.

Es sei darauf nochmals verwiesen, dass hierbei die postinterventionellen Schmerzen im Biopsiebereich gemeint sind. Die Schmerzen während des Eingriffs zeigten sich in dieser Studie nicht maßgebend für die Re-Biopsiebereitschaft.

Eine entscheidende Bedeutung kommt hierbei also nicht nur der möglichst schmerzarmen Biopsie zu, sondern vor allem der postinterventionellen Schmerzbeherrschung. Möglicherweise ist dies mit einer geeigneten

Bedarfsmedikation für den Zeitraum nach der Biopsie für entsprechende Patienten zu erreichen (z.B. Novalgin© bis zu 4 x 30 Tropfen für 5 Tage).

Als sehr belastend empfanden die Männer der Studie im postoperativen Verlauf auftretendes Fieber. Fast die Hälfte (43,8 %) sah dies als schwerwiegend an, ein Viertel der Patienten als mäßiges Problem. Weiterhin stellte auch das Symptom „Schüttelfrost“ für 40 % der Patienten eine große Belastung dar.

Als geringfügige Beschwerden wurden von den Patienten Makrohämaturie (15,6%), Hamätochezie (17,1%) und Hämatospermie (30,4%) angegeben. Auch Rosario beschrieb diese Kriterien als „minor“-Kriterien, die nicht mit einer geringeren Akzeptanz einhergehen [87]. Hingegen beschrieben ein Viertel der sexuell-aktiven Männer seiner Studie das Auftreten von Hämatospermie als „mäßiges bis großes Problem“. Auch in dieser Studie beträgt dieser Anteil fast ein Drittel, trotz erheblich höherem Durchschnittsalter der Patienten im Vergleich zu seiner Arbeit.

Überaus wichtig für die Zufriedenheit der Patienten und für die Bereitschaft zur eventuellen Re-Biopsie bleibt somit die Vermeidung von Biopsie-assoziierten Infektionen, insbesondere durch ein aseptisches Vorgehen während der Biopsie sowie durch eine zeitlich angepasste periinterventionelle antibiotische Prophylaxe (siehe oben).

Weitere sehr belastende Probleme für die Patienten waren „anderweitige Beschwerden“. Hierunter wurden zusammengefasst:

- Allgemeine Krankheitssymptome (50 %):
z.B. Schlappheit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Schwindel, Obstipation
- Andere urologische Krankheitssymptome (9,4 %):
z.B. Dysurie, Harnverlust, Problem mit Katheter
- Diverse Schmerzsymptomatik (15,6 %):
z.B. Rückenschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Schmerzen in der Analregion
- Psychische Beschwerden (25 %):
z.B. aufgrund des Biopsiebefundes, Angstzustände

Die Patienten durften hierbei die Beschwerden frei nennen. So entstand eine Vielzahl an unterschiedlichsten Sorgen, die den Männern nach der Biopsie begegneten. Dabei nahmen allgemeine Beschwerden wie Müdigkeit, Schlappheit, Schwindel u.a. die Hälfte dieser Probleme ein. Nicht zu unterschätzen waren aber auch die psychischen Belastungen, die Patienten beeinträchtigen können. Auch andere Studien bestätigen Angststörungen und Depressionen infolge einer Prostatastanzbiopsie. So untersuchte Wade et al. 2013 als Teil von Rosarios Patientenbefragung nach Prostatastanzbiopsie [87] das Auftreten von Angststörungen und Depressionen anhand der 14 Items beinhaltenden Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale (HADS) zu verschiedenen Zeitpunkten, unter anderem direkt nach der Biopsie, 7 Tage sowie 35 Tage nach Biopsie [120]. Am 10. Tag erhielten die Männer jeweils ihr histologisches Ergebnis. Es zeigte sich ein Unterschied zwischen Männern mit positivem (12,9 %) oder negativem Ergebnis (3-7%). Ebenso korrelierte das Auftreten von Fieber und Infektionen im Verlauf mit einem erhöhten HADS-Score.

Für die Männer, die sich einer Prostatastanzbiopsie unterziehen, beginnt danach eine belastende Zeit des Wartens bis zur Bekanntgabe des Biopsie-Ergebnisses. In dieser Zeit können vermehrtes Grübeln, Stress und Anspannung die Akzeptanz der Biopsie sowie die Bereitschaft zur Re-Biopsie negativ beeinflussen [120]. Ebenso können im Falle eines bestätigten Prostata-Karzinoms mit resultierender Therapie (z.B. radikale Prostatovesikulektomie) Verzweiflung, Todesangst und Zukunftssorgen den Patienten zusätzlich belasten [121].

5.7. Anzahl der Stanzzyylinder

Laut EAU-Richtlinien sollte bei der Erstbiopsie der Prostata die Entnahme von 10-12 Stanzzylindern erfolgen [112]. Jedoch ist diese nicht unumstritten, da die Detektionsrate für ein Prostata-Karzinom in mehreren Publikationen in der extendierten Biopsie höher ausfiel. So wurden in einer 2014 erschienenen Studie von Li et al. die PCA-Detektionsrate einer initialen Sättigungsbiopsie (n=438; 20-24 Stanzen) mit einer Standardbiopsie (n=3338; 12-14 Stanzen) verglichen [122]. Sie konnten eine statistisch signifikant höhere Detektionsrate in der Sättigungsbiopsie-Kohorte nachweisen (52% vs. 43%). Eine weitere Studie von Jiang et al. zeigte

ebenfalls eine signifikant höhere PCA-Detektionsrate bei vergleichbarer Morbidität zugunsten der initial extendierten Biopsie [123].

Wir konnten dagegen keine besseren Ergebnisse in der 24-fach-Biopsie erreichen, im Gegenteil. In dieser Studie wurden Detektionsraten von 50% in den 12-fach-Biopsien (n=86) unter Lokalanästhesie und 44,4% in den 24-fach-Stanzbiopsien (n=36) unter Allgemeinanästhesie erreicht. Die Entnahme von 12 Proben zeigte sich somit überlegen. Auch Türk et al. konnte dies 2015 noch eindrucksvoller nachweisen: es zeigten sich in einem Vergleich zwischen 10-12-fach Biopsien (n=357) und 20-24-fach-Biopsien (n=68) höhere Detektionsraten auf Seiten der 10-12-fach-Standardbiopsie (58% vs. 40%) [80].

Hinsichtlich auftretender Komplikationen ergab sich in dieser Studie ein weiterer Unterschied: Es ließ sich feststellen, dass Patienten nach einer 12-fach-Prostatastanzbiopsie öfter komplikationsbedingt eine ärztliche Behandlung benötigten (21,3 %) als Patienten nach einer 24-fachen Biopsie in Narkose (2,9 % = 1 Patient). Bei einem nur halb so großen Gruppenumfang der 24-fachen Biopsie mag dieses Ergebnis jedoch nicht reell erscheinen. In der Publikation von Türk et al. konnte wiederum erwiesen werden, dass die Rate an schweren Komplikationen nach Stanzbiopsie (in seiner Studie Prostatitiden, Harnverhaltung und rektale Blutungen) nach initial extendierter 20-fach-Stanzbiopsie deutlich häufiger auftraten als nach einer erstmaligen 12-fach-Stanzbiopsie (6,1% vs. 2,1%) [80].

Grundsätzlich ist eine Interpretation aller in diesem Abschnitt aufgeführten Publikationen schwierig, liegt doch stets eine gewisse Asymmetrie der Gruppengrößen vor:

	10-12-fach-Biopsien (n)	20-24-fach-Biopsien (n)
Li et al.	3338	438
Türk et al.	357	68
Diese Studie	86	36

Tabelle 32: Anzahl der Biopsien in der Literatur

In Bezug auf das Schmerzempfinden der Patienten unterschieden sich beide Formen naturgemäß erheblich: So erlebten Patienten die 24-fach-

Prostatastanzbiopsie unter völliger Schmerzausschaltung (Allgemeinanästhesie) deutlich angenehmer als die Biopsie unter Lokalanästhesie. Dagegenzusetzen wären die allgemein höheren Komplikationen einer Allgemeinanästhesie wie Intubationsschwierigkeiten, Kreislaufdepression sowie PONV [124] und der nicht zu unterschätzende zeitliche Mehraufwand: So reduziere sich laut einer aktuellen Studie von Caggiano et al. signifikant die gesamte Eingriffszeit, wenn statt einer Allgemeinanästhesie eine lokalanaesthetische Alternative gewählt wird [125].

Im Hinblick auf postoperative Schmerzen unterschieden sich die 12-fach- und die 24-fach-Biopsie nicht. Ebenso wenig mussten nach einer der beiden Methoden mehr Schmerzmittel im Verlauf verschrieben werden.

Ein bedeutender Vorteil der extendierten Prostatastanzbiopsie unter Allgemeinanästhesie scheint demnach in der optimalen Schmerzbeherrschung zu liegen. Dem gegenüber steht allerdings die gute Akzeptanz der schmerzhafteren 12-fach-Biopsie unter Lokalanästhesie: Über die Hälfte der Patienten (54,1 %) beschrieben die empfundenen Schmerzen als „wenig“; 15,3 % hatten „überhaupt keine“ Schmerzen. Insgesamt gesehen stellt die eher überwiegend durchgeführte 12-fach-Prostatastanzbiopsie mittels Infiltrationsanästhesie einen gut verträglichen, komplikationstechnisch der extendierten Biopsie nicht unterlegenen, diagnostischen Eingriff dar, dessen bessere Detektionsraten sich mehrfach belegen lassen [80, 92, 93].

Eine relativ neue Methode der Prostatastanzbiopsie stellt die MRT/TRUS-Fusion-Biopsie dar, mit der zuvor angefertigte Bilddaten der Magnetresonanztomographie während der Echtzeit-Ultraschalluntersuchung verwendet werden können, um eine gezielte Biopsie suspekter Areale zu ermöglichen, die im transrektalen Ultraschall nicht sichtbar sind. Eine aktuelle Studie aus Deutschland untersuchte 2015 dazu 168 Patienten nach vorangegangener negativer Prostatastanzbiopsie [126]. Die Männer unterzogen sich jeweils einer gezielten MRT/TRUS-Fusions-Biopsie, in gleicher Sitzung fand eine systematische Biopsie mit 12 Zylindern statt. Brock et al. fanden heraus, dass sich die Detektionsrate durch die gezielte fusionsgestützte Biopsie um weitere 19% erhöht als durch alleinige 12-fach-Biopsie (37,5%). Klinisch signifikante Karzinome nach Epstein-Klassifikation wurden häufiger mittels gezielter Biopsie detektiert (84,4%) als bei der systematischen Biopsie (65,1%). Jedoch empfehlen auch die Autoren keinesfalls den Verzicht der systematischen 12-fach-Biopsie. So konnte bei 24 Patienten, deren MRT-Bildgebung keine Läsionen zeigte,

in 7 Fällen doch durch 12-fach-Biopsie ein Karzinomnachweis erfolgen. Die standardisierte Entnahme von 12 Zylindern bleibt also obligat.

Wiederum wären ohne kombinierte Anwendung beider Techniken bei der 12-fach-Biopsie 8 Tumoren (11,3%) übersehen worden. Der Nachweis erfolgte allein über die fusionsgestützte Biopsie. Zum Vergleich und zur Veranschaulichung der Bedeutung der neuen Biopsietechnik zogen Brock et al. eine Studie von 2002 von Roehl et al. heran [127]. Demnach betrug die Nachweisrate nachgewiesener Prostata-Karzinome bei initial negativer Vorbiopsie bei der ersten Re-Biopsie 17% und verringerte sich bei jeder weiteren Biopsie auf 14%, 11% und auf 9%. Bei derart häufigen Biopsien ist von einer erheblichen physischen und psychischen Belastung der Patienten auszugehen.

In Bezug auf einen Risikofaktor allerdings könnte die erweiterte 24-fach-Biopsie in Narkose von entschiedenem Vorteil sein: Es stellte sich heraus, dass Patienten mit kleinen Prostatae ($< 20 \text{ cm}^3$) die 12-fach-Biopsie im Durchschnitt signifikant ($p<0,035$) schmerzhafter empfanden als Männer mit mittleren oder größeren Prostata-Volumina ($20 - 50 \text{ cm}^3$ bzw. $> 50 \text{ cm}^3$). Für diese Patienten wäre demnach eine initiale 24-fach-Biopsie in Narkose die vorteilhaftere Alternative.

Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, ein höheres Prostata-Volumen gehe mit stärkeren Schmerzen einher. So zeigte eine koreanische Studie 2007, dass Männer mit Prostatae $>40 \text{ cm}^3$ signifikant höhere peri- und postinterventionelle Schmerzen via VAS-Skala angaben, als diese mit kleineren Prostata-Volumina $< 40\text{cm}^3$ [128]. Diese Publikation von Tae Jin Yun umfasste jedoch nur 71 Probanden.

Allerdings gibt ihm eine aktuelle Studie aus Spanien mit 1188 Patienten recht [129]. Hier zeigten sich die Faktoren Alter, stattgehabte Biopsien, Schmerzen bei der digital-rektalen Untersuchung sowie das Prostata-Volumen assoziiert mit stärkeren periinterventionellen Schmerzen.

5.8. Risikofaktoren für Blutungen

Während der Auswertung konnten verschiedene Risikofaktoren herausgearbeitet werden, die die Wahrscheinlichkeit erhöhten, nach der Biopsie unter einer Blutung in Form einer Hämaturie zu leiden:

5.8.1. Benigner histologischer Befund

Patienten, deren histologischer Befund kein Prostata-Karzinom, sondern beispielsweise eine benigne Prostatahyperplasie oder eine Prostatitis ergab, gaben häufiger Hämaturie an, als Patienten, bei denen ein Prostata-Karzinom detektiert wurde. Aus makroskopisch-pathologischer Sicht ist eine akute bzw. chronische Entzündung stets durch eine Hyperämie und vermehrte Vaskularisierung gekennzeichnet. Eine weitere mögliche Erklärung liefert die durch einige Publikationen in Frage gestellte vermehrte Angiogenese bzw. „microvessel density“ in Prostata-Karzinomen. Naturgemäß geht man bei Malignomen von einer vermehrten Durchblutung aus, wie es auch bei anderen bösartigen Tumoren der Fall ist. Beim Prostata-Karzinom ist dies nicht zwangsläufig der Fall. So haben beispielsweise Tretiakova et al. 2013 in pathologischen Untersuchungen von physiologischem Prostatagewebe und dem von Prostata-Karzinomen keine signifikante Zunahme der „microvessel density“ in Prostata-Karzinomen beobachten können [130]. Auch eine italienische Studie konnte 2002 lediglich bei höhergradigen Gleason-Scores eine Korrelation mit „microvessel density“ beobachten [131].

5.8.2. Niedriger Body-Maß-Index

Je niedriger der Body-Maß-Index, desto höher zeigte sich das Hämaturie-Risiko. Während Männer mit einer erstgradigen Adipositas (BMI 30-34,9 kg/m²) zu 48 % und Männer mit einer zweitgradigen Adipositas (BMI 35-39,9 kg/m²) nur zu 33 % Blut im Urin fanden, hatten dies je 75 % der leicht übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten.

Die regelmäßige Einnahme eines gerinnungshemmenden Medikamentes wie ASS, Falithrom, Xarelto und anderen stellte **kein** erhöhtes Risiko für Hämaturie, Hämatochezie und Hämatospermie dar. Die Einnahme von niedrig dosierten Thrombozytenaggregationshemmern ist weiterhin nicht als Kontraindikation zu werten [99, 132].

6. Zusammenfassung

Die prospektive klinische Studie mit 122 Patienten am AMEOS-Klinikum Haldensleben hatte zum Ziel, die Akzeptanz der Patienten gegenüber einer durchgeführten Prostatastanzbiopsie und die damit verbundene Bereitschaft, sich gegebenenfalls einer Re-Biopsie zu unterziehen, mithilfe von Fragebögen zu untersuchen. Die Männer zwischen 51 und 85 Jahren sollten direkt nach dem Eingriff sowie 7 Tage und 30 Tage nach der Biopsie diesen beantworten. Durch die Analyse von auftretenden postinterventionellen Komplikationen wurden Gründe für eine mögliche ablehnende Haltung erörtert. Um eine Verbesserung der Durchführung und der Nebenwirkungshäufigkeit zu erreichen, wurde nach möglichen Risikofaktoren gefahndet. Dank einer überaus guten Rücklaufquote von 99,2 % (Fragebogen nach 7 Tagen) bzw. 94,3 % (Fragebogen nach 30 Tagen) konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

- 78 % der Männer fanden die Biopsie wenig bis überhaupt nicht körperlich belastend
- 78,2 % empfanden den Eingriff als wenig bis überhaupt nicht schmerhaft
- 89,4 % gaben an, sich wahrscheinlich oder auf jeden Fall einer erneuten notwendigen Biopsie zu unterziehen

Die nachgewiesene Re-Biopsie-Bereitschaft hing grundlegend davon ab, ob die Patienten im Verlauf:

- Fieber/Schüttelfrost sowie
- Schmerzen im Biopsiebereich erlitten und resultierend einen
- Biopsie-assoziierten Arztkontakt mit eventueller nachfolgender
- Antibiotikaeinnahme in Anspruch nehmen mussten.

Die Häufigkeit der auftretenden Komplikationen deckte sich dabei weitestgehend mit anderen existierenden Studien.

Hämaturie (66,7 %) und Hämatospermie (40 %) waren dabei am häufigsten zu beobachten. Für die Patienten allerdings waren dies nur geringfügige Beschwerden. Aus Sicht der meisten Männer stellte postoperatives Fieber das größte auftretende Problem dar. Überaus wichtig ist und bleibt demnach die Vermeidung von Biopsie-assoziierten Infektionen. In dieser Studie zeigte sich dabei die alleinige orale

Prophylaxe mit Ciprofloxacin (2 x täglich 500 mg), beginnend am Vortag, am erfolgreichsten. Die perioperative intravenöse single-shot-Prophylaxe mit Gentamicin gemäß den amerikanischen Leitlinien schnitt deutlich schlechter ab. Ebenso konnte kein zusätzlicher Benefit durch die Kombination von oraler und intravenöser Ciprofloxacin-Gabe erreicht werden. Weiterhin zeigte sich, dass die empfohlene antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin mindestens bis 5 Tage nach der Biopsie fortgeführt werden sollte. Darunter konnten signifikant weniger Fieber und Infektionen festgestellt werden.

Da neben postoperativ auftretendem Fieber auch Schmerzen im Biopsie-Bereich in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff ein belastendes Problem darstellten, könnte über eine künftige Bedarfsmedikation z.B. in Form eines nicht-steroidalen Anti-Rheumatikums wie Novalgin© (bis 4 x 30 Tropfen) nachgedacht werden.

Im Vergleich zwischen 12-fach-Prostatastanzbiopsie in Lokalanästhesie und 24-fach-Stanzbiopsie in Allgemeinanästhesie zeigte sich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich auftretender Komplikationen. Allerdings konnte eine bessere Detektionsrate in der 12-fach-Biopsie bewiesen werden (50 % vs. 44 %). Über die Hälfte der Patienten (54,1 %) beschrieben während dieser Form der Biopsie die empfundenen Schmerzen als „wenig“. 15,3 % hatten „überhaupt keine“ Schmerzen. Die überwiegend durchgeführte 12-fach-Prostatastanzbiopsie mittels Lokalanästhesie stellt damit einen gut verträglichen, komplikationstechnisch der extendierten Biopsie nicht unterlegenen diagnostischen Eingriff dar, dessen bessere Detektionsraten für sich sprechen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen einen wesentlichen Beitrag zur Erarbeitung von einheitlichen definitiven Standards zur Durchführung von Prostatastanzbiopsien mit Beschreibung der Anzahl der Biopsien dar, die derzeit noch nicht existieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Prostatakrebs 2011. 6 ed. 2011, Berlin.
2. Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. Can. J. Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-3871.
3. Beske F, B.E., Katalinic A, Krauss C, Pritzkuleit R., *Gesundheitsversorgung 2050 -Prognose für Deutschland*. Pressemitteilung des IGSF. IGSF, 2009.
4. Bott, S.R., et al., *Prostate cancer management: (1) an update on localised disease*. Postgrad. Med. J, 2003. **79**(936): p. 575-580.
5. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095-2101.
6. Fine, S.W., et al., *Anatomy of the anterior prostate and extraprostatic space: a contemporary surgical pathology analysis*. Adv. Anat. Pathol, 2007. **14**(6): p. 401-407.
7. Seisen, T., et al., *[The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts]*. Prog. Urol, 2012. **22 Suppl 1**: p. S2-S6.
8. Selman, S.H., *The McNeal prostate: a review*. Urology, 2011. **78**(6): p. 1224-1228.
9. McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate*. Prostate, 1981. **2**(1): p. 35-49.
10. McNeal, J.E., *Normal histology of the prostate*. Am. J. Surg. Pathol, 1988. **12**(8): p. 619-633.
11. Zong, Y. and A.S. Goldstein, *Adaptation or selection--mechanisms of castration-resistant prostate cancer*. Nat. Rev. Urol, 2013. **10**(2): p. 90-98.
12. Schrecengost, R. and K.E. Knudsen, *Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer*. Semin. Oncol, 2013. **40**(3): p. 244-258.
13. Yapp, D.T., et al., *Non-invasive evaluation of tumour hypoxia in the Shionogi tumour model for prostate cancer with 18F-EF5 and positron emission tomography*. BJU. Int, 2007. **99**(5): p. 1154-1160.
14. Grossmann, M., A.S. Cheung, and J.D. Zajac, *Androgens and prostate cancer: pathogenesis and deprivation therapy*. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab, 2013. **27**(4): p. 603-616.
15. Carter, B.S., et al., *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 1992. **89**(8): p. 3367-3371.
16. Irvine, R.A., et al., *The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer*. Cancer Res, 1995. **55**(9): p. 1937-1940.
17. Shen, M.M. and C. Abate-Shen, *Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges*. Genes Dev, 2010. **24**(18): p. 1967-2000.
18. Gelmann, E.P., *Searching for the gatekeeper oncogene of prostate cancer*. Crit Rev. Oncol. Hematol, 2003. **46 Suppl**: p. S11-S20.
19. Kluth, M., et al., *Concurrent deletion of 16q23 and PTEN is an independent prognostic feature in prostate cancer*. Int. J. Cancer, 2015.
20. Fournier, P.G., et al., *The TGF-beta Signaling Regulator PMEPA1 Suppresses Prostate Cancer Metastases to Bone*. Cancer Cell, 2015. **27**(6): p. 809-821.
21. Huang, Y., et al., *Overexpression of FGF9 in Prostate Epithelial Cells Augments Reactive Stroma Formation and Promotes Prostate Cancer Progression*. Int. J. Biol. Sci, 2015. **11**(8): p. 948-960.

22. Siu, M.K., et al., *Loss of EGFR signaling regulated miR-203 promotes prostate cancer bone metastasis and tyrosine kinase inhibitors resistance*. Oncotarget, 2014. **5**(11): p. 3770-3784.
23. *Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. 2011 Jan 24]. Jahresbericht*. 2005, 2005.
24. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review 1975-2004*. National Cancer Institute, Section 23: Prostate Cancer, 2007.
25. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU. Int, 2003. **91**(9): p. 789-794.
26. Zeegers, M.P., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis*. Cancer, 2003. **97**(8): p. 1894-1903.
27. *Forschungsbericht "Familiäres Prostatakarzinom" der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München*. 2007.
28. Graham, S., et al., *Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland*. J. Natl. Cancer Inst, 1983. **70**(4): p. 687-692.
29. Hebert, J.R., et al., *Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study*. J. Natl. Cancer Inst, 1998. **90**(21): p. 1637-1647.
30. Morton, R.A., Jr., *Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men*. Urology, 1994. **44**(5): p. 637-645.
31. Lin, P.H., W. Aronson, and S.J. Freedland, *Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence*. BMC. Med, 2015. **13**: p. 3.
32. Miyanaga, N. and H. Akaza, *[Prostate cancer prevention]*. Gan To Kagaku Ryoho, 2015. **42**(5): p. 538-543.
33. Marks, L.S., et al., *Prostate cancer in native Japanese and Japanese-American men: effects of dietary differences on prostatic tissue*. Urology, 2004. **64**(4): p. 765-771.
34. Boyle, P., G. Severi, and G.G. Giles, *The epidemiology of prostate cancer*. Urol. Clin. North Am, 2003. **30**(2): p. 209-217.
35. Dennis, L.K., J.M. Ritchie, and M.I. Resnick, *Prostate cancer and consistency of reporting sexual histories in men over age 50*. Prostate Cancer Prostatic. Dis, 2005. **8**(3): p. 243-247.
36. Khan, M.A. and A.W. Partin, *Vasectomy and prostate cancer*. Rev. Urol, 2004. **6**(1): p. 46-47.
37. Bae, J.M., *Human papillomavirus 16 infection as a potential risk factor for prostate cancer: an adaptive meta-analysis*. Epidemiol. Health, 2015. **37**: p. e2015005.
38. Volgareva, G.M., *[Prostate cancer: papillomaviruses as a possible cause]*. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk, 2015(1): p. 95-100.
39. Denis, L.J., G.P. Murphy, and F.H. Schroder, *Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer*. Cancer, 1995. **75**(5): p. 1187-1207.
40. Dhom, G., *Histopathology of prostate carcinoma. Diagnosis and differential diagnosis*. Pathol. Res. Pract, 1985. **179**(3): p. 277-303.
41. Byar, D.P. and F.K. Mostofi, *Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique*. Cancer, 1972. **30**(1): p. 5-13.
42. Bostwick, D.G. and I. Meiers, *Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006*. Arch. Pathol. Lab Med, 2006. **130**(7): p. 952-957.

43. Bostwick, D.G. and J. Qian, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Mod. Pathol, 2004. **17**(3): p. 360-379.
44. Iczkowski, K.A., *Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains*. Arch. Pathol. Lab Med, 2006. **130**(6): p. 835-843.
45. Montironi, R., et al., *Origins of prostate cancer*. Cancer, 1996. **78**(2): p. 362-365.
46. Schostak, M., et al., [Prostate biopsy -- practical examination of the adequacy of Chen's virtual strategy]. Aktuelle Urol, 2005. **36**(2): p. 149-153.
47. Breul, J., et al., *Prostatakarzinom*, in *MANUAL Urogenitale Tumoren*. 2003, Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München: München. p. 1-42.
48. Schroder, F.H., et al., *Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up*. N. Engl. J. Med, 2012. **366**(11): p. 981-990.
49. Carlsson, S., et al., *The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial*. Eur. J. Cancer, 2011. **47**(4): p. 545-553.
50. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL*,. 2014.
51. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. N. Engl. J. Med, 2013. **369**(3): p. 213-223.
52. Arias, E., *United States life tables*, 2006. Natl. Vital Stat. Rep, 2010. **58**(21): p. 1-40.
53. D'Amico, A.V., et al., *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy*. N. Engl. J. Med, 2004. **351**(2): p. 125-135.
54. D'Amico, A.V., et al., *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era*. J. Clin. Oncol, 2003. **21**(11): p. 2163-2172.
55. D'Amico, A.V., et al., *Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy*. JAMA, 2005. **294**(4): p. 440-447.
56. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-974.
57. Klotz, L., *Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer*. Urol. Oncol, 2006. **24**(1): p. 46-50.
58. Warlick, C., et al., *Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome*. J. Natl. Cancer Inst, 2006. **98**(5): p. 355-357.
59. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N. Engl. J. Med, 2005. **352**(19): p. 1977-1984.
60. D'Amico, A.V., et al., *6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **292**(7): p. 821-827.
61. Pollack, A., et al., *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2002. **53**(5): p. 1097-1105.

62. Zietman, A.L., et al., *Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **294**(10): p. 1233-1239.
63. Heidenreich, A., C.H. Ohlmann, and S. Polyakov, *Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy*. Eur. Urol, 2007. **52**(1): p. 29-37.
64. Walsh, P.C., *The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy*. J. Urol, 2007. **177**(5): p. 1632-1635.
65. Machtens, S., et al., *Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer*. World J. Urol, 2006. **24**(3): p. 289-295.
66. Bolla, M., et al., *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 103-106.
67. Bolla, M., et al., *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. N. Engl. J. Med, 1997. **337**(5): p. 295-300.
68. Baumunk, D., et al., *[High-intensity focussed ultrasound in low-risk prostate cancer - oncological outcome and postinterventional quality of life of an inexperienced therapy centre in comparison with an experienced therapy centre]*. Aktuelle Urol, 2013. **44**(4): p. 285-92.
69. Schroder, F., *Konservative Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms*, in *Konservative Therapie des Prostatakarzinoms*, R. Nagel, Editor. 1987, Springer Verlag: Berlin.
70. Lloyd, A., et al., *Eliciting patient preferences for hormonal therapy options in the treatment of metastatic prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic. Dis, 2008. **11**(2): p. 153-159.
71. Lytton, B., *Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment*. J. Urol, 2001. **165**(6 Pt 1): p. 1859-1862.
72. Machtens, S., et al., *The history of endocrine therapy of benign and malignant diseases of the prostate*. World J. Urol, 2000. **18**(3): p. 222-226.
73. McLeod, D.G., *Hormonal therapy: historical perspective to future directions*. Urology, 2003. **61**(2 Suppl 1): p. 3-7.
74. Heidenreich, A., et al., *[EAU guidelines on prostate cancer]*. Actas Urol. Esp, 2009. **33**(2): p. 113-126.
75. Berthold, D.R., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study*. J. Clin. Oncol, 2008. **26**(2): p. 242-245.
76. Petrylak, D.P., et al., *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. N. Engl. J. Med, 2004. **351**(15): p. 1513-1520.
77. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. N. Engl. J. Med, 2004. **351**(15): p. 1502-1512.
78. Ryan, C.J., A. Molina, and T. Griffin, *Abiraterone in metastatic prostate cancer*. N. Engl. J. Med, 2013. **368**(15): p. 1458-1459.
79. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J. Urol, 1989. **142**(1): p. 71-74.
80. Turk, Z., et al., *[Prostate cancer detection rates: comparison of standard biopsy with prompt rebiopsy and a one-time extended biopsy]*. Urologe A, 2015. **54**(1): p. 28-33.

-
81. Lee, G., et al., *Trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate: nationwide diversity in practice and training in the United Kingdom*. Int. Urol. Nephrol, 2007. **39**(1): p. 185-188.
 82. Leippold, T., et al., *Prostate biopsy in Switzerland: a representative survey on how Swiss urologists do it*. Scand. J. Urol. Nephrol, 2008. **42**(1): p. 18-23.
 83. Loeb, S., *Prostate biopsy: a risk-benefit analysis*. J. Urol, 2010. **183**(3): p. 852-853.
 84. Pepe, P., et al., *Prostate cancer detection at repeat biopsy: can pelvic phased-array multiparametric MRI replace saturation biopsy?* Anticancer Res, 2013. **33**(3): p. 1195-1199.
 85. Albert, U.S., et al., [The population-based mammography screening programme in Germany: uptake and first experiences of women in 10 federal states]. Gesundheitswesen, 2012. **74**(2): p. 61-70.
 86. Patel, A.R. and J.S. Jones, *Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer*. Curr. Opin. Urol, 2009. **19**(3): p. 232-237.
 87. Rosario, D.J., et al., *Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study*. BMJ, 2012. **344**: p. d7894.
 88. Freedman, V.A., D.A. Wolf, and B.C. Spillman, *Disability-Free Life Expectancy Over 30 Years: A Growing Female Disadvantage in the US Population*. Am J Public Health, 2016. **106**(6): p. 1079-85.
 89. Ged, Y. and A.M. Horgan, *Management of castrate-resistant prostate cancer in older men*. J Geriatr Oncol, 2016. **7**(2): p. 57-63.
 90. Paterson, C., et al., *Early oncological and functional outcomes following radical treatment of high-risk prostate cancer in men older than 70 years: A prospective longitudinal study*. Urol Oncol, 2016. **34**(8): p. 335 e1-7.
 91. Heidelberg, H.d.U.; Available from: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/PRECISION-Studie.140559.0.html>.
 92. Chen, R., et al., *Development and external multicenter validation of Chinese Prostate Cancer Consortium prostate cancer risk calculator for initial prostate biopsy*. Urol Oncol, 2016. **34**(9): p. 416 e1-7.
 93. Siddiqui, M.M., et al., *Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(9).
 94. Mkinen, T., et al., *Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study*. Urology, 2002. **60**(5): p. 846-50.
 95. Gallina, A., et al., *Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men*. Int J Cancer, 2008. **123**(3): p. 647-52.
 96. Nam, R.K., et al., *Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. J Urol, 2013. **189**(1 Suppl): p. S12-7; discussion S17-8.
 97. Raaijmakers, R., et al., *Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program*. Urology, 2002. **60**(5): p. 826-30.
 98. Djavan, B., et al., *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study*. J Urol, 2001. **166**(3): p. 856-60.
 99. Enzmann, T., et al., [Prostate biopsy: Procedure in the clinical routine]. Urologe A, 2015. **54**(12): p. 1811-20; quiz 1821-2.
 100. van den Heuvel, S., et al., *Complications of initial prostate biopsy in a European randomized screening trial*. Am J Clin Exp Urol, 2013. **1**(1): p. 66-71.

101. Bulut, S., et al., *Association between pre-biopsy white blood cell count and prostate biopsy - related sepsis*. Cent European J Urol, 2015. **68**(1): p. 86-90.
102. Choi, J.W., et al., *Febrile urinary tract infection after prostate biopsy and quinolone resistance*. Korean J Urol, 2014. **55**(10): p. 660-4.
103. Song, W., et al., *Incidence and management of extended-spectrum beta-lactamase and quinolone-resistant Escherichia coli infections after prostate biopsy*. Urology, 2014. **84**(5): p. 1001-7.
104. Toner, L., D.M. Bolton, and N. Lawrentschuk, *Prevention of sepsis prior to prostate biopsy*. Investig Clin Urol, 2016. **57**(2): p. 94-9.
105. Wagenlehner, F.M., et al., *Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study*. Eur Urol, 2013. **63**(3): p. 521-7.
106. Yildirim, M.E., et al., *The comparison of the influence between two different bowel preparation methods on sepsis after prostate biopsies*. Cent European J Urol, 2015. **68**(1): p. 91-4.
107. Loeb, S., et al., *Systematic review of complications of prostate biopsy*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 876-92.
108. Cannon, G.M., Jr., M.C. Smaldone, and D.L. Paterson, *Extended-spectrum beta-lactamase gram-negative sepsis following prostate biopsy: implications for use of fluoroquinolone prophylaxis*. Can J Urol, 2007. **14**(4): p. 3653-5.
109. Carlson, W.H., et al., *Multi-drug resistant E.coli urosepsis in physicians following transrectal ultrasound guided prostate biopsies--three cases including one death*. Can J Urol, 2010. **17**(2): p. 5135-7.
110. Chappell, B. and T. O'Brien, *Infections after prostate biopsy and antibiotic resistance*. BJU Int, 2009. **103**(3): p. 409.
111. Thompson, P.M., J. Philpott-Howard, and W. Wang, *Is the current antibiotic prophylaxis policy in transrectal prostate biopsy still safe?* BJU Int, 2009. **104**(2): p. 271-2.
112. Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T.E., Botto, H., *Guidelines on urological infections. Updated 2012*. European Association of Urology Website, 2012.
113. Wolf, J.S., Jr., et al., *Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis*. J Urol, 2008. **179**(4): p. 1379-90.
114. Roach, M.B., et al., *Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy*. Urology, 1991. **38**(1): p. 84-7.
115. Sabbagh, R., et al., *A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. Can J Urol, 2004. **11**(2): p. 2216-9.
116. Shigemura, K., et al., *Efficacy of 1-day prophylaxis medication with fluoroquinolone for prostate biopsy*. World J Urol, 2005. **23**(5): p. 356-60.
117. Schaeffer, A.J., et al., *Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate*. BJU Int, 2007. **100**(1): p. 51-7.
118. Briffaux, R., et al., *One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy*. BJU Int, 2009. **103**(8): p. 1069-73; discussion 1073.
119. Cam, K., et al., *Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy*. Int J Urol, 2008. **15**(11): p. 997-1001.
120. Wade, J., et al., *Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety, and depression*. J Clin Oncol, 2013. **31**(33): p. 4235-41.

121. Fowler, F.J., Jr., et al., *The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes*. J Gen Intern Med, 2006. **21**(7): p. 715-21.
122. Li, Y.H., et al., *Transrectal saturation technique may improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy in men with prostate-specific antigen <10 ng/ml*. Eur Urol, 2014. **65**(6): p. 1178-83.
123. Jiang, X., et al., *Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis*. Eur Urol, 2013. **63**(6): p. 1031-9.
124. Jadon, A., *Complications of regional and general anaesthesia in obstetric practice*. Indian J Anaesth, 2010. **54**(5): p. 415-20.
125. Caggiano, N.M., D.M. Avery, 3rd, and K.S. Matullo, *The effect of anesthesia type on nonsurgical operating room time*. J Hand Surg Am, 2015. **40**(6): p. 1202-9 e1.
126. Brock, M., et al., *Detecting Prostate Cancer*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(37): p. 605-11.
127. Roehl, K.A., J.A. Antenor, and W.J. Catalona, *Serial biopsy results in prostate cancer screening study*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2435-9.
128. Yun, T.J., et al., *Prospective analysis on the relation between pain and prostate volume during transrectal prostate biopsy*. Korean J Radiol, 2007. **8**(3): p. 231-5.
129. Gomez-Gomez, E., et al., *Assessment and clinical factors associated with pain in patients undergoing transrectal prostate biopsy*. Actas Urol Esp, 2015. **39**(7): p. 414-9.
130. Tretiakova, M., et al., *Microvessel density is not increased in prostate cancer: digital imaging of routine sections and tissue microarrays*. Hum Pathol, 2013. **44**(4): p. 495-502.
131. Bono, A.V., et al., *Microvessel density in prostate carcinoma*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002. **5**(2): p. 123-7.
132. Giannarini, G., et al., *Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial*. Urology, 2007. **70**(3): p. 501-5.

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotion niemals zustande gekommen wäre:

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Reiher, Chefarzt der urologischen Klinik der AMEOS-Klinik Haldensleben, für die Themenfindung, die persönliche Betreuung bei der gesamten Dissertation, die Geduld sowie die konstruktive Kritik zur stetigen Verbesserung dieser Arbeit. Ebenso danke ich dem gesamten ärztlichen Team der Urologie und Schwester Antje vielmals für die Mithilfe und Weiterleitung der Fragebögen an die entsprechenden Patienten vor Ort.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich nicht nur im Rahmen des Studiums immer motiviert und gefördert hat. Allen voran danke ich meinem Mann Martin, dessen unermüdliche Unterstützung keine Grenzen kannte.

Ein besonderer Dank gilt allen Männern, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Somit haben sie diese Dissertation erst möglich gemacht. Zu guter Letzt möchte ich einem Studienteilnehmer einen ganz besonderen Dank schenken: Siegfried Soliga, meinem im März 2015 verstorbenen Großvater, der mich nicht nur durch die Mitwirkung an dieser Studie unterstützte, sondern auch der wohl größte Anreiz war, diese Dissertation fertigzustellen. Ihm widme ich diese Arbeit.

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Prospektive, offene Kohortenstudie zur Erfassung der Nebenwirkungen und der Patientencompliance einer 12-fach Prostatastanzbiopsie“

In der Klinik für Urologie im AMEOS Klinikum Haldensleben

Mit Unterstützung durch PD Dr. med. Frank Reiher

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

10. Curriculum Vitae

Claudia Gebauer, geb. Soliga

geboren am 12.10.1989 in Leipzig

verheiratet

Schulische Ausbildung

08/2002- 08/2008	„Winckelmann-Gymnasium“ Stendal
	Abschluss: Abitur mit sehr gut (1,5)
08/1996- 08/2002	Grund- & Sekundarschule „Adolf-Diesterweg“
	Stendal

Hochschulausbildung

10/2008- 12/2015	„Otto-von-Guericke-Universität“ Magdeburg
	Studium der Humanmedizin mit erfolgreicher Approbation
November 2015	3. Staatsexamen
Oktober 2014	2. Staatsexamen
September 2011	1. Staatsexamen (Physikum)

Berufspraktische Erfahrung

Praktisches Jahr:

06/2015- 10/2015	„AMEOS-Klinikum“ Haldensleben
	3.Tertial: Urologie
11/2014- 06/2015	„Johanniter-Krankenhaus“ Stendal
	2.Tertial: Unfallchirurgie, Allgemein- und Viszeralchirurgie
	1.Tertial: Kardiologie, Geriatrie, Gastroenterologie

Studentische Nebentätigkeit:

04/2011- 03/2014 **„AMEOS-Klinikum“ Haldensleben**

Studentische Hilfskraft im OP und auf Station
(Urologie)

Facharztausbildung

07/2016- heute **Klinik für Kardiologie, Johanniter-Krankenhaus
Stendal**

01/2016- 06/2016 **Kinder- und Jugendmedizin, Praxis Dr. Mädge,
Stendal**

11. Anlagen

1. Informationsblatt für Patienten
2. Einverständniserklärung des Patienten
3. Stammblatt
4. Patientenfragebogen Tag 0
5. Patientenfragebogen Tag 7 (bzw. Tag 30)
6. Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)
7. Ethikvotum

Alle Anlagen inklusive der kompletten Promotionsschrift befinden sich auf der beigefügten CD.