

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Deskriptive Analyse des Outcomes von Prostata-Karzinomen bei
Nierentransplantations-Patienten unter regelmäßiger PSA-Wert-Kontrolle**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Eric Liebhart

geboren am 28.03.1992 in Neubrandenburg

Betreuer:

Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara

Gutachter:

1. Prof. A. Hamza (MF / Leipzig)

2. PD A. Jurczok (Ludwigsburg)

14.07.2020

18.01.2021

Referat

Ziel der Arbeit war es, das Outcome von Patienten mit einer Prostata-Karzinom-Erkrankung zu erörtern, die zusätzlich eine Nierentransplantation im Nierentransplantationszentrum Halle erhalten haben. Als primäres Outcome wurde das Patientenüberleben, als sekundäres das Transplantatüberleben betrachtet. Anhand der Krankheitsgeschichte erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Die Patienten in Gruppe I (n=38, durchschnittliches Alter $63,7 \pm 6,7$ Jahre) erhielten zuerst eine Nierentransplantation und erkrankten danach an einem Prostata-Karzinom, die Patienten in Gruppe II (n=17, durchschnittliches Alter $59,5 \pm 5,4$ Jahre) wurden nach einer Prostata-Karzinom-Erkrankung nierentransplantiert. Die häufigsten Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie (85,5%), KHK (23,6%) und Diabetes mellitus Typ 2 (21,8%). Nebenbefundlich traten unter der Immunsuppression nach Nierentransplantation am häufigsten Hauttumoren auf. Prostata-Karzinome wurden mehrheitlich durch einen auffällig erhöhten PSA-Wert (69,1%) diagnostiziert, bei 18,2% inzidentell im Rahmen einer TUR-P und bei 7,3% durch einen suspekten Tastbefund in der DRU entdeckt. Histologisch stellten sich 90,6% der Tumoren als glanduläres Adenokarzinom dar. Am häufigsten wurden die Gleason-Scores sechs und sieben vergeben. Der totale PSA-Wert, bei dem zusätzlich in freies und komplexiertes PSA unterschieden wurde, lag zum Zeitpunkt der Prostata-Karzinom-Diagnose in Gruppe I bei durchschnittlich $6,6 \pm 7,4$ ng/ml, in Gruppe II bei $8,5 \pm 5,8$ ng/ml. Die PSA-Velocity betrug $0,84 \pm 0,78$ ng/ml/yr bzw. $0,73 \pm 0,63$ ng/ml/yr. Die Therapie des Prostata-Karzinoms erfolgte bei 72% der Patienten ausschließlich oder unter anderem durch eine RPVE, bei 9% mittels Radiatio und bei 3% mit einer Hormonbehandlung, 16% erhielten keine aktive Therapie (watchful waiting). Im Rahmen der operativen Therapie traten die üblicherweise zu erwartenden Komplikationen (z.B. Inkontinenz, perioperative Blutverluste) auf. Karzinomrezidive konnten bei 5,5% des Gesamtkollektivs bzw. bei 7,7% aller mittels RPVE therapierten Patienten nachgewiesen werden. Die RPVE hatte bei den meisten Patienten keinen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion, es kam zu keinem Transplantatverlust durch die RPVE. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,4189$) für die Überlebenszeit nach der Prostata-Karzinom-Diagnose zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Im Hinblick auf das Transplantatüberleben wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden ($p<0,0001$). Die Transplantate überlebten in Gruppe I durchschnittlich 3,6-mal so lange wie in Gruppe II.

Liebhart, Eric: Deskriptive Analyse des Outcomes von Prostata-Karzinomen bei Nierentransplantations-Patienten unter regelmäßiger PSA-Wert-Kontrolle, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung – Klinischer Hintergrund der Arbeit	1
1.1	Nierentransplantation.....	1
1.1.1	Historischer Überblick.....	1
1.1.2	Indikationen und OP-Techniken der Nierentransplantation	2
1.1.3	Immunsuppression und Nachbehandlung	4
1.2	Prostata-Karzinom.....	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Histologie	7
1.2.3	Prostata-Karzinom-Diagnostik	9
1.2.4	Therapie	12
2	Zielstellung	15
3	Material und Methoden.....	17
3.1	Auswahl des Patientenkollektivs.....	17
3.2	Datenerhebung	18
3.3	Statistische Auswertung.....	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	21
4.2	Prostata-Karzinom-Diagnostik	25
4.3	Tumorspezifische Untersuchungsergebnisse.....	26
4.4	Prostata-Karzinom-Therapie	30
4.4.1	RPVE und weitere Therapiemöglichkeiten.....	30
4.4.2	Tumorrezidive nach RPVE	32
4.4.3	Entwicklung der Nierenfunktion nach RPVE	34
4.5	Überlebenszeiten nach Prostata-Karzinom-Diagnose	36
4.6	Transplantationsspezifische Untersuchungsergebnisse	38
4.7	Transplantatüberleben	39
4.8	Immunsuppression.....	41
5	Diskussion.....	42
5.1	Methodendiskussion	42
5.2	Ergebnisdiskussion	44
6	Zusammenfassung	60
7	Literaturverzeichnis	63
8	Thesen	72

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANV / CNV	Akutes / Chronisches Nierenversagen
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CD	Cluster of Differentiation
CT	Computertomographie
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
(e)GFR	(estimated / geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HDR / LDR	High Dose Rate / Low Dose Rate
KHK	Koronare Herzkrankheit
MHC	Major Histocompatibility Complex
mTOR	mammalian target of rapamycin
min	Minute
ml	Milliliter
MW $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
ng	Nanogramm
NTx	Nierentransplantation
NTZ	Nierentransplantationszentrum
PCa	Prostata-Karzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen (c = komplexiert, f = frei, t = total)
RPVE	Radikale Prostatovesikulektomie
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union for International Cancer Control
yr	year / Jahr

1 Einleitung – Klinischer Hintergrund der Arbeit

1.1 Nierentransplantation

1.1.1 Historischer Überblick

Die Nierentransplantation hat mittlerweile eine über 100-jährige Geschichte. Zahlreiche Versuche, zu denen unter anderem Xenotransplantationen zwischen Mensch und Affe zählen, waren Teil einer jahrzehntelangen Verbesserung der Methoden. Diese mündeten 1954 in der ersten langfristig erfolgreichen Operation in Boston durch Joseph Murray, welcher eine Transplantation zwischen eineiigen Zwillingsbrüdern durchführte. Das Transplantat funktionierte anschließend für 8 Jahre (Murray et al., 2001; Hatzinger et al., 2016). Für seine Verdienste auf diesem Gebiet erhielt Murray 1990 den Medizin-Nobelpreis (Murray, 1994).

Den nächsten großen Durchbruch brachte die Immunsuppression, mit deren Hilfe René Küss 1962 erstmals eine Niere zwischen genetisch nicht verwandten Personen übertragen konnte. Der französische Chirurg etablierte außerdem die heute noch angewandte retroperitoneale Einpflanzung des Nierentransplantats in das kleine Becken mit End-zu-Seit-Anastomosierung an die Beckengefäße (Schultheiss und Jardin, 2013).

Im Folgejahr gelang den West-Berliner Chirurgen Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel die erste derartige Operation auf deutschem Boden. In der damaligen DDR wurde 1967 erstmals eine Niere erfolgreich durch Moritz Mebel in Berlin-Friedrichshain transplantiert (Hatzinger et al., 2016).

Nur sieben Jahre später entstand 1974 in Halle das Nierentransplantationszentrum als Teil der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie. Mittlerweile werden hier jährlich zwischen 40 und 50 Patienten mit einer neuen Niere versorgt (Landestransplantationszentrum Sachsen-Anhalt, 2019). Zu den Besonderheiten zählen die seit 2008 durchgeführte blutgruppenungleiche Nierentransplantation und der Einsatz des DaVinci OP-Roboters (Böttcher, 2016).

1.1.2 Indikationen und OP-Techniken der Nierentransplantation

Der Grund für die Notwendigkeit einer Nierentransplantation ist in den meisten Fällen eine terminale Niereninsuffizienz. Deren häufigste Ursachen sind z.B. Glomerulonephritis, Pyelonephritis, hereditäre Nephropathien, metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, renovaskuläre Nephropathien und in selteneren Fällen auch Systemerkrankungen oder toxische Nierenschädigungen (McMillan et al., 1990). Die terminale Niereninsuffizienz erfordert bis zur Transplantation eine Nierenersatzbehandlung, welche die exkretorischen Funktionen der Niere zum Teil ersetzt. Diese Notwendigkeit ergibt sich bei der Mehrzahl der Patienten aufgrund urämischer Symptome bei einer eGFR um 10 ml/min pro 1,73 m² (Girndt, 2017). Gegenüber den Dialyseverfahren führt eine Nierentransplantation zu einer Lebensverlängerung, weshalb sie das beste langfristige Nierenersatzverfahren ist (Wolfe et al., 1999). Nicht alle Patienten können ein Transplantat erhalten, da schwerwiegende Begleiterkrankungen diesem Eingriff entgegenstehen können, zum Beispiel nichtsanierbare Malignome oder schwere Herz- und Gefäßerkrankungen (Girndt, 2017).

Eine Nierentransplantation kann in Form einer Lebend- oder Postmortalspende erfolgen. Sie ist in Deutschland durch das Transplantationsgesetz geregelt. Im Jahr 2018 lag der Anteil der Nierenlebendspenden an allen Nierentransplantationen in Deutschland bei 27,8 % (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019). Die Vorteile dieser Variante sind unter anderem die gute zeitliche Planbarkeit des Eingriffs und die damit bessere Transplantatfunktionsrate fünf Jahre postoperativ im Vergleich zur postmortalen Spende (Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, 2017a).

Die grundlegende medizinische Voraussetzung für eine postmortale Organspende ist der irreversible Ausfall aller Hirnfunktionen bei vorhandener Kreislaufaktivität und künstlich aufrecht erhaltener Beatmung (Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, 2017c). Zusätzlich muss eine Zustimmung zur Gewebe- bzw. Organspende vorliegen. Die Stiftung Eurotransplant vermittelt den Austausch zwischen den acht europäischen Mitgliedsstaaten mit dem Ziel einer möglichst effektiven und gerechten Organverteilung (Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, 2017b).

Bei der Implantation der Spenderniere gibt es verschiedene operative Techniken: konventionell offen mit pararektal oder parallel zum Ligamentum inguinale geführtem Schnitt, minimalinvasiv mit paramedian-infraumbilikaler oder transvers/suprapubischer Schnittführung sowie in Ausnahmen laparoskopisch suprapubische Zugänge oder bei Patientinnen über die Fornix posterior der Vagina. Roboter-assistierte Techniken nutzen vor allem para- bzw. periumbilikale

Zugänge (Wagenaar et al., 2017). Laparoskopische und Roboter-assistierte Techniken haben im Vergleich zum konventionellen Standard ein besseres peri- und postoperatives Outcome in Bezug auf Krankenhausaufenthalt, Schmerzintensität, das Auftreten von Wundinfektionen und das kosmetische Ergebnis (Herrell und Smith, 2005). Beispielhaft wird hier das konventionell-offene Verfahren erläutert, da dieses für die in der Arbeit ausgewerteten Patientendaten ausschließlich angewandt wurde. Das Organ wird dabei extraperitoneal in der rechten oder linken Fossa iliaca platziert. Nach einem bogenförmigen Unterbauchschnitt erfolgt die Durchtrennung der anterioren Bauchwandmuskulatur (Henne-Bruns und Barth, 2012). Anschließend wird das Peritoneum nach medial abgeschoben und die Iliakalgefäße freigelegt und dargestellt. Die Gefäßanastomosierung erfolgt End-zu-Seit an die Arteria und Vena iliaca externa. Nach Freigabe der Blutzirkulation beginnt das Organ, Urin zu produzieren (Barnett und Mamode, 2011). Der Spenderureter wird gekürzt und mit einer Antirefluxplastik im dorsalen Blasendach implantiert. Zusätzlich kann noch ein Doppel-J-Katheter zum Offenhalten des Harnleiters eingesetzt werden, welcher das Risiko für Ureterleckagen und Stenosen reduziert (Szabo-Pap et al., 2016). Weitere bedeutende Komplikationen sind Blutungen, Nierenarterienstenosen, Nierenvenenthrombosen, Infektionen und die Entwicklung einer Lymphozele (Barnett und Mamode, 2011; Szabo-Pap et al., 2016).

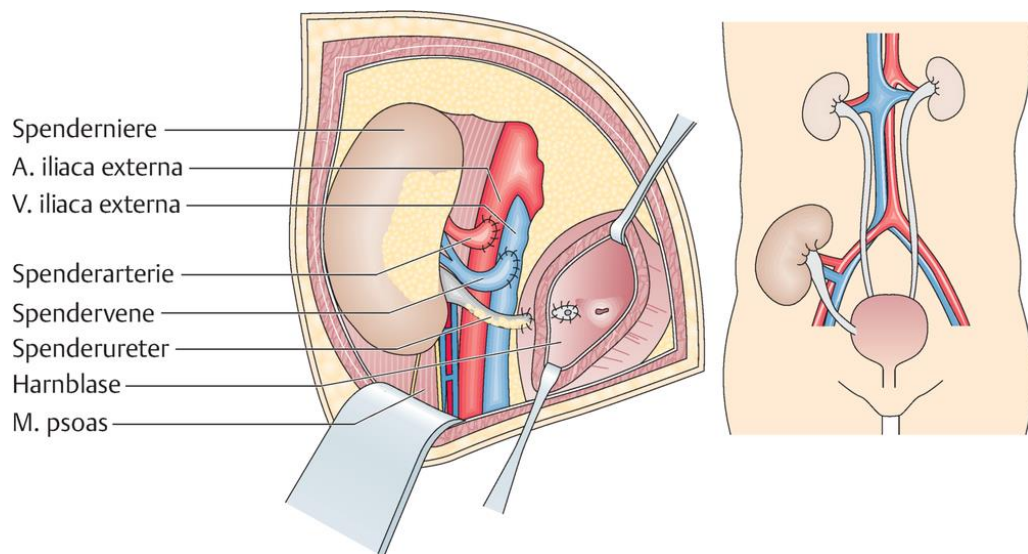


Abb. 1: Nierentransplantation mit Ureteroneozystostomie (Henne-Bruns und Barth, 2012, S. 1235)

1.1.3 Immunsuppression und Nachbehandlung

Nierentransplantationen sind in den meisten Fällen Allotransplantationen, also eine Organverpflanzung zwischen genetisch nicht identischen Individuen der gleichen Spezies (Cota und Midwinter, 2012). Hierbei besteht zwischen Spender und Empfänger immer eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Antigendifferenz. Diese Transplantationsantigene sind im menschlichen Erbgut auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und werden humane Leukozytenantigene (HLA) genannt. Die vielen verschiedenen HLA-Merkmale, welche in unterschiedlichen Kombinationen auftreten, führen dazu, dass die meisten Menschen HLA-different sind (Somasundaran und Quiroga, 2011). Doch trotz vollständiger HLA-Kompatibilität besteht zwischen zwei Individuen stets eine Histoinkompatibilität, die eine immunsuppressive Therapie des Organempfängers notwendig macht (Henne-Bruns und Barth, 2012). Der Erfolg einer Nierentransplantation hängt somit maßgeblich von der Verhinderung einer immunologischen Abstoßungsreaktion des Empfängers ab, durch die das Transplantat zerstört werden könnte. Rezeptoren des angeborenen Immunsystems können Botenstoffe erkennen, die durch Schäden am Transplantat (beispielsweise ein chirurgisches Trauma im Rahmen der Operation) freigesetzt werden. Dadurch kann im Körper des Empfängers eine Entzündungsreaktion provoziert werden, die das adaptive Immunsystem aktiviert und zu einer spezifischen Abstoßung führen kann (Wood und Goto, 2012).

Grundsätzlich werden hyperakute, akute und chronische Transplantatabstoßung unterschieden (Cota und Midwinter, 2012). Die hyperakute Reaktion findet bereits intra- oder unmittelbar postoperativ statt, wobei präformierte Antikörper im Blut des Empfängers MHC-Moleküle oder ABO-Blutgruppenantigene als körperfremd erkennen und die klassische Komplementkaskade auslösen (Afzali et al., 2007; Nankivell und Alexander, 2010). Die überwiegend T-Zell-vermittelte akute Rejektion tritt frühestens einige Tage, meist jedoch in den ersten Monaten nach der Operation auf (Cota und Midwinter, 2012). Grundlage hierfür ist die Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen, wodurch in einer intrazellulären Kaskade unter anderem die Phosphatase Calcineurin aktiviert wird (Nel, 2002; Kiefer et al., 2002). Dieser Schritt zieht im weiteren Verlauf die Ausschüttung von Interleukin 2 und letztendlich den Start des mTOR-pathways nach sich, welcher die Proliferation der T-Zellen ermöglicht (Wood und Goto, 2012). Die akute Rejektion tritt relativ häufig auf, lässt sich aber durch die Gabe von Immunsuppressiva gut beherrschen. Die chronische Abstoßungsreaktion stellt somit das wichtigste Langzeitproblem aller Transplantierten dar. Sowohl Antikörper-abhängige als auch -unabhängige Prozesse spielen eine Rolle und führen in ihrer Gesamtheit zu Vaskulopathien und

Organischämien, die bisher eher symptomatisch als kausal therapiert werden können (Cota und Midwinter, 2012).

Im Folgenden werden die Wirkweisen der wichtigsten Immunsuppressiva im Einzelnen benannt. Die ersten großen Erfolge brachte der Einsatz von Steroiden, welche unter anderem die T-Zell- und Makrophagen-Aktivierung sowie die Interleukin-1- und -6-Produktion inhibieren (Somasundaran und Quiroga, 2011). Aufgrund zahlreicher schwerwiegender Nebenwirkungen werden derzeit zunehmend steroidfreie Behandlungskonzepte entwickelt (Pascual, 2011). Die Basis einer modernen Therapie nach Nierentransplantation bilden Calcineurininhibitoren, welche die T-Zell-Proliferation hemmen. Dazu zählen Cyclosporin und Tacrolimus. Die Blutspiegel beider Medikamente müssen aufgrund ihrer Nephrotoxizität regelmäßig kontrolliert werden. Tacrolimus hat außerdem in bis zu 20% der Fälle eine diabetogene Wirkung. In einer Kombinationstherapie werden meist zusätzlich die Antimetabolite Mycophenolsäure oder Azathioprin eingesetzt (Kalble et al., 2005). Ihre Verwendung ist jedoch mit dem gehäuftten Auftreten von viralen Infektionen assoziiert. Häufig nutzt man anstelle von Calcineurininhibitoren neuartige mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) zur Langzeittherapie, welche breit immunsuppressiv, antiproliferativ, antiangiogenetisch und sogar tumorsuppressiv wirken. (Geissler und Schlitt, 2010; Henne-Bruns und Barth, 2012). Eine weitere Möglichkeit bietet das Feld der Antikörper, welche beispielsweise durch hochspezifische Wirksamkeit gegen den Interleukin-2-Rezeptor CD25 den Vorteil minimaler Toxizität bieten. Durch ihren Einsatz in der Induktionstherapie kann besonders das Auftreten von akuten Abstoßungen weiter reduziert und dabei der Verbrauch nebenwirkungsreicherer Immunsuppressiva minimiert werden (Webster et al., 2004).

Obwohl der Gebrauch von Immunsuppressiva das Transplantatüberleben deutlich verbessert, erhöht er auch das Risiko für die Entstehung von Tumoren. Dazu gehören verschiedene Hautkrebsarten, hämatologische Tumorerkrankungen, das Kaposi-Sarkom, Leberzell- und Cervixkarzinome. Diese werden meist durch Viren ausgelöst, welche das herunterregulierte Immunsystem nicht mehr suffizient abwehren kann, zum Beispiel Humanes Herpesvirus 8, Epstein-Barr Virus, Hepatitis B und C Virus oder das Humane Papillomavirus (Hevia et al., 2014; Hortlund et al., 2017). Eine zweite große Gruppe von Neoplasien, die eine höhere Inzidenz unter Nierentransplantierten haben, ist die der urogenitalen Tumore wie beispielsweise das Prostata-Karzinom. Aufgrund der guten kurativen Behandlungschancen von urologischen Tumoren ist ein regelmäßiges Screening von Transplantationspatienten ratsam (Hevia et al., 2014; Yanik et al., 2015).

1.2 Prostata-Karzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostata-Karzinom (PCa) ist laut Aussagen des Robert-Koch-Instituts die häufigste Krebsentität des Mannes über alle Altersgruppen hinweg. Mit 25% aller entdeckten Krebserkrankungen liegt es sogar vor Lungen- und Darmkrebs. Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland insgesamt 63.700 Männer an einem Prostata-Karzinom. Seit den 1980er Jahren waren die Sterberaten in der BRD über zwei Jahrzehnte hinweg rückläufig, wohingegen die Erkrankungsraten aufgrund des vermehrten Einsatzes der PSA-basierten Krebsfrüherkennung in der Gesamtentwicklung zunahmen. Das Prostata-Karzinom ist eine Krebserkrankung des älteren Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hierzulande bei 71 Jahren und die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit beträgt 93%. Ein Großteil der Karzinome wird – auch durch die etablierten Screeninguntersuchungen – in einem frühen Krebsstadium (T1 oder T2) entdeckt (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). International betrachtet gehört Deutschland zu den Ländern mit einer vergleichsweise niedrigen Inzidenz. Ein besonders hohes Lebenszeitrisiko für eine Prostatakrebserkrankung haben Menschen schwarzafrikanischer Abstammung, wohingegen dieser Tumor unter asiatischen Männern relativ selten auftritt (Zeigler-Johnson et al., 2008). Ein weiterer Risikofaktor sind Prostata-Karzinome bei nahen Verwandten. Die Auswirkungen von Lebensstil, Ernährung und Umweltfaktoren werden variabel diskutiert (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015).

1.2.2 Histologie

Die Prostata gehört neben den paarigen Bläschen- und Cowper-Drüsen zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Sie produziert ein schwach saures (pH 6,4) proteasenreiches Sekret, das über 15 bis 20 kleine Ausführungsgänge in die Urethra abgegeben wird. Die prallelastische, glatt begrenzte, esskastaniengroße Drüse liegt direkt an der Basis der Harnblase und umschließt dort die Urethra. Die Prostata wird von einer kräftigen fibrösen Kapsel umgeben, die ein Stroma aus glatter Muskulatur und tubuloalveolärem Drüsengewebe enthält, welches nach topografischen und histopathologischen Gesichtspunkten unterteilt wird (Aumüller und Wurzing, 2010).

Nach McNeal werden vier anatomische Zonen unterschieden: periphere Zone (70 bis 75% des Volumens), zentrale Zone (25%), periurethrale Mantelzone mit Transitionalzone (5 bis 10%) und die anteriore Zone (5%) (McNeal, 1981).

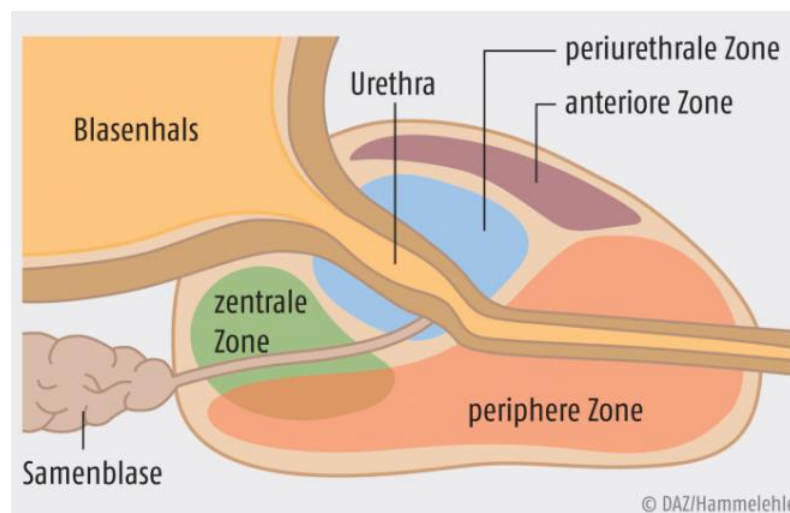


Abb. 2: Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal (Deutsche Apothekerzeitung, 2015)

Die benigne Prostatahyperplasie, welche in ihrem Wachstum durch Dihydrotestosteron gefördert wird, betrifft meist den periurethral gelegenen Bereich. Sie ist gekennzeichnet durch eine Zunahme von Stroma und Drüsen sowie einen erhöhten Tonus der glatten Muskulatur, was zur Einengung der Harnröhre führen kann. Das maligne Prostata-Karzinom entwickelt sich dahingegen in 70% der Fälle in der peripheren Zone (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). In den meisten Fällen geht es aus lokalen dysplastischen Vorläuferveränderungen hervor (Bostwick und Brawer, 1987). Histologisch unterscheidet man verschiedene Typen mit unterschiedlicher Häufigkeit. Adenokarzinome (90%) und Transitionalzellkarzinome (1-4%) kommen dabei am häufigsten vor, muzinöse Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome sind beim PCa sehr selten (Heldap et al., 1995).

Der amerikanische Pathologe Donald F. Gleason entwickelte 1966 eine nach ihm benannte histologische Beurteilung der Drüsenmorphologie. Das Spektrum reicht von gut differenzierten glandulären Atypien über tubuläre und kribriforme, mäßig differenzierte Wachstumsmuster zu schlecht differenzierten anaplastischen Adenokarzinomen. Insgesamt werden fünf Grade unterschieden, wobei 1 die besten und 5 die am schlechtesten differenzierten Drüsen kennzeichnet. Der Gleason-Score setzt sich immer aus zwei Graden zusammen, z.B. 3 + 4, wobei der erstgenannte Grad das vorherrschende Muster repräsentiert, der zweitgenannte das schlechteste mikroskopisch nachgewiesene Wachstum. Die Addition beider Punktwerte ergibt eine Summe zwischen zwei und zehn. Je niedriger diese ist, desto besser ist die Differenzierung im untersuchten Präparat. Bei der Nutzung von Stanzzy lindern ist das Risiko von Under- und Overgrading im Vergleich zum Prostatektomie-Präparat erhöht, da hier nur Stichproben genommen werden und nicht die gesamte Drüse mit allen Zellen analysiert wird (Gleason, 1966; Bostwick, 1997).

Neben dem Gleason-Score, welcher eine Grundlage für die Bestimmung der Risikogruppe eines Karzinoms bildet, dienen noch andere objektive Klassifizierungen der Einteilung von Patienten in Gruppen mit einem ähnlichen klinischen Outcome. Ziel ist es, international vergleichbare klinische Studien mit möglichst homogenen Patientenpopulationen zu entwickeln, um für jede Gruppe die optimale Behandlungsform zu finden. Zwei bedeutende Klassifikationen sind das TNM-System (vgl. 3.2, Tabelle 1), welches die lokale Ausdehnung des Tumors (T), den Befall regionaler Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M) abbildet, sowie die EAU-Risikogruppen-Klassifizierung, die auf der ursprünglichen Einteilung nach D'Amico basiert (vgl. 3.2, Tabelle 2) (D'Amico et al., 1999; Mottet et al., 2017).

Die EAU (European Association of Urology) entwickelte Anfang der 2000er Jahre eine Klassifikation, die das Risiko für das Wiederauftreten eines Tumors nach lokaler Therapie objektivieren soll (vgl. 3.2, Tabelle 2). Diese beinhaltet neben dem TNM-Tumorstadium und dem Gleason-Score auch den PSA-Wert im Serum, dessen Bedeutung später näher erläutert wird (vgl. 3.2, Tabelle 2) (Mottet et al., 2017).

1.2.3 Prostata-Karzinom-Diagnostik

Das Prostata-Karzinom wird allgemein in vier Kategorien unterteilt. Unter einem latenten Karzinom versteht man dabei ein solches, welches bei einer Autopsie entdeckt wird, nicht zum Tode des Patienten führte und ihm keinerlei Beschwerden zu Lebzeiten verschaffte. Das inzidentelle Prostata-Karzinom ist ein Zufallsbefund, das im Rahmen einer BPH-Therapie mittels transurethraler Prostataresektion oder offener Adenotomie diagnostiziert wird. Fällt ein Malignom nicht primär, sondern erst durch seine Metastasen auf, spricht man vom okkulten Typ. Das klinisch manifeste Karzinom geht hingegen mit einem suspekten Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung oder einer PSA-Wert-Erhöhung einher (Mostofi et al., 1992).

PSA-Wert

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Protease, deren Funktion in der Verflüssigung des koagulierten Ejakulats besteht. Das Enzym spaltet das Semenogelin der Bläschendrüsen und wird von den Prostata-Drüsenzellen gebildet (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). Der Serum-PSA-Wert im Blut ist somit organspezifisch für die Prostata, nicht jedoch karzinomspezifisch, da er sowohl bei benignen als auch bei malignen Erkrankungen erhöht sein kann. Manipulationen wie eine Prostatamassage, transurethrale Katheter, Prostatitiden oder auch eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) können zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Erhöhung des PSA-Wertes führen (Yuan et al., 1992; Coley et al., 1997). Im klinischen Alltag gilt ein Wert von < 4 ng/ml als nicht pathologisch. Diese Festlegung ist allerdings sehr umstritten, da es viele Fälle gibt, in denen Patienten mit niedrigeren PSA-Werten dennoch an einem Karzinom erkrankt sind (Thompson et al., 2004). In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 1992 konnten Carter et al. zeigen, dass die PSA-Werte bei Patienten, die später ein Prostatakarzinom entwickelten, stärker anstiegen als bei Patienten ohne Prostatakarzinom. Die Berechnung dieser Anstiegsgeschwindigkeit - genannt PSA-Velocity - erfolgt aus drei Messwerten. Zwischen dem ersten und dem letzten PSA-Wert sollen hierbei nicht mehr als 2 Jahre und nicht weniger als 6 Monate liegen. Ein Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr weist dabei auf ein Prostata-Karzinom hin. Bei Männern unter 60 Jahren gilt bereits eine Velocity von $> 0,5$ ng/ml/Jahr als suspekt (Carter et al., 1992; Limbach et al., 2006).

Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Eine weitere grundlegende Untersuchung, die mit wenig Kosten, Aufwand und Risiken verbunden ist, stellt die digital-rektale Palpation der Prostata dar. Sie dient seit Jahrzehnten der Früherkennung, wobei neben der Prostata auch die Zirkumferenz zum Ausschluss eines Rektumkarzinoms untersucht werden sollte. Insbesondere asymmetrische, indurierte oder

knotige Areale der Prostata stellen einen suspekten Befund dar und müssen weiter abgeklärt werden. Aufgrund der Anatomie kann mithilfe einer DRU lediglich der peripher-dorsale Anteil der Prostata palpiert werden, in dem statistisch gesehen bis zu 85% der Karzinome lokalisiert sind (Catalona et al., 2017).

Die Spezifität der DRU liegt untersucherabhängig zwischen 84 und 96%, bei einer Sensitivität von lediglich 38 bis 40% (Rübben, 2014). Zusätzlich ist anzumerken, dass nur 10 bis 15% aller Karzinome mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml durch eine DRU erfasst werden können. Zudem verbergen sich hinter 40 bis 70% aller suspekten Tastbefunde Karzinome, welche die Organgrenzen bereits überschritten haben und eventuell nicht mehr kurativ therapiert werden können (Albertsen et al., 1996; Börgermann und Rübben, 2009). Wiederum fallen bis zu 18% der tastbaren Karzinome nicht durch einen erhöhten PSA-Wert auf (Schröder et al., 2001). Erst eine Kombination beider diagnostischer Methoden ermöglicht es, das Risiko, an einem Prostata-Karzinom erkrankt zu sein, möglichst genau einzuschätzen (Catalona et al., 2017).

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Dem TRUS wird aktuell weniger Bedeutung in der konkreten Früherkennung des Prostata-Karzinoms beigemessen, da er nur einen Teil der tumorös veränderten Areale deutlich sichtbar machen kann, was mit einer relativ geringen Sensitivität und Spezifität einhergeht. Wird jedoch bei „positivem“ Ergebnis der Vorsorgeuntersuchung der Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms geäußert, hat sich zur histologischen Sicherung die ultraschallgestützte Mehrfachbiopsie der Prostata eindeutig etabliert. Der Stellenwert des TRUS ist somit vor allem in der genauen Größenbestimmung und Orientierung bei einer Gewebebiopsie zu sehen (Palisaar et al., 2003; Catalona et al., 2017). Die derzeitige Weiterentwicklung umfasst unter anderem die Implementierung von farbkodierter Duplexsonografie, hochauflösender Dopplersonografie, den Einsatz von Ultraschallkontrastmittel, eine verbesserte dreidimensionale Darstellung sowie die Verwendung neuronaler Netzwerke wie beispielsweise „computed TRUS“ (Loch et al., 2000; Loch et al., 2004).

Stanzbiopsie der Prostata

Bei einem palpablen Tumor bietet die transrektale Feinnadelbiopsie eine treffsichere und schonende Methode, mit einer durchschnittlichen Sensitivität und Spezifität von ca. 90% (Ackermann et al., 1991). Die transrektale – in seltenen Fällen auch perineale – ultraschallgestützte Stanzbiopsie stellt somit noch immer den international anerkannten Goldstandard dar (Engelstein et al., 1994). Aus beiden Prostataseitenlappen müssen jeweils mindestens drei Biopsien von unterschiedlichen Stellen gewonnen werden. Die Punktion sollte

dabei unter antibiotischer Absicherung, vorzugsweise mit Gyrasehemmern, erfolgen (McDougal et al. 2016). Häufige Komplikationen sind eine Hämaturie, die länger als drei Tage anhält, sowie das Auftreten einer Hämospermie. Fieber und die Entwicklung einer Urosepsis werden selten beobachtet (Raaijmakers et al., 2002).

Ist die erste Biopsie negativ oder weist hochgradige intraepitheliale Neoplasien bzw. atypische Proliferationen auf, wird bei dauerhaft erhöhten PSA-Werten eine Kontrollbiopsie nach sechs Monaten empfohlen. Durch die ersten beiden Biopsien mit jeweils mindestens sechs Stanzen werden bis zu 96% der Karzinome entdeckt (Keetch et al., 1994). Andere Studien zeigen außerdem, dass eine Entnahme von acht bis zwölf Stanzzyindern die Detektionsraten erhöht (Palisaar et al., 2003; Schostak et al., 2005). In bis zu 30% der Fälle entspricht das pathologische Bild der Stanzbiopsie jedoch nicht dem endgültigen postoperativen Befund und nur selten führt diese diagnostische Maßnahme zur Entdeckung von Tumoren, die weniger als drei Millimeter groß sind und daher keiner Therapie bedürfen (Raaijmakers et al., 2002). Die heute anerkannte MRT/Ultraschall Fusionsbiopsie ist eine Technologie, die wesentlich präzisere Diagnostik ermöglicht und die Anzahl unnötiger Biopsien verringern kann und hat heute somit einen hohen Stellenwert (Kasivisvanathan et al., 2018).

1.2.4 Therapie

Neben der operativen Therapie, welche vielerorts als therapeutischer Gold-Standard angesehen wird, haben sich auch strahlentherapeutische Verfahren wie die permanente Seed-Implantation (Brachytherapie) und perkutane Bestrahlung zu effektiven kurativen Therapieoptionen etabliert. Des Weiteren beinhaltet das therapeutische Spektrum neben diesen aktiven, lokalen Behandlungsformen auch das abwartende Management und die Hormonentzugstherapie als eher palliative Alternativen (Deger et al., 2005; Steuber et al., 2006). Älteren Patienten mit einer Lebenserwartung unter zehn Jahren und erhöhter Komorbidität wird meist ein strahlentherapeutisches Vorgehen oder eine abwartende Haltung empfohlen. Demnach erhalten jüngere, geringer morbide Patienten überwiegend die operative Therapie durch radikale Prostatektomie als kurativen Ansatz (Sökeland und Weiß, 2017). Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren führen in vielen Fällen zu einer palliativen Situation. Diesen Patienten bietet eine Hormonentzugstherapie oder eine Chemotherapie die Option einer Lebensverlängerung mit akzeptabler Lebensqualität (Steuber et al., 2006).

Operative Therapie

Das Ziel bei Vorliegen eines lokalen Tumorgeschehens ist dessen vollständige Entfernung unter Schonung des umliegenden Gewebes, insbesondere der Nervenplexus zum Potenz- und Kontinenserhalt. Der primär-operative Goldstandard lokal begrenzter Befunde bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren ist daher die retropubische radikale Prostatovesikulektomie (Villers et al., 2003). Sie umfasst die Entfernung der Vorsteherdrüse inklusive ihrer Kapsel, der Samenblasen, Ampullen, Ductus deferentes und der pelvinen Lymphknoten im Abflussgebiet (Rübben, 2007).

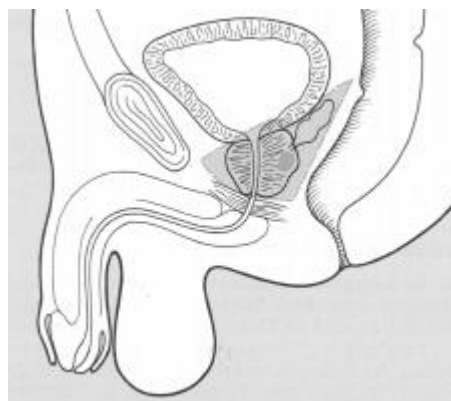


Abb. 3: Resektionsgrenzen bei Prostata-Karzinom, schematisch (Jocham, 2007)

Als Zugang wird ein senkrechter Hautschnitt oberhalb des Os pubis gewählt, durch den das OP-Gebiet ohne Eröffnung des Peritoneums ventral der Blase dargestellt wird. Bei Vor-Operationen

in diesem Bereich, insbesondere Nierentransplantationen, können Narben das Präparieren erschweren, sodass alternativ bei entsprechender Anamnese auch ein perinealer Zugang empfohlen wird. Nach Entfernung der Prostata-Drüse muss die Harnröhre mit der Harnblase anastomosiert werden. Der Eingriff dauert durchschnittlich etwa zwei Stunden, inklusive Lymphadenektomie drei Stunden. Direkt postoperativ kann es zu Nachblutungen kommen, im Verlauf entwickeln sich gelegentlich Anastomoseinsuffizienzen oder Harnröhrenstrikturen (Sökeland und Weiß, 2017). Eine relativ häufige und für den Patienten sehr belastende Komplikation ist die Urininkontinenz, die je nach Zentrum ein Jahr nach RPVE etwa 3 % bis 23 % der Operierten betrifft. (Nyarangi-Dix et al., 2010). Eine ebenso schwerwiegende Operationsfolge ist das Auftreten einer erektilen Dysfunktion, deren Inzidenz vom Patientenalter, der präoperativen Sexualfunktion und der OP-Technik abhängig ist. Der genaue Anteil der Betroffenen schwankt jedoch sehr (Burnett et al., 2007). Insbesondere bei ausgedehnten Tumorbefunden ist eine nervenschonende Operation oft nicht möglich, ohne das Rezidivrisiko deutlich zu erhöhen (Zippe et al., 2000).

Ungeachtet der potentiellen Nebenwirkungen erzielt die RPVE mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 98 % bestmögliche Ergebnisse in der Low-Risk-Gruppe und stellt sogar für Hochrisiko-Patienten eine zufriedenstellende Therapieoption dar (Hull et al., 2002). Wird diese Form der operativen Therapie bei Erkrankten mit positivem Lymphknotenbefall angewendet, erhöht sich auch hier die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant von 40 auf bis zu 86 % (Bastian, 2010). Bei fortgeschrittenen Stadien sollte eine RPVE allerdings immer mit anderen Therapieformen kombiniert werden, um das Rezidivrisiko sicher zu senken. Dafür kommen zum Beispiel die adjuvante Radiotherapie oder die adjuvante Hormontherapie infrage (Villers et al., 2003).

Mittlerweile ebenso etabliert ist das laparoskopische Vorgehen, bei dem über mehrere kleine Hautschnitte die Entfernung der Prostata und ihrer umgebenden Strukturen mithilfe von Endoskopen erfolgt. Vorteile der Laparoskopie sind der geringere Weichteilschaden mit teilweise besseren Ergebnissen im Hinblick auf Kontinenz und Potenz sowie weniger Blutungen, postoperative Schmerzen, Wundkomplikationen und einem meist besseren kosmetischen Ergebnis. Hinsichtlich der Rate an Tumor-positiven Absetzungsrandern (R1) im histologischen Präparat sind die Ergebnisse im Vergleich zur offenen OP-Methode kontrovers (Thomas et al., 2015).

Die S3-Leitlinie beschreibt zusammenfassend, dass die RPVE bei Patienten mit lokalem Tumorbefund, einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens

zehn Jahren hinsichtlich jeglicher Erkrankungsrisiken (Progression, Fernmetastasen, Mortalität) der Strategie des „Watchful Waitings“ – also einer abwartenden Haltung - deutlich überlegen ist (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2018).

Strahlentherapie

Allen Patienten mit einem lokal begrenzten Prostata-Karzinom kann als Alternative zu den operativen Verfahren die Strahlentherapie angeboten werden. Bei entsprechender Strahlendosis und exakter Durchführung lassen sich gleichwertige Erfolge erzielen. Außerdem können auch Männer mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Karzinombefund profitieren: Durch die Kombination von Hormon- und Strahlentherapie konnte die krebspezifische 10-Jahres-Mortalität im Vergleich zur alleinigen antihormonellen Behandlung in einigen Studien halbiert werden (Widmark et al., 2009). Zusätzlich steht die Strahlentherapie als adjuvante Methode nach RPVE und zum Management von Rezidiven nach primär operativer Behandlung zur Verfügung (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2016).

Zum einen kann die Bestrahlung klassisch perkutan durchgeführt werden. Alternativ kann die Bestrahlung auch intern erfolgen, wobei zwischen einer Low-Dose-Rate- (LDR) und High-Dose-Rate- (HDR) Brachytherapie unterschieden wird (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2018). Für die LDR-Variante werden in Deutschland üblicherweise radioaktive Jod-125-Seeds dauerhaft perineal und ultraschallgestützt in die Prostata appliziert. Diese Monotherapie wird jedoch lediglich bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil angewendet. Die HDR-Brachytherapie, die in der Regel durch eine perkutane Bestrahlung ergänzt wird, kann auch bei mittlerem und hohem Risikoprofil sowie kapselübergreifendem Wachstum laut Leitlinie genutzt werden. (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2016).

Vorteile der Strahlentherapie gegenüber den operativen Verfahren sind die geringere Inzidenz von Inkontinenz und Impotenz. Aufgrund von strahlenbedingten Entzündungen treten jedoch Hohlorgankomplikationen wie Proktitis und Zystitis mit irritativen Miktionsbeschwerden und Diarrhoen nach einer Radiatio deutlich häufiger auf. Da all diese Aspekte die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinflussen, sollte der behandelnde Arzt den betroffenen Patienten ausführlich informieren, um gemeinsam die individuell passende Therapieoption zu finden (Madalinska et al., 2001).

2 Zielstellung

Ein prädisponierender Faktor für die Entstehung von entdifferenzierten Zellen bzw. Karzinomen ist ein geschwächtes Immunsystem (Hevia et al., 2014). Dies kann durch Infektionskrankheiten wie AIDS (z.B. Kaposi-Sarkom) hervorgerufen sein, durch chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder therapieassoziiert im Rahmen einer iatrogenen Immunsuppression. Das Risiko, einen malignen Tumor zu entwickeln, ist unter Patienten, die nach einer Organtransplantation eine Immunsuppression erhalten, zwölfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere urologische Tumoren sind mit einem Drittel aller nicht-dermatologischen Neoplasien unter den onkologischen Neuerkrankungen dabei führend. Die Entwicklung eines malignen Tumors ist eine der häufigsten Ursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität unter Nierentransplantierten. Daher sind engmaschige Nachsorgeprogramme von entscheidender Bedeutung (Apel et al., 2013). Auch Langzeit-Dialyse-Patienten haben aufgrund von multiplen Transfusionen eine verminderte Immunkompetenz. Das Karzinom-Risiko dieser Patienten ist höher als das der Allgemeinbevölkerung, aber dennoch sieben- bis zehnfach geringer als im Vergleich zu Organ-Transplantierten (Hortlund et al., 2017).

Insbesondere bei Nierentransplantierten, die bereits während der Dialyse gründlichen urologischen Untersuchungen unterliegen und auch nach dem Erhalt des Spenderorgans regelmäßig kontrolliert werden, zeigen sich häufig Prostata-Karzinome (Hevia et al., 2014). Aufgrund dieser Daten ergab sich auch im Nierentransplantationszentrum (NTZ) der Universitätsklinik in Halle die Frage nach dem Einfluss eines intensiven Screenings bei Dialysepatienten und Transplantierten (Vorwarteliste, jährliche PSA-Kontrolle) auf die PCa-Diagnostik und das Therapieoutcome. Alle Transplantat-Patienten erhalten hier außerdem eine engmaschige ambulante Nachsorge durch das NTZ. Diese beinhaltet unter anderem eine körperliche Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung, jährliche PSA-Wert-Kontrollen und eine Beurteilung der Nierentransplantat-Funktion durch Laborwerte und Sonographie. Bei Auffälligkeiten können so ggf. weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden wie z.B. bildgebende Verfahren oder Biopsien.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1.) Wie ist das Outcome von Prostata-Karzinomen bei Nierentransplantations-Patienten unter regelmäßiger (PSA-Wert-)Kontrolle?

Als primäres Outcome wird die Überlebenszeit nach PCa-Diagnose bewertet.

- 2.) Sind das Durchschnittsalter und der Gleason-Score in der ausgewählten Stichprobe bei Diagnose niedriger als in der Allgemeinbevölkerung?

In der Allgemeinbevölkerung nehmen weniger als 40% der Männer über 45 Jahren an den empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teil (Starker und Saß, 2013). In der vorliegenden Stichprobe erhält jeder Patient diese Untersuchungen. Daher wird eine frühere Tumordetektion vermutet.

- 3.) Welchen Einfluss hat die RPVE auf die Transplantat-Funktion?

Die Transplantat-Funktion wird anhand der postoperativen GFR und dem CNV-Stadium eingeschätzt (Kleinclaus et al., 2008). Als sekundäres Outcome wird das Transplantatüberleben beurteilt.

- 4.) Im Vergleich der RPVE-Ergebnisse bei Transplantierten vs. Wartelisten-Patienten sind Unterschiede in Bezug auf Rezidivfreiheit, Komplikationen, OP-Zeit, Blutverlust, etc. erwartbar (Hoda et al., 2010).

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Unter der Fragestellung, welche Auswirkungen eine Nierentransplantation und vorangegangene Niereninsuffizienz auf das Outcome von Patienten mit Prostata-Karzinom hat, wurden die Akten von 55 Patienten, die zwischen dem 01.01.1988 und dem 31.12.2016 im Nierentransplantationszentrum Halle behandelt wurden, retrospektiv untersucht.

Einschlusskriterien waren sowohl eine stattgehabte Nierentransplantation als auch eine gesicherte Prostata-Karzinom-Erkrankung. Bei allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur anonymisierten Nutzung der Daten für wissenschaftliche Zwecke vor.

Anhand des Krankheitsverlaufs wurden zwei Gruppen eingeteilt (Abb. 4), wobei zu Gruppe I (n=38) alle Patienten zählten, die zuerst eine Nierentransplantation erhielten und anschließend an einem Prostata-Karzinom erkrankten. Gruppe II (n=17) beinhaltete Patienten, die nach der Diagnose Prostata-Karzinom mit einem Nierentransplantat versorgt wurden.

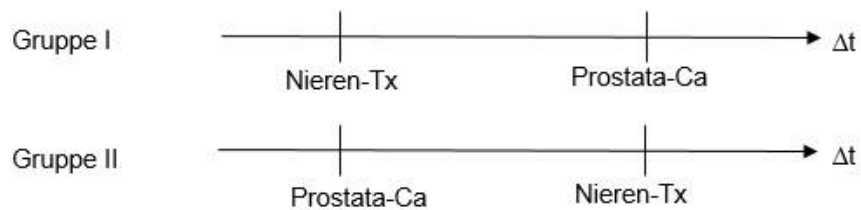


Abb. 4: Gruppeneinteilung anhand des chronologischen Krankheitsverlaufs

3.2 Datenerhebung

Von jedem Patienten wurden das Geburtsdatum, die Nummer im Transplantationsregister, die Grunderkrankung bezogen auf die Nierentransplantation, Nebenerkrankungen, prädisponierende Tumoren (insbesondere urologische Tumoren) und der BMI zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose erfasst. Außerdem wurden jeweils das Patientenalter bei Karzinom-Diagnose sowie die Wartezeit auf eine Spenderniere und damit die Dialysezeit errechnet.

In Bezug auf die Prostata-Karzinom-Erkrankung wurden das Diagnose-Datum, die Diagnose-Art, das Alter bei Diagnose, der PSA-Wert bei Diagnose, das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA, das cPSA bei Diagnose und der letzte PSA-Wert vor Diagnosestellung gesammelt. Von den drei gängigen Berechnungsmethoden der PSA-Velocity wurde im vorliegenden Fall die lineare Regressions-Analyse verwendet, da oftmals mehrere PSA-Werte vorlagen, welche in mindestens sechsmonatigem Abstand erfasst wurden (Connolly et al., 2007). Über den Tumortyp, den Helpap- und Gleason-Score und das Prostata-Volumen gaben die Akten ebenfalls Aufschluss.

Das histologische TNM-Staging, welches Auskunft über Größe und Ausdehnung des Tumors sowie den Befall von Lymphknoten und den Resektionsrand gibt, wurde jeweils aus dem Pathologie-Befund nach RPVE entnommen. Die Einteilung wurde nach dem Schema der UICC durchgeführt (Brierley et al., 2017).

Mithilfe des TNM-Tumorstadiums, dem Gleason-Score und dem erfassten PSA-Wert im Serum konnten die Patienten in Risikogruppen für das Wiederauftreten des Tumors nach der EAU-Klassifikation (European Association of Urology) eingeteilt werden (Tab. 1).

Tab. 1: EAU-Risikogruppen des Prostata-Karzinoms (EAU, 2009)

low risk	intermediate risk	high risk	
PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score < 7 und cT1-2a	PSA 10 - 20 ng/ml oder Gleason-Score = 7 oder cT2b	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score > 7 oder cT2c	PSA beliebig Gleason-Score beliebig cT3-4 oder N+
lokal begrenzt			lokal fortgeschritten

Weiterhin wurden Daten zur Therapie des Karzinoms durch eine RPVE erhoben. Darunter fielen die präoperative Therapie, das RPVE-Datum, die OP-Art, der Operateur, die OP-Zeit, Komplikationen, Kontinenz nach RPVE, Tumor-Rezidive und die Rezidiv-Therapie.

Mittels der prä- und postoperativ dokumentierten GFR-Werte sollten die Auswirkungen der RPVE auf das Nierentransplantat gezeigt werden. Diese wurden anhand des Serum-Kreatinins mit der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt (Levey et al., 2009):

$$\text{GFR} = 175 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{Alter [Jahre]}^{-0,203}$$

Zur Beurteilung der Überlebenszeit wurde die follow-up-Zeit der Patienten berechnet. Diese gilt vom Diagnosedatum der Prostata-Karzinom-Erkrankung bis zum erfassten Sterbedatum (wenn vorhanden) bzw. bis zum Ende der Datenerhebung am 31.12.2016 oder Ende der Nachsorge durch das NTZ Halle (letzter Akteneintrag/Kontrolltermin).

In Bezug auf die Nierentransplantation jedes Patienten wurde das Transplantationsdatum und gegebenenfalls der Zeitpunkt der zweiten und dritten Nierentransplantation aus den Akten übernommen. Außerdem wurde die Art der Immunsuppression bei Prostata-Karzinom-Diagnose und während der Prostata-Karzinom-Therapie erfasst. Die Wartezeiten der Patienten unter Dialyse, sowie auch die Zeit zwischen Nieren-Transplantation und Prostata-Karzinom-Diagnose, beziehungsweise die Zeit zwischen RPVE und NTX wurden ebenfalls ermittelt.

3.3 Statistische Auswertung

Es wurden insgesamt 55 auswertbare Fälle erfasst, welche retrospektiv analysiert wurden. Die Auswertung der Ergebnisse dieser Studie erfolgte entsprechend dem Schema der deskriptiven, explorativen Statistik. Die Daten wurden anonymisiert in einer Tabelle archiviert. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden im Computerprogramm Excel© von Microsoft© (Maryland, USA) berechnet.

Um eine 10-Jahres-Inzidenz beim Auftreten von Prostata-Karzinom-Erkrankungen innerhalb der Gruppe der im NTZ Halle betreuten Transplantationspatienten abschätzen zu können, wurde ein Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 01.01.2010 gewählt.

Für die Ermittlung von Überlebenszeiten und Erstellung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven sowie der damit zusammenhängenden Berechnung der Hazard-Ratios, p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle wurde das Programm GraphPad Prism 8 genutzt.

Alle relevanten Erhebungsmerkmale wurden in Form von Tabellen oder Diagrammen dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von insgesamt 920 Männern, die im Beobachtungszeitraum (01.01.1988 – 31.12.2016) eine Nierentransplantation erhielten, erkrankten 56 an einem Prostata-Karzinom (6,1%). Darunter entwickelten 39 Patienten nach ihrer Nierentransplantation und 17 Patienten während ihrer Wartezeit auf ein Organ den Tumor. In einem definierten Zeitraum von 10 Jahren - zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.01.2010 - wurden genau 350 Männer Nieren-transplantiert. Von diesen erkrankten 27 an einem Prostata-Karzinom (7,7%). Die Daten eines der Patienten waren teilweise noch nicht erhoben, da seine Karzinom-Erkrankung erst kurz vor Ende unserer Beobachtungen festgestellt wurde, sodass sie nicht mit in die weitere Auswertung einbezogen wurden. Somit beträgt die Größe der Studienpopulation 55 Männer.

Das Patientenkollektiv hatte ein durchschnittliches Alter von $62,5 \pm 7,4$ Jahren zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnose eines Prostata-Karzinoms. Hierbei waren die Patienten, bei denen bereits während der Wartezeit das Karzinom gefunden wurde (Gruppe II), rund vier Jahre jünger als die aus der Gruppe I. Der Body-Mass-Index als Indikator für Übergewicht dagegen war in beiden Gruppen annähernd identisch und betrug unter allen erfassten Männern $27,3 \pm 4,3$ kg/m².

Tab. 2: Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs

	I (1.NTX; 2.PCa)	II (1.PCa; 2.NTX)	Gesamt-Kollektiv
Alter bei PCa-Diagnose MW $\pm$ SD [Jahre]	63,7 $\pm$ 6,7	59,5 $\pm$ 7,4	62,5 $\pm$ 7,4
BMI MW $\pm$ SD [kg/m²]	27,2 $\pm$ 4,3	27,4 $\pm$ 4,3	27,3 $\pm$ 4,3
Follow-up Zeit MW $\pm$ SD [Monate]	68,3 $\pm$ 46,1	95,2 $\pm$ 54,7	76,6 $\pm$ 50,5

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, betrug die Follow-up Zeit unter allen Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zu ihrem Tod bzw. dem Ende der Studie oder der Betreuung im NTZ Halle 76,6 Monate. Dieser Zeitraum ist mit über 95 Monaten in Gruppe II deutlich größer als in Gruppe I. Hier konnten die Männer im Durchschnitt nur rund 68 Monate nachverfolgt werden.

Die Altersverteilung wurde graphisch dargestellt und bildet die jeweilige Anzahl der Gruppen I (n=38) und II (n=17) ab.

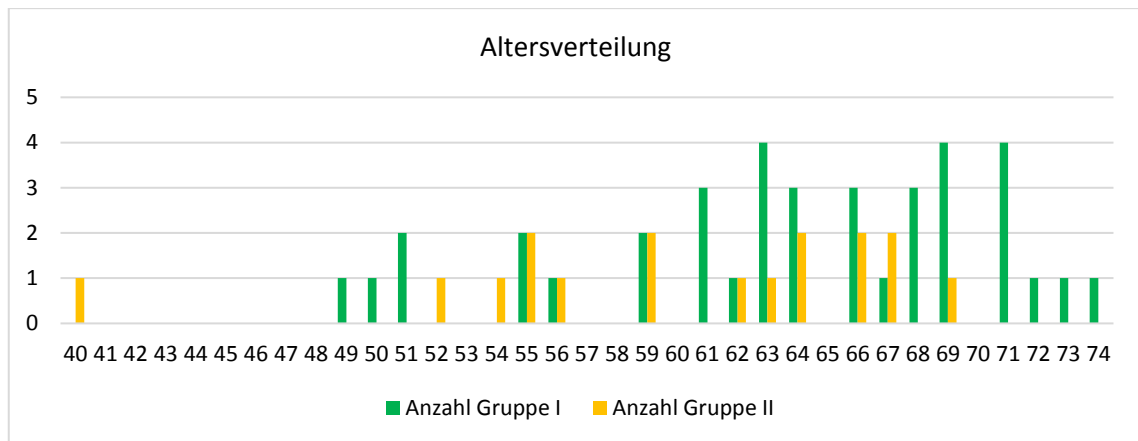


Abb. 5: Altersverteilung der Gruppen I und II in absoluten Zahlen

In Abbildung 5 ist dargestellt, wie sich das Patientenalter in den beiden Gruppen um den Gesamt-Durchschnittswert von 62,5 Jahren verteilt. Gruppe I wies dabei deutlich höhere Einzelwerte über 70 Jahren auf. In Gruppe II befand sich ein im Vergleich zum Rest des Kollektivs sehr junger Patient.

In den folgenden tabellarischen Aufzählungen werden jeweils die absoluten Ergebnisse in Relation zur Gesamtanzahl der untersuchten Patienten genannt (n/55). Hinter der jeweiligen Diagnose ist zusätzlich der relative Prozentsatz angegeben.

Tab. 3: Grunderkrankung bezogen auf dialysepflichtige Niereninsuffizienz

Absolute Anzahl	Grunderkrankung	Prozentsatz
10/55	Glomerulonephritis	34,6%
9/55	IgA-Nephropathie	16,4%
6/55	Schrumpfnieren	10,9%
6/55	hypertensive Nephropathie	10,9%
5/55	Zystennieren	9,1%
5/55	terminale Niereninsuffizienz n.n.b.	9,1%
3/55	diabetische Nephropathie	5,5%
3/55	chronische Pyelonephritis	5,5 %
2/55	Systemerkrankungen	3,6 %
1/55	Nierenzell-Karzinom	1,8 %
2/55	sonstige Erkrankungen	3,6 %

Tabelle 3 zeigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv Glomerulonephritiden in zehn Fällen zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führten. Andere Grunderkrankungen, welche direkt die Niere betrafen, waren zum Beispiel die IgA-Nephropathie, Schrumpfnieren oder Zystennieren. Diese führten allein oder in Verbindung mit systemischen und metabolischen Erkrankungen zur Insuffizienz der physiologischen Nierenfunktion bei den Patienten.

Tab. 4: Nebenerkrankungen

Absolute Anzahl	Nebenerkrankungen	Prozentsatz
47/55	arterielle Hypertonie	85,5%
13/55	Koronare Herzkrankheit	23,6%
12/55	andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen	21,8%
12/55	Diabetes mellitus Typ 2	21,8%
10/55	endokrinologische Erkrankungen	18,2%
9/55	benigne Prostata-Hyperplasie	13,4%
4/55	Hyperurikämie	7,3%
4/55	renale Hypertonie	7,3%
4/55	sonstige Nebenerkrankungen	7,3%

Tabelle 4 stellt die Nebenerkrankungen der Patienten dar. Insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen lagen bei nahezu allen Patienten vor. Außerdem lag bei mehr als einem Fünftel der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. 13,4% der Männer hatten eine Prostatahyperplasie, 7,8% eine Hyperurikämie.

Insgesamt erkrankten 18 der 55 Männer während ihrer Betreuung durch das NTZ Halle an einer weiteren Tumorerkrankung neben dem Prostata-Karzinom. Einige der Patienten entwickelten dabei mehrere Neoplasien. In Tabelle 5 sind die absoluten Häufigkeiten weiterer Tumorerkrankungen aufgelistet.

Tab. 5: Absolute Anzahl weiterer Tumorerkrankungen

Tumor-Art	gesamt	Dialyse	Immunsuppression
Nierenzell-Karzinom	6	3	3
Urothel-Karzinom	2	0	2
Bronchial-Karzinom	2	1	1
ZNS-Tumoren	2	1	1
Colon-Karzinom (Sigma)	1	0	1
Multiples Myelom	1	1	0
Dermatologische Tumoren, gesamt:	10	0	10
- Basalzell-Karzinom	5	0	5
- Plattenepithel-Karzinom	4	0	4
- Malignes Melanom	1	0	1

Dialyse = während der Wartezeit auf ein Spenderorgan unter regelmäßiger Hämodialyse,
Immunsuppression = nach erfolgter Nierentransplantation unter immunsuppressiver Dauermedikation

Unter diesen 18 Männern wurden insgesamt 24 benigne und maligne Neubildungen diagnostiziert. Am häufigsten waren dermatologische Tumoren wie Basalzell-Karzinome und urologische Tumoren wie Nierenzell-Karzinome vertreten. Von letzteren war bei fünf Patienten eine Eigenniere befallen, in einem Fall entwickelte die transplantierte Spenderniere das Karzinom. Wie in Tabelle 6 ersichtlich, bildeten sich sechs der gefundenen Neoplasien während der Wartezeit auf ein Spenderorgan und damit unter Dialyse. 18 der Tumore entwickelten sich unter dauerhafter Immunsuppression nach erfolgter Nierentransplantation. Dies betraf unter anderem alle beschriebenen Haut-Neubildungen, die im Patientenkollektiv gefunden werden konnten.

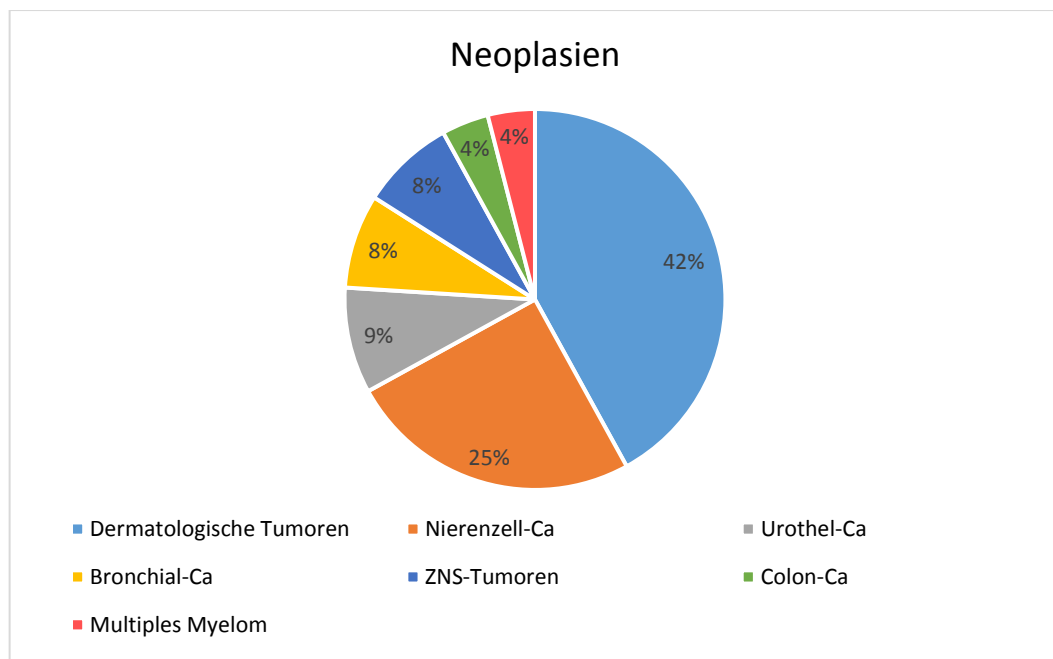


Abb. 6: Anteil der unterschiedlichen Tumor-Arten

Wie in Abbildung 6 dargestellt, nahmen dermatologische und urologische Tumoren gemeinsam mehr als 75% der Neoplasien neben dem Prostata-Karzinom im vorliegenden Patientenkollektiv ein.

4.2 Prostata-Karzinom-Diagnostik

Tab. 6: Prostata-Karzinom-Diagnose

Absolute Zahlen	Diagnose durch ...	Prozentsatz
38/55	PSA-Wert	69,1%
10/55	TUR-P (= inzidentell)	18,2%
4/55	digital-rektale Untersuchung	7,3%
1/55	Biopsie im Rahmen einer Ablatio testis	1,8%
1/55	radikale Zystprostatovesikulektomie	1,8%
1/55	CT	1,8%

In Tabelle 6 ist die Art der Prostata-Karzinom-Diagnose aufgezeichnet. Der initiale Hinweis wurde in 69,1% der Fälle bei der jährlichen PSA-Wert-Bestimmung gefunden. Bei diesen Patienten folgte erst nach einem auffälligen Blutwert die weiterführende Diagnostik. Zehn Patienten erhielten die Diagnose im Rahmen einer transurethralen Resektion von Prostatagewebe. In vier Fällen führte eine digital-rektale Untersuchung zu suspekten Tastbefunden, die sich im Nachhinein als maligne Prostata-Tumoren herausstellten. In drei weiteren Fällen konnte ein Prostata-Karzinom nur durch Zufall entdeckt werden, da es weder klinische Symptome noch auffällige PSA-Spiegel verursachte; z.B. wurde beim CT des Abdomens und Beckens der Verdacht auf einen malignen Tumor in der Prostata gestellt.

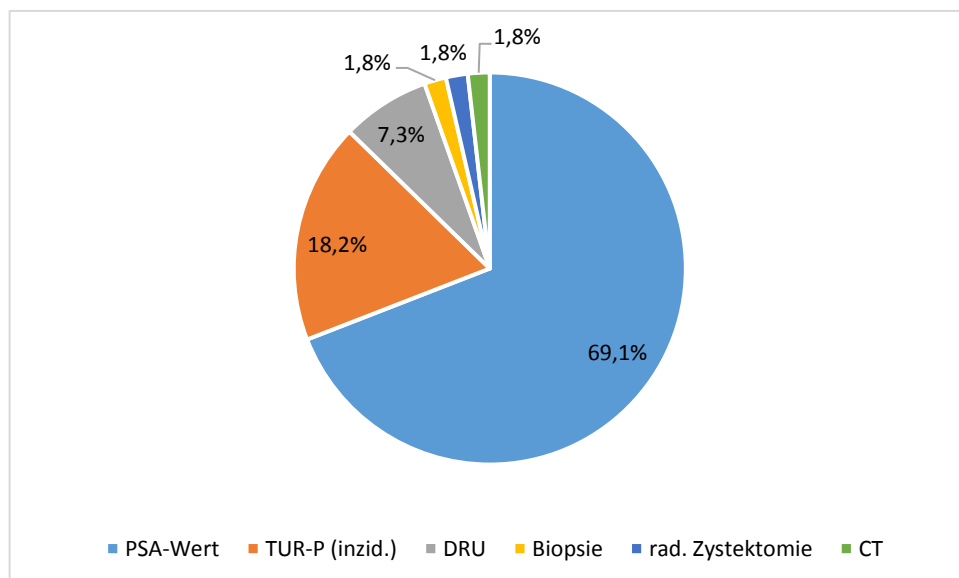


Abb. 7: Relative Häufigkeiten der Diagnostik-Verfahren

Abbildung 7 stellt die Verteilung der Diagnose-Verfahren graphisch dar. Der auffällig erhöhte Serum-PSA-Wert ist hierbei führend.

4.3 Tumorspezifische Untersuchungsergebnisse

Histologisch zeigte sich ein relativ homogenes Bild (Tab. 7). 50 von 55 Patienten bildeten ein glanduläres Adenokarzinom aus. Bei jeweils zwei Männern zeigte sich ein azinäres beziehungsweise tubuläres Adenokarzinom und in einem Fall wurde eine Adenomyofibromatoide Hyperplasie beschrieben.

Tab. 7: Histologische Tumortypen

Absolute Anzahl	Tumortyp	Prozentsatz
50/55	glanduläres Adeno-Karzinom	90,6%
2/55	azinäres Adeno-Karzinom	3,8%
2/55	tubuläres Adeno-Karzinom	3,8%
1/55	Adenomyofibromatoide Hyperplasie	1,8%

Im Durchschnitt betrug die Zeit in Gruppe I zwischen Nierentransplantation und der Prostata-Karzinom-Diagnose 76 Monate. In der anderen Gruppe fand die Nierentransplantation etwa 36 Monate nach erfolgter operativer Versorgung eines zuvor diagnostizierten Prostata-Karzinoms statt. Bei Karzinom-Diagnose betrug das Serum-PSA durchschnittlich 7,1 ng/ml. In Tabelle 8 sind die gruppenspezifischen Daten sowie die Werte für freies PSA und komplexiertes PSA aufgeführt.

Tab. 8: Daten bezüglich der Prostata-Karzinom-Erkrankung

	I (1.NTx; 2.PCa)	II (1.PCa; 2.NTx)	Gesamt- Kollektiv
Zeit zwischen NTx und PCa-Diagnose [Monate] MW ± SD	76,0 ± 67,0		
Zeit zwischen RPVE und NTx [Monate] MW ± SD		35,8 ± 18,6	
PSA bei Diagnose [ng/ml] MW ± SD	6,6 ± 7,4	8,5 ± 5,8	7,1 ± 6,9
f/t-PSA MW ± SD	0,16 ± 0,08	0,22 ± 0,07	0,17 ± 0,08
c-PSA [ng/ml] MW ± SD	3,37 ± 1,29	2,01 ± 1,26	3,03 ± 1,39
PSA-Velocity [ng/ml/yr] MW ± SD	0,84 ± 0,78	0,73 ± 0,63	0,83 ± 0,76
Gleason-Score MW ± SD	6,0 ± 1,1	6,0 ± 1,2	6,0 ± 1,2
Prostata-Volumen [ml] MW ± SD	31,5 ± 11,2	28,0 ± 9,2	30,7 ± 10,8

Velocity = Anstiegsgeschwindigkeit

Die Zahlen für die PSA-Velocity konnten nicht bei allen Patienten errechnet werden, da nicht bei jedem bereits drei Kontrollwerte zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen. Dennoch gab es unter den vorhandenen Daten den Unterschied, dass die Anstiegsgeschwindigkeit in Gruppe I höher lag mit $0,84 \pm 0,78$ ng/ml/yr. Die Patienten, die bereits während ihrer Wartezeit auf das Spenderorgan ein Prostata-Malignom entwickelten (Gruppe II), zeigten eine geringere Anstiegsgeschwindigkeit von $0,73 \pm 0,63$ ng/ml/yr. Das sonographisch bestimmte Prostata-Volumen zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose wurde bei 33 Patienten dokumentiert und

betrug im Durchschnitt etwa $30,7 \pm 10,8$ ml, wobei das Durchschnittsvolumen in Gruppe I um 3,5 ml größer war als in Gruppe II. Der Gleason-Score des entarteten Prostata-Gewebes betrug im Durchschnitt 6. Hierbei wiesen die meisten Probanden moderat entdifferenzierte Zellen mit Werten von 5, 6 oder 7 auf, mit einzelnen Ausnahmen, bei denen der Gleason-Score jeweils nur 2, 3 und 4 betrug. Der höchste festgestellte Score in unserem Kollektiv betrug 7(a) und kam bei insgesamt 20 Patienten vor. Der Gleason-Score 7(b) konnte bei den untersuchten Patienten nicht gefunden werden.

Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeiten der Gleason-Scores (Stanzbiopsie)

Gleason Score	Gruppe I absolut	Gruppe II absolut	Gesamt absolut	Gruppe I relativ [%]	Gruppe II relativ [%]	Gesamt relativ [%]
2	1	0	1	2,9	0,0	2,0
3	0	1	1	0,0	6,2	2,0
4	2	0	2	5,9	0,0	4,0
5	4	4	8	11,8	25,0	16,0
6	14	4	18	41,2	25,0	36,0
7(a)	13	7	20	38,2	43,8	40,0
7(b)	0	0	0	0,0	0,0	0,0
8	0	0	0	0,0	0,0	0,0
9	0	0	0	0,0	0,0	0,0
10	0	0	0	0,0	0,0	0,0
Summe	34	16	50			

In Tabelle 9 sind die absoluten und relativen Gleason-Scores (nach ultraschallgesteuerter Stanzbiopsie) zu finden. Nicht von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten lagen Gleason-Scores vor. In Abbildung 8 wurden die relativen Häufigkeiten gegenübergestellt. Zu sehen ist hier die Verteilung des gesamten Kollektivs, wobei die meisten Patienten einen Wert von sechs oder sieben zeigten. Zwischen den beiden Gruppen bestand der Unterschied, dass in Gruppe I der Gleason Score 6 öfter auf- tauchte ($n= 14/34$; 41,2%) und in Gruppe II der Gleason Score 7 am häufigsten vorkam ($n= 7/16$; 43,8%).

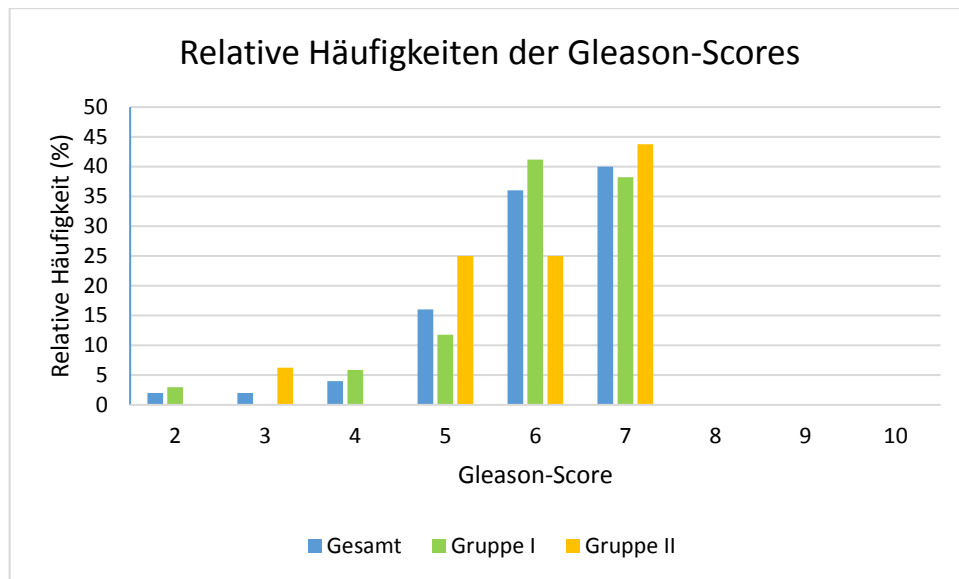


Abb. 8: Relative Häufigkeiten Gleason-Score

Es erfolgte außerdem eine Zuordnung der prognostisch bedeutsamen PSA- und PSA-Velocity-Werte zu den jeweils festgestellten Gleason-Scores. Weiterhin sind in Tabelle 10 die Follow-Up-Zeit der Patienten in Abhängigkeit vom Gleason-Score aufgeführt.

Tab. 10: Durchschnittliche PSA-Werte, -Velocity und Überlebenszeit bei PCa-Diagnose der jeweiligen Gleason-Scores

Gleason-Score	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Patienten	1	1	2	8	16	20
PSA bei PCa-Diagnose [ng/ml] MW ± SD	2,60 ± 0,00	2,20 ± 0,00	7,95 ± 4,75	5,06 ± 3,14	4,85 ± 2,68	8,55 ± 5,39
PSA-Velocity bei PCa-Diagnose [ng/ml/yr] MW ± SD	1,75 ± 0,00	keine Daten vorhanden	2,05 ± 1,34	0,27 ± 0,32	0,59 ± 0,42	1,03 ± 0,72
Mindest-Follow-Up Zeit nach PCa-Diagnose [Monate] MW ± SD	52,0 ± 0,0	132,0 ± 0,0	106,5 ± 17,5	66,4 ± 55,3	73,3 ± 50,3	71,2 ± 43,1

In den Gleason-Kategorien „2“ und „3“ war jeweils nur ein Patient vorhanden, in der Kategorie „4“ lediglich zwei. Einen Gleason-Score von „5“ wiesen acht Patienten auf. Unter den Patienten mit einem Gleason-Score von „6“ konnten 16 ausgewertet werden. Bei allen 20 Patienten, deren Tumor den Gleason-Score „7“ aufwies, konnten die Daten vollständig verwendet werden. Im Folgenden sollen daher diese drei letztgenannten Kategorien näher beschrieben werden.

Von den Patienten mit einem Gleason-Score von „5“ hatten sechs von acht einen auffälligen PSA-Wert ($> 3,7$ ng/ml für die verwendete Mess-Methode), jedoch keiner eine pathologische PSA-Velocity ($> 0,75$ ng/ml/yr), immerhin jedoch zwei der acht Männer zumindest eine Velocity, die größer war als $0,5$ ng/ml/yr. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit in dieser Gruppe betrug $66,4 \pm 55,3$ Monate.

In der nächsthöheren Gleason-Kategorie wiesen zehn der 16 Patienten einen erhöhten PSA-Wert auf, bei vier von zwölf Männern, für die eine Velocity berechnet werden konnte, war diese größer als $0,75$ ng/ml/yr und bei acht größer als $0,5$ ng/ml/yr. Diese Gruppe mit dem Gleason Score „6“ konnte im Durchschnitt $73,3 \pm 50,3$ Monate nachverfolgt werden.

Die in unserem Patientenkollektiv höchste Gleason-Kategorie „7“ zeigte bei 85% (17 von 20) der Patienten einen PSA-Wert über $3,7$ ng/ml. In dieser Gruppe konnte von zwölf Männern eine PSA-Velocity ermittelt werden. Sieben davon zeigten einen Wert, der die Grenze von $0,75$ ng/ml/yr überschritt und sogar zehn einen Wert über $0,5$ ng/ml/yr. Insgesamt war hier mit $1,03$ ng/ml/yr die höchste Anstiegsgeschwindigkeit der drei verglichenen Gruppen „5“, „6“ und „7“ zu verzeichnen. Das Follow-up dieser letzten Gruppe betrug durchschnittlich $71,2 \pm 43,1$ Monate.

4.4 Prostata-Karzinom-Therapie

4.4.1 RPVE und weitere Therapiemöglichkeiten

Aus den Akten waren verschiedene Therapieoptionen des Prostata-Karzinoms ersichtlich. Neben der radikalen Prostatovesikulektomie wurden Bestrahlungs-Schemata, antiandrogene Medikamente und die abwartende Strategie angewandt. Die daraus entstandenen Behandlungskombinationen wurden in Tabelle 11 aufgelistet.

Tab. 11: Prostata-Karzinom-Therapie

Absolute Anzahl	Therapie	Prozentsatz
33/55	nur RPVE	60%
4/55	präoperative hormonablativ Therapie +RPVE	7,3%
3/55	antihormonell + Radiatio	5,5%
2/55	nur antihormonell	3,6%
2/55	nur Radiatio	3,6%
1/55	präoperative Radiatio + RPVE	1,8%
1/55	antihormonell + Radiatio + RPVE	1,8%
2/55	verstarben vor Beginn einer PCa-Therapie	3,6%
7/55	watchful waiting / keine Therapie	12,7%

Mehr als die Hälfte der Patienten erhielten demnach eine radikale Prostatektomie, vier Männer wurden zusätzlich zur Operation hormonablativ behandelt. Zwei Patienten verstarben kurz nach der Diagnosestellung und sieben Patienten erhielten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters oder der günstigen Tumorsituation (geringe klinische Beschwerden, niedriger Gleason-Score und begrenzte lokale Ausbreitung) keine aktive Behandlung. Die übrigen Patienten wurden jeweils mit individuellen Konzepten aus dem kompletten Spektrum der urologischen Onkologie therapiert, darunter beispielsweise Kombinationen aus Hormonablation, Bestrahlung und operativer Entfernung der Prostata.

Operative Therapie (RPVE)

Insgesamt wurden somit 39 von 55 Männern in der vorliegenden Studienpopulation mittels einer RPVE behandelt. Aufgrund dieses großen Anteils innerhalb der Therapiestrategien wurde sie eingehender betrachtet. Die aus den Akten ersichtlichen OP-Berichte der durchgeführten RPVEs wurden ausgewertet und die gewonnenen Daten in Tabelle 12 dargestellt.

Tab. 12: Auswertung RPVE

	I (1. NTx; 2. PCa), abs. und rel.	II (1. PCa/RPVE; 2. NTx), abs. und rel.	Gesamt-Kollektiv, abs. und rel.
OP-Art: offen	21/21 (100%)	4/8 (50%)	25/29 (86,2%)
OP-Art: laparoskopisch	0/21 (0%)	4/8 (50%)	4/29 (13,8%)
Dauer (offene RPVE, MW)	105 min	102 min	105 min
R1-Befund	7/16 (44%)	3/9 (33%)	10/25 (40%)
Inkontinenz infolge RPVE	6/23 (26,1%)	6/15 (40%)	12/38 (31,6%)
Komplikationsrate gesamt	9/23 (39,1%)	10/15 (66,7%)	19/38 (47,4%)
- Wundheilungsstörung	4/23 (17,4%)	0/15 (0,0%)	4/38 (10,5%)
- Anastomoseninsuffizienz	1/23 (4,3%)	1/15 (6,7%)	2/38 (5,3%)
- starke Nachblutung	3/23 (13,0%)	4/15 (26,7%)	7/38 (18,4%)
- Infektion	1/23 (4,3%)	2/15 (13,3%)	3/38 (7,9%)
- Ureter-Leckage	2/23 (8,7%)	3/15 (20,0%)	5/38 (13,2%)
- andere	1/23 (4,3%)	3/15 (20%)	4/38 (10,5%)

Nicht in allen OP-Berichten in den Patientenakten konnten für jedes in dieser Tabelle beschriebene Merkmal Eintragungen gefunden werden.

In Gruppe I wurden alle Patienten, bei denen eine Angabe zur OP-Art gefunden werden konnte, offen operiert. In Gruppe II erfolgte der Eingriff bei der Hälfte der Patienten offen, bei der anderen Hälfte laparoskopisch. Die Dauer der offenen RPVEs unterschied sich zwischen den Gruppen nur unwesentlich voneinander.

In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich, dass 40% der Tumoren nur unvollständig reseziert werden konnten, wobei die R1-Situation in Gruppe I um 11% häufiger auftrat als in Gruppe II.

Nahezu jeder zweite Patient wies intra- oder postoperative Komplikationen wie Nachblutungen, Ureter-Leckagen, Wundheilungsstörungen oder eine erektile Dysfunktion auf, wobei einige Patienten mehrere Komplikationen erlitten. In Gruppe I traten mit 17,4% der Patienten am häufigsten Wundheilungsstörungen auf. In Gruppe II waren die häufigsten Komplikationen transfusionsbedürftige Blutverluste, Ureter-Leckagen, postoperative Infektionen und ebenfalls Wundheilungsstörungen.

Die Inkontinenz wurde als typischerweise zu erwartende Komplikation gesondert betrachtet. Insgesamt entwickelte ein Viertel der Patienten in Gruppe I und genau 40% der Patienten in Gruppe II eine Inkontinenz. Über den Verlauf (Rückbildung oder Irreversibilität) waren in den Ambulanzakten keine einheitlichen Vermerke vorhanden.

4.4.2 Tumorrezidive nach RPVE

Für die Beurteilung des Rezidivrisikos ist die Unterteilung in low-, intermediate- und high-risk-Karzinome bedeutsam. Diese wurde durch den PSA-Wert, den Gleason-Score und die lokale Ausbreitung nach den TNM-Kriterien ermittelt (vgl. 3.2, Tab. 1). Zusätzlich dazu sind in Tabelle 13 und Abbildung 9 die lokal fortgeschrittenen Tumore aufgeführt.

Tab. 13: Einteilung in Risikogruppen bezüglich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit (absolute Zahlen)

	I (1.NTx; 2.PCa)	II (1.PCa; 2.NTx)	Gesamt-Kollektiv
Low risk	17	3	20
Intermediate risk	6	6	12
High risk, lokal begrenzt	14	6	20
High risk, lokal fortgeschritten	1	2	3
Gesamt-Anzahl	38	17	55

Insgesamt hatten 20 von 55 Patienten (36%) einen Tumor mit niedrigem Rezidivrisiko. Ein mittleres Risiko dafür, dass das Prostata-Karzinom sich erneut ausbildet, wiesen insgesamt 12 Patienten (22%) auf. Einen Hochrisiko-Tumor bzw. bereits lokal fortgeschrittenes Karzinom zeigten 23 der 55 Männer (42%). Da sich auch hier die Gruppenstärke deutlich unterscheidet, erfolgte eine graphische Darstellung der prozentualen Risikoverteilung in den jeweiligen Gruppen (Abb. 9).

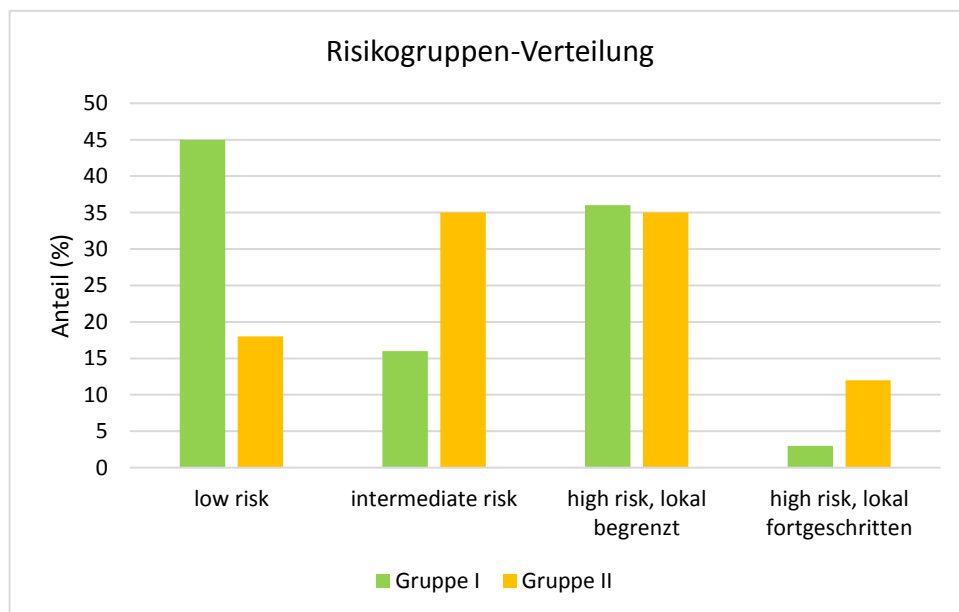


Abb. 9: Einteilung der Karzinome in low-, intermediate- und high risk sowie lokal fortgeschritten

Rezidive entwickelten sich lediglich in drei (zwei Patienten aus Gruppe I und ein Patient aus Gruppe II) der 55 Fälle (5,5%), bzw. bei drei von 39 Patienten (7,7%), die mittels RPVE therapiert worden sind. Dies geschah nach durchschnittlich $40,7 \pm 22,9$ Monaten. In zwei Fällen war die OP-Art eine offene RPVE, im dritten Fall ist dies nicht dokumentiert. Einer der drei Rezidiv-Patienten erhielt initial neben der RPVE auch zusätzlich eine Radiatio und eine Hormonentzugs-Therapie, da postoperativ eine R1-Situation vorlag. Die Behandlung der Rezidive war in allen drei Fällen unterschiedlich und erfolgte einmal durch antihormonelle Therapie, einmal nach dem Prinzip Active Surveillance und beim dritten Patienten durch eine Kombination aus hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) und Bestrahlung. Alle drei Rezidiv-Patienten überlebten bis zum Ende der Beobachtungszeit. Ihre durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug $104,7 \pm 31,8$ Monate.

4.4.3 Entwicklung der Nierenfunktion nach RPVE

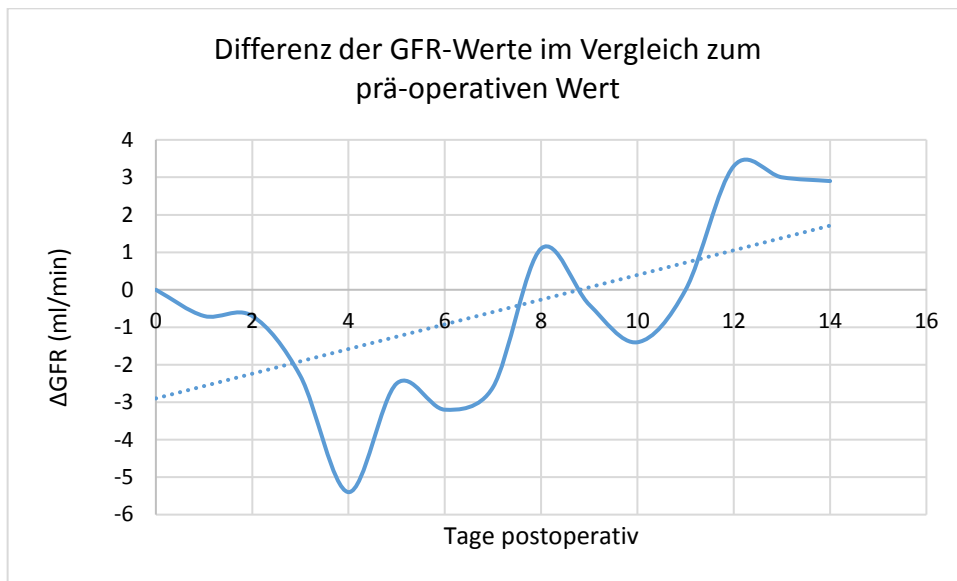


Abb. 10: Verlauf der GFR-Werte der ersten 14 Tage post-RPVE

In Abbildung 10 ist der postoperative Verlauf der GFR-Werte der Patienten aus Gruppe I dargestellt, die nach einer Nierentransplantation an einem Prostata-Karzinom erkrankten, welches mittels RPVE therapiert wurde. Die postoperative GFR wurde mittels Blutentnahme kontrolliert. In den ersten 14 Tagen nach der OP wurde täglich eine Laborkontrolle durchgeführt, um möglichst frühzeitig eine Transplantatschädigung festzustellen. Danach wurde zwei Wochen, drei Wochen, einen Monat und zwei Monate nach der RPVE der Wert bestimmt. In der Abbildung sind die ersten 14 Tage der Blutkontrolle dargestellt.

Dabei wird ersichtlich, dass sich die GFR direkt postoperativ verschlechterte, sich im Verlauf aber wieder erholen konnte. Um langfristige Auswirkungen darzustellen, wurden vor und nach der RPVE die Stadien des chronischen Nierenversagens (CNV) betrachtet:

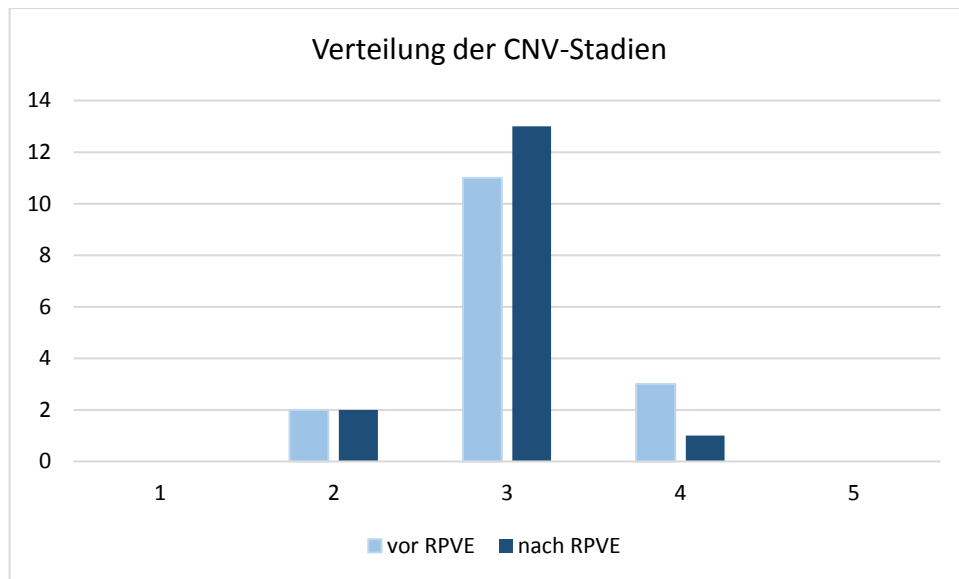


Abb. 11: CNV-Stadien vor und nach RPVE

Die Abbildung 11 stellt die Stadien des chronischen Nierenversagens (National Kidney Foundation, NKF; vgl. 1.1.2) anhand der GFR (ml/min) von 16 der Patienten aus Gruppe I dar. Dabei überwog sowohl prä- als auch postoperativ das Stadium 3, was einer moderaten Funktionseinschränkung mit GFR-Werten zwischen 30 und 59 ml/min entspricht. Zwei Monate nach der OP mussten lediglich zwei der 16 Patienten einem schlechteren CNV-Stadium zugeordnet werden. Im gleichen Stadium wie vor der OP befand sich der Großteil der Probanden, nämlich 12. Zwei der Männer wiesen einen Anstieg der GFR in das nächstbessere Stadium auf. Niemand verbesserte oder verschlechterte sich um mehr als ein CNV-Stadium. Bei keinem Patienten wurde das Stadium 5, eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, laborchemisch nachgewiesen.

4.5 Überlebenszeiten nach Prostata-Karzinom-Diagnose

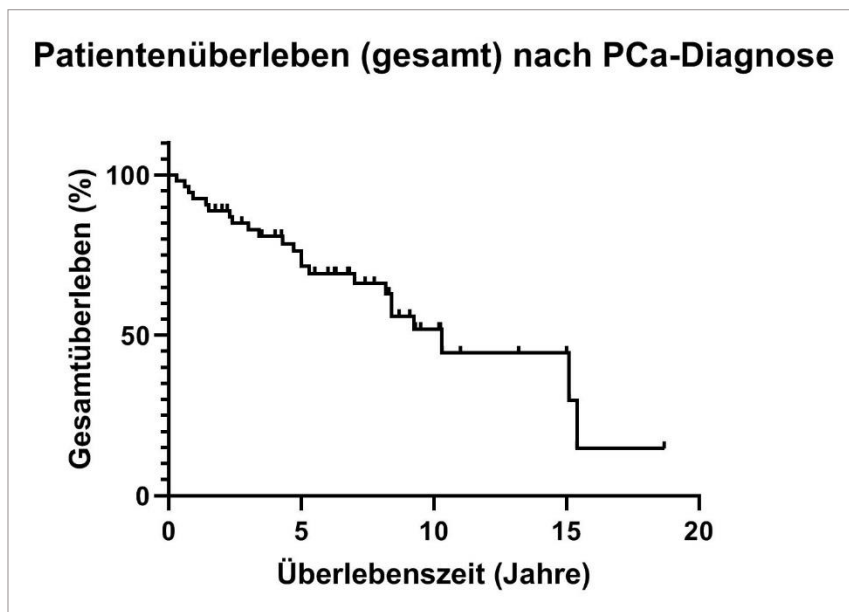


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben (gesamt) nach PCa-Diagnose

In Abbildung 12 ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtkollektivs ($n = 55$) zu sehen. Dargestellt ist die Überlebenszeit der Patienten nach der Prostata-Karzinom-Diagnose. Bei 24 Patienten war der Endpunkt Tod dokumentiert, die übrigen 31 Patienten gehen als zensierte Daten in die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten ein. Die daraus berechneten 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 14 aufgeführt. Das mittlere Überleben in der Gesamtstichprobe betrug $10,3 \pm 0,7$ Jahre.

Tab. 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten gesamt

1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	90,7%
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	82,9%
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	71,6%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	51,9%

In Abbildung 13 sind zwei Kaplan-Meier-Kurven, getrennt für Gruppe I und II, eingezeichnet. Auch hier wurde die Überlebenszeit nach der Prostata-Karzinom-Diagnose dargestellt. In Gruppe I erreichten 17 von 38 Patienten den Endpunkt Tod, in Gruppe II sieben von 17. Die übrigen Patienten gingen zur Berechnung der Überlebenszeiten als zensierte Daten ein. Das ermittelte Hazard-Ratio im Vergleich von Gruppe II zu Gruppe I beträgt 1,4 (95%-Konfidenzintervall: 0,618 – 3,316), der p-Wert wurde mit $p=0,419$ berechnet.

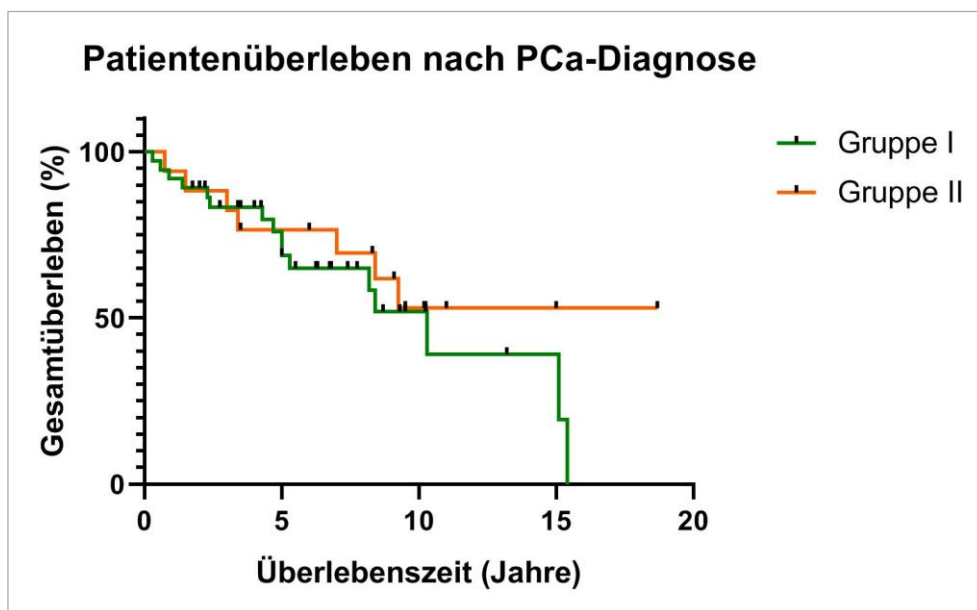


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Patientenüberleben nach PCa-Diagnose

Tabelle 15 beinhaltet die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten in Gruppe I bzw. II. Das mittlere Überleben in Gruppe I betrug $10,3 \pm 0,7$ Jahre. In Gruppe II konnte dieser Wert nicht berechnet werden.

Tab. 15: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Gruppen

Überlebenswahrscheinlichkeiten	Gruppe I	Gruppe II
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	91,9%	94,1%
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	83,2%	82,4%
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	64,9%	76,5%
10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	51,9%	52,9%

4.6 Transplantationsspezifische Untersuchungsergebnisse

Unter allen 55 Patienten, welche in dieser Studie betrachtet wurden, erhielten drei ein Organ von einem lebenden Spender. Dieses stammte im jeweiligen Fall vom Bruder, der Ehefrau oder der Schwester des niereninsuffizienten Patienten. Somit lag die Rate der Lebend-Spenden im vorliegenden Kollektiv bei 5,5%. Allerdings betrug die durchschnittliche Wartezeit von der Aufnahme in die Eurotransplant-Datenbank und dem Beginn der Dialyse bis zur definitiven Versorgung mit einer Spenderniere ca. dreieinhalb Jahre.

Tab. 16: Wartezeiten auf eine Nierentransplantation

	I (1.NTx; 2.PCa)	II (1.RPVE; 2.NTx)	Gesamt-Kollektiv
Dialysezeit [Monate] MW $\pm$ SD	34,4 $\pm$ 24,0	60,9 $\pm$ 33,8	42,6 $\pm$ 29,8
Zeit zwischen RPVE und NTx [Monate] MW $\pm$ SD		35,8 $\pm$ 18,6	

In Tabelle 16 zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich ihrer Wartezeit auf ein Spenderorgan. Dabei mussten Patienten der Gruppe II, bei denen während der Dialyse ein Prostata-Karzinom entdeckt wurde, mit 60,9 $\pm$ 33,8 Monaten fast doppelt so lange auf ein Organ warten wie die Patienten in Gruppe I. Bei diesen wurde eine Wartezeit von 34,4 $\pm$ 24,0 Monaten ermittelt. In Anlehnung an Tabelle 8 wurde hier die Wartezeit zwischen operativer Entfernung des detektierten Prostata-Karzinoms und Versorgung mittels Nierentransplantation gezeigt. Diese betrug 35,8 $\pm$ 18,6 Monate, also ca. drei Jahre.

4.7 Transplantatüberleben

Bei 16 von 55 Patienten (29,1%) war aus der Aktenlage ersichtlich, dass es zu einem primären Transplantatversagen kam. Hierbei wurden nur die im NTZ Halle transplantierten Nieren einbezogen. Ex domo erfolgte Transplantationen wurden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 17: Transplantatversagen

Gruppe	Anzahl	Relativer Anteil [%]	Mittelwert [Monate]	SD [Monate]	Minimum [Monate]	Maximum [Monate]
Gruppe I	11	28,9	65,5	± 64,8	5,0	192,0
Gruppe II	5	29,4	3,0	± 2,4	0,5	6
Gesamt	16	29,1	46,0	± 60,8	0,5	192,0

Insgesamt versagte eine Spenderniere nach durchschnittlich $46,0 \pm 60,8$ Monaten. Dabei reichte die Spanne von lediglich zwei Wochen bis hin zu 16 Jahren Transplantatfunktion. Auffällig war ein zeitlicher Unterschied bei Eintreten des Transplantatversagens. In Gruppe I hatten sieben von elf Patienten ihre später insuffiziente Niere deutlich länger als zwei Jahre, wohingegen in Gruppe II alle nicht funktionsfähigen Nieren bereits nach höchstens sechs Monaten entfernt werden mussten. Ursachen für das Versagen einer transplantierten Niere waren zum Beispiel eine Transplantat-Vaskulopathie, die initiale Funktionslosigkeit der Spenderniere nach Implantation oder auch in Einzelfällen eine Polyoma-Virus-Infektion des Transplantates.

Zusätzlich wurde die funktionsfähige Zeit der implantierten Spendernieren betrachtet. Als Startpunkt galt das Datum der Transplantation. Als Endpunkt wurde die Explantation bzw. der Aktenvermerk des Funktionsverlustes und der Beginn einer erneuten Dialyse definiert. Bei allen Patienten, die kein Transplantatversagen erlitten, diente entweder der Vermerk des Todeszeitpunktes bzw. die maximale Follow-up-Zeit zur Berechnung des Transplantatüberlebens (Tab. 18).

Tab. 18: Transplantatüberleben

Gruppe	Anzahl	Mittelwert [Monate]	SD [Monate]	Minimum [Monate]	Maximum [Monate]
Gruppe I	37	142,1	$\pm 93,1$	5,0	347,0
Gruppe II	18	47,0	$\pm 43,8$	0,5	125,0
Gesamt	55	111,0	$\pm 91,8$	0,5	347,0

Insgesamt betrug das Transplantatüberleben unter allen Patienten durchschnittlich $111,0 \pm 91,8$ Monate und damit beinahe zehn Jahre. In Gruppe I betrug das Transplantatüberleben durchschnittlich $142,1 \pm 93,1$ Monate, in Gruppe II $47,0 \pm 43,8$ Monate. Ein Organ in Gruppe II war lediglich zwei Wochen funktionstüchtig. In Gruppe I überstand eine Niere nahezu den gesamten Beobachtungszeitraum von 347 Monaten, was circa 28 Jahren entspricht.

Das mittlere Überleben (Medianwert) betrug in Gruppe I 117,2 Monate, in Gruppe II 32,4 Monate. Daraus konnte eine Ratio von 3,6 (95%-Konfidenzintervall: 2,074 - 6,303) berechnet werden.

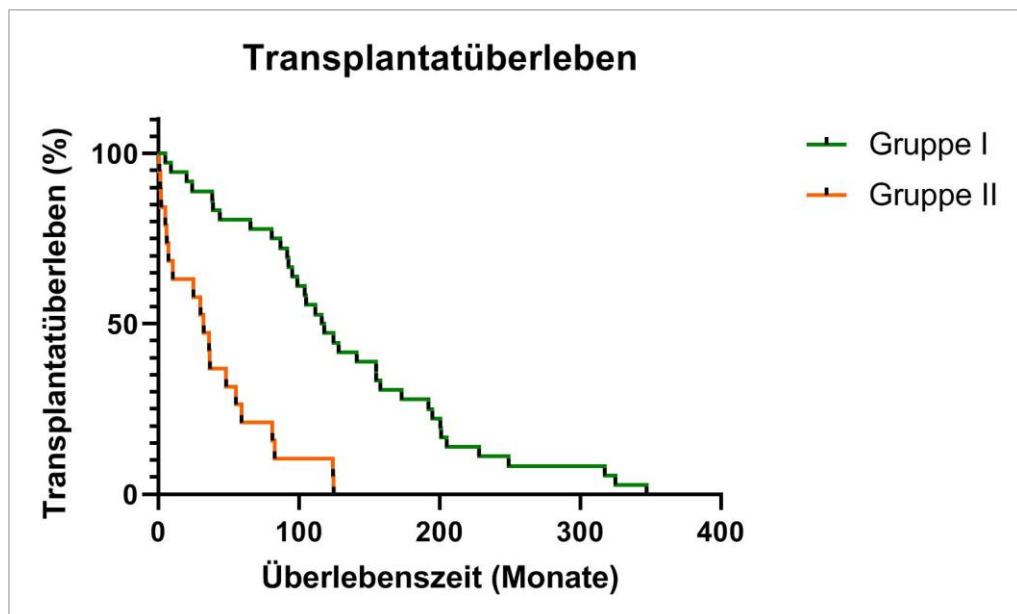


Abb. 14: Transplantatüberleben

Abbildung 14 stellt das Transplantatüberleben, aufgetrennt nach den zwei Gruppen, als Kaplan-Meier-Kurve dar. Das Hazard-Ratio der Überlebenswahrscheinlichkeit der transplantierten Nieren im Vergleich von Gruppe I zu Gruppe II betrug 3,589 (95%-Konfidenzintervall: 1,628 - 7,914), der p-Wert wurde mit $p < 0,0001$ bestimmt.

4.8 Immunsuppression

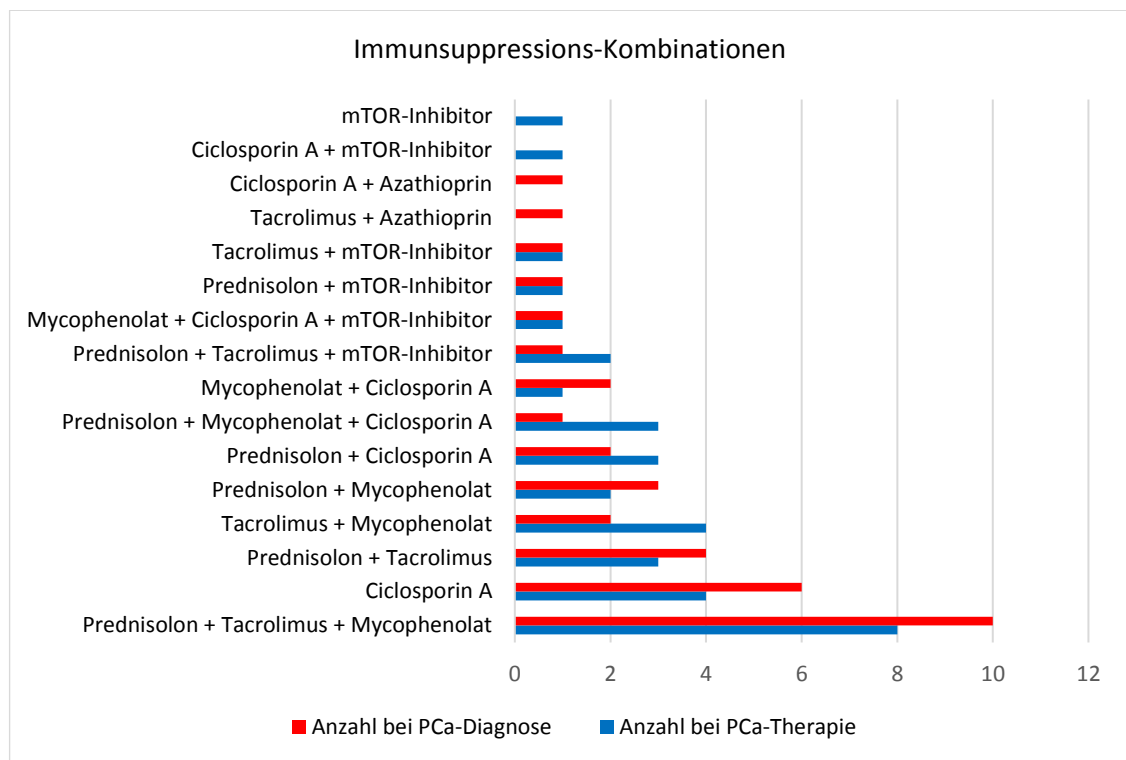


Abb. 15: Absolute Häufigkeiten der Anwendung von Immunsuppressions-Kombinationen

Es wurde unterschieden in die Immunsuppression zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Prostata-Karzinom und die Immunsuppression, welche während der Karzinom-Therapie verabreicht wurde (Abb. 15). Von 36 Patienten lagen Informationen zur Immunsuppression vor und von 35 Patienten nach der Diagnosestellung vor. Insgesamt wurden 16 verschiedene Therapie-Schemata eingesetzt, von denen vier aus Dreifach-Kombinationen bestanden. Es gab zehn Zweifach-Kombinationen und zwei Therapieformen beinhalteten nur jeweils ein Immunsuppressivum (Ciclosporin A bzw. mTOR-Inhibitor). Die am häufigsten verwendeten Kombinationen bestanden aus Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat, ausschließlich Ciclosporin A, oder aus Prednisolon und Tacrolimus. Zwölf der 16 Therapie-Schemata fanden sowohl vor als auch nach der Diagnose Prostata-Karzinom Anwendung, jeweils zwei Formen wurden nur vor bzw. ausschließlich nach der Prostata-Karzinom-Diagnose eingesetzt. Dabei wurde das Immunsuppressivum Azathioprin ausschließlich vor bekanntem Prostata-Karzinom eingesetzt und findet sich nicht in den Schemata zum Zeitpunkt der Karzinom-Therapie. Neben den oben genannten Therapieoptionen zeigten sich im Verlauf der Nachsorge durch das NTZ häufig Umstellungen in der Immunsuppression. Dokumentiert war hier meist eine Verschlechterung der Transplantatfunktion bzw. drohende Abstoßung des Organs, sodass darauf mit einer Umstellung der Immunsuppressiva reagiert wurde. Andere Gründe waren individuelle Nebenwirkungen von einzelnen Präparaten, bspw. Myopathien durch Tacrolimus.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

Um ein ausreichend großes Patientenkollektiv zu generieren, musste der Beobachtungszeitraum sehr weit gewählt werden (1988 – 2016). Dies beinhaltet zum einen das Problem, dass aufgrund sich verändernder Therapiestandards die Vergleichbarkeit innerhalb des Patientenkollektivs abnimmt. So wurde beispielsweise die laparoskopische Nephrektomie bei Lebendspende in Halle erst ab 2004 etabliert (Fornara). Auch auf dem Gebiet der Immunsuppressiva gab es im oben genannten Zeitraum zahlreiche Innovationen (Somasundaran und Quiroga, 2011). So ist mittlerweile bekannt, dass ältere Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Azathioprin und Tacrolimus) das Risiko für ein Prostata-Karzinom erhöhen können, wohingegen für neuere Substanzen wie mTOR-Inhibitoren eine Risiko-Senkung für die Karzinom-Progression nachgewiesen wurde (Sherer et al., 2017). Zum anderen konnte durch die vorgegebene Kombination aus Nierentransplantation und Prostata-Karzinom nur eine geringe Patientenanzahl in die Studie eingeschlossen werden. Nur 6,1 % aller männlichen Nierentransplantat-Empfänger im Untersuchungszeitraum hatten zusätzlich ein Prostata-Karzinom. In sich anschließenden Studien könnte die Anzahl der Patienten durch eine multizentrische Untersuchung erhöht werden. Dadurch könnte die Auswahl zum Einschluss in die Studie anhand spezifischerer Kriterien erfolgen, sodass eine genauere Aussage zur krebsspezifischen Mortalität möglich wäre. Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Vorbelastung (z.B. Herzinsuffizienz NYHA IV) oder respiratorischer Insuffizienz (z.B. COPD Gold IV) könnten beispielsweise ausgeschlossen werden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde sich für eine deskriptive Studie entschieden. Meist wurden relative und absolute Häufigkeiten, arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen und Prävalenzen berechnet, um die Ergebnisse darzustellen. Lediglich bei den Erhebungen zum Patienten- und Transplantatüberleben wurden statistische Tests zur Ermittlung der Signifikanz angewendet. Das vorliegende Studiendesign, eine retrospektive Längsschnittstudie, war durch das NTZ Halle vorgegeben, um eine Evaluation des Nachsorgeprogramms nach Nierentransplantation (in Bezug auf eine Prostata-Karzinom-Erkrankung) zu erheben. Alternativ denkbar wäre ebenso eine prospektive Längsschnittstudie. Dabei könnten die Patienten in ausgewählten Abständen, beispielsweise einmal jährlich, einbestellt, körperlich untersucht und standardisiert interviewt werden, um möglichst zeitnah Veränderungen festzustellen. Der Nachteil an einer solchen Studie wäre allerdings der sehr lange und vorher nicht exakt festlegbare Beobachtungszeitraum.

Anhand des Krankheitsverlaufs wurde das Gesamt-Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt, die in ihrer Stärke unterschiedlich waren. Dadurch ist die Aussagekraft eines Vergleiches dieser beiden Gruppen zusätzlich gemindert. Für validere Aussagen zur krebs- und erkrankungsspezifischen Mortalität wäre eine dritte Gruppe notwendig gewesen, die hinsichtlich Alter, Vorerkrankungen und Verhalten gematcht werden müsste. Auf der Grundlage von Daten aus dem deutschen Krebsdatenregister konnte lediglich ein Vergleich mit der altersgleichen Normalbevölkerung hergestellt werden.

Die patientenspezifischen Daten wurden aus den in Papierform vorliegenden Akten des NTZ Halle übernommen. Am Ende des Untersuchungszeitraums (etwa ab 2010) fand eine überlappende Dokumentation in Form von Papierakten und digitalen Akten im Krankenhausinformationssystem Orbis statt. Bei anderen Patienten lag ein loss-to-follow-up vor, sodass zensierte Daten in die Erhebung des Patienten-Outcomes eingingen.

5.2 Ergebnisdiskussion

Patientenspezifische Daten

In der ausgewählten Probandengruppe lag die ermittelte 10-Jahres-Prävalenz von Prostata-Karzinom-Erkrankungen unter Nierentransplantierten bei 7,7%. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Prävalenz noch höher lag, da einzelne Patienten nach ihrer Nierentransplantation nicht in Halle nachbehandelt worden sind und ein Prostata-Karzinom eventuell ex domo diagnostiziert wurde. Das Lebenszeitrisiko, an einem Prostata-Karzinom zu erkranken, beträgt für einen Mann in Deutschland 11,9%. Das heißt, dass statistisch gesehen jeder achte Mann im Laufe seines Lebens erkranken wird. Dahingegen beträgt das Lebenszeitrisiko, an einem Prostata-Karzinom zu versterben, lediglich 3,3% - nur jeder 31. Mann in Deutschland stirbt an einem Prostata-Karzinom (Robert Koch-Institut, 2017).

Die ausgewählten 55 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose eines Prostata-Karzinoms durchschnittlich $62,5 \pm 7,4$ Jahre alt. Laut dem Bericht des RKI zum Krebsgeschehen in Deutschland von 2013 lag das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei 70,9 Jahren, wobei mehr als drei Viertel der Erkrankten über 65 Jahre alt waren (Robert Koch-Institut, 2016). In der vorliegenden Stichprobe waren lediglich 22 von 55 Patienten und damit nur 40% über 65 Jahre alt. Betrachtet man Gruppe I und II getrennt voneinander, ergeben sich verschiedene Erklärungsansätze für das niedrige Erkrankungsalter. In Gruppe I erkrankten die Patienten mit durchschnittlich $63,7 \pm 6,7$ Jahren an einem Prostata-Karzinom. Zu diesem Zeitpunkt standen sie aufgrund der vorangegangenen Nierentransplantation unter immunsuppressiver Therapie. Aus der Literatur ist bekannt, dass Immunsuppressiva das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen (Hevia et al., 2014; Opelz et al., 2016). In Gruppe II, in der die Patienten mit durchschnittlich $59,5 \pm 7,4$ Jahren erkrankten, befanden sich alle Männer auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Dadurch wurden sie einmal jährlich urologisch untersucht. Aufgrund regelmäßiger PSA-Wert-Kontrollen und digital rektaler Untersuchungen ist anzunehmen, dass Prostata-Karzinome früher als in der Allgemeinbevölkerung erkannt wurden. In der nicht vorbelasteten Allgemeinbevölkerung wird die PSA-Wert-Bestimmung im Rahmen der Vorsorge nur als individuelle Gesundheitsleistung ab einem Alter von 45 Jahren angeboten und von den gesetzlichen Krankenkassen nicht finanziert (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Im Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 gaben 40,8% der anspruchsberechtigten Männer an, das Angebot der Krebsvorsorge mittels DRU in den letzten 12 Monaten genutzt zu haben (Robert Koch-Institut, 2016). Dies stellt einen deutlichen Unterschied zu den Patienten in der vorliegenden Studie dar, von denen sich 100% dieser Untersuchung jährlich unterzogen.

Der BMI betrug in der Studienpopulation durchschnittlich $27,3 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$. In der Allgemeinbevölkerung liegt er in der vergleichbaren Altersgruppe (60–65 Jahre) bei $27,0 \text{ kg/m}^2$ (Statistisches Bundesamt, 2019). Es ist somit kein deutlicher Unterschied erkennbar.

Im Abschnitt 4.1 wurden in Tabelle 3 die Grunderkrankungen, die zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz geführt haben, aufgeführt. Dabei waren die häufigsten Ursachen Glomerulonephritiden, IgA-Nephropathien, Schrumpfnieren, hypertensive Nephropathien und Zystennieren. In der Literatur wird vor allem auf die schädigenden Langzeitfolgen des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie verwiesen (Girndt, 2017). Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste für ein Nierentransplantat waren 85,5% der Männer an einer arteriellen Hypertonie und 21,8% an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Ein hochgradiges kardiovaskuläres Risikoprofil stellt demnach auch im vorliegenden Patientenkollektiv den entscheidenden Einflussfaktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz dar.

Neben den zur Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen wurden in den Ambulanzakten des NTZ außer dem Prostata-Karzinom weitere Tumorerkrankungen vermerkt, die im Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden. Die dermatologischen Tumoren (Maligne Melanome, Basalzell- und Plattenepithel-Karzinome) traten ausschließlich unter Immunsuppression auf und stellten 42% aller zusätzlichen Neoplasien dar. An zweiter Stelle traten mit 34% urologische Tumoren (Nierenzell- und Urothel-Karzinome) auf, wobei ein Teil von ihnen bereits vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie festgestellt wurde und einer der Nierenzell-Tumoren in der Spenderniere eines Patienten gefunden wurde, der somit auch vom Spender stammen könnte. Eine Studie beschreibt, dass die unter langzeit-immunsupprimierten, organtransplantierten Patienten anzutreffenden Hauttumoren häufig resistent gegenüber geläufigen Therapiekonzepten sind. Die Autoren leiten daraus zum einen ab, dass Immunsupprimierte in engen Abständen zur Hautkrebsvorsorge dermatologisch untersucht werden sollten und zum anderen, dass es in Bezug auf die Intensität der Immunsuppression wichtig ist, die richtige Balance zwischen Schutz des Transplantats und Verhinderung lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu finden (Mittal und Colegio, 2017). Die Bedeutung der regelmäßigen Tumervorsorgeuntersuchung ist auch für urologische Krebserkrankungen nachgewiesen (Hevia et al., 2014). Tumoren treten unter Organtransplantierten nicht nur wesentlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (zwei- bis fünffach höheres Risiko), sondern bergen zusätzlich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hellström et al., 2016; Hortlund et al., 2017; Au et al., 2019). Dies könnte auch in der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten genommen haben. Zu bedenken ist außerdem, dass alle Patienten der Studienpopulation ein Prostata-Karzinom hatten und daher als Krebspatienten für die

Entwicklung von Zweittumoren prädestiniert sein könnten. Das Risiko für Sekundärmalignome kann auch durch die Therapie eines Prostata-Karzinoms erhöht werden. Im Hinblick darauf wurde nachgewiesen, dass nach Radiatio häufiger Sekundärtumoren wie Lungen-, Kolon- und Rektalkarzinome sowie Non-Melanom-Hauttumore auftreten als bei Patienten, die ausschließlich radikal operiert wurden (Müller, 2017).

Prostata-Karzinom-Diagnostik

Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, wurden 69,1% der Prostata-Karzinome durch einen auffälligen PSA-Wert im Serum gefunden. Das bedeutet, dass beinahe ein Drittel aller untersuchten Männer trotz eines Serum-Wertes unter dem Cut-off für die verwendete Messmethode von 3,7 ng/ml dennoch an einem Prostata-Karzinom erkrankt waren. Dieser Umstand wurde bereits von Thompson et al. beschrieben. In dieser Studie konnte bei bis zu 26,9% der Probanden mit unauffälligem PSA-Wert ein maligner Tumor auf andere Weise diagnostiziert werden (Thompson et al., 2004). Dabei ist anzumerken, dass bei allen Patienten sowohl vor der Nierentransplantation als auch danach dieser Wert einmal jährlich bestimmt wurde und das primäre diagnostische Mittel darstellte. Dies ist auf den Ablauf der Vor- und Nachsorgeuntersuchung zurückzuführen. Die Blutentnahme fand vor der körperlichen Untersuchung statt, sodass ein auffälliger PSA-Wert zum ersten direkten Arztkontakt bereits vorlag. Dies erklärt auch die relativ geringe Zahl an Krebsdiagnosen durch die digital-rektale Untersuchung. Diese 7,3% der Männer aus dem vorliegenden Kollektiv erhielten die Diagnose ausschließlich aufgrund eines initial suspekten Tastbefundes, welcher daraufhin mittels Biopsie gesichert wurde. Die Gesamtanzahl an palpablen Tumoren wurde demnach nicht exakt erfasst, auch unter den Patienten mit erhöhten PSA-Werten könnte es eindeutig tastbare Karzinome gegeben haben. Ein weiterer bedeutender Weg, der zur Karzinomdiagnose führte, war die transurethrale Resektion der Prostata aufgrund des Verdachts einer benignen Prostata-Hyperplasie. Bei 18,2% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde in der anschließenden histologischen Untersuchung des Resektats ein Malignom entdeckt. Interessant wäre, welchen Anteil diese Patienten an allen Männern des NTZ Halle haben, die vor oder nach ihrer Nierentransplantation eine TUR-P erhielten und könnte in anschließenden Untersuchungen ermittelt werden. In einer chinesischen Studie wurden bei 11,2% der transurethralen Prostataresektionen Karzinome entdeckt (Liu et al., 2016). Außerdem ist in der Literatur beschrieben, dass diese zufällig entdeckten Tumoren oft in den Stadien T1a und T1b und mit meist niedrigen Gleason-Scores (<7) vorlagen, wobei zu bedenken ist, dass die Histologie nach TUR-P zu einem Understaging führen kann (Epstein et al., 1994; Lee et al., 2014).

Tumorspezifische Untersuchungsergebnisse

Histologie

Im untersuchten Kollektiv wiesen 98,2% der Männer histologisch ein Adenokarzinom auf. Darunter waren die meisten vom glandulären Typ. Die beiden Patienten mit einem azinären Adenokarzinom waren mit $71,5 \pm 2,5$ Jahren im Durchschnitt deutlich älter als die Männer mit einem glandulären Adenokarzinom ($62,0 \pm 7,0$ Jahre), wobei deren Vergleichbarkeit bei so geringen Zahlen deutlich einzuschränken ist. Bei lediglich einem Patienten wurde eine adenomyofibromatoide Hyperplasie gesichert. Bereits Gleason und Helpap et al. beschrieben im 20. Jahrhundert eine ähnliche Verteilung (Gleason, 1966; Helpap et al., 1995).

PSA-Werte

Im klinischen Alltag gilt ein PSA-Wert von <4 ng/ml als nicht pathologisch (Thompson et al., 2004) für die Messmethode in der vorliegenden Studie gilt ein Wert von $>3,7$ ng/ml als auffällig. In Gruppe I lag der PSA-Wert bei Diagnose bei $6,6 \pm 7,4$ ng/ml, in Gruppe II bei $8,5 \pm 5,8$ ng/ml und im Gesamtkollektiv bei $7,1 \pm 6,9$ ng/ml. Damit ist im Durchschnitt in allen drei Konstellationen ein auffällig erhöhter PSA-Wert festgestellt worden. Anhand der großen Standardabweichungen wird deutlich, dass die Streuung der Werte hoch war und einige Patienten per Definition nicht pathologische Werte aufwiesen. Aktuelle Studien diskutieren die Notwendigkeit der Senkung des Grenzwertes auf unter 4 ng/ml, da gezeigt werden konnte, dass dieses Kriterium bei zuvor nierentransplantierten Patienten zahlreiche falsch-negative Ergebnisse liefert. Trotz formal unauffälligen PSA-Wertes konnte histologisch ein Prostata-Karzinom nachgewiesen werden (Kasiske et al., 2000; EBPG Expert Group on Renal Transplantation, 2002).

Insbesondere für diese Patientengruppe rücken die PSA-Velocity und die Anteile von freiem bzw. gebundenem PSA in den Vordergrund. Für die Anstiegsgeschwindigkeit gilt allgemein ein Wert von 0,75 ng/ml/Jahr - für Männer unter 60 Jahren bereits eine Velocity größer 0,5 ng/ml/Jahr - als auffällig (Carter et al., 1992; Limbach et al., 2006). Das Diagnosekriterium der PSA-Velocity war ebenfalls in der Gesamtheit ($0,83 \pm 0,76$ ng/ml/yr) sowie in Gruppe I ($0,84 \pm 0,78$ ng/ml/yr) und II ($0,73 \pm 0,63$ ng/ml/yr) im Durchschnitt auffällig. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen haben nur begrenzte Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahlen.

Die zwei verschiedenen molekularen Formen des prostataspezifischen Antigens im Serum (freies bzw. komplexiertes PSA) weisen unterschiedliche diagnostische Aussagekraft auf (Fischer et al., 2005). Das komplexierte PSA wird hepatisch eliminiert, stimmt genauer mit dem totalen PSA-Spiegel überein und liefert daher für das gesamte Patientenkollektiv reliablere Werte. Das freie

PSA wird renal abgebaut und ist daher bei Niereninsuffizienten grundsätzlich erhöht (Sherer et al., 2017). In den Laborrichtlinien des NTZ Halle galten Werte von unter 18% für die verwendete Methode zur PSA-Bestimmung als karzinomverdächtig, wohingegen Werte über 18% eher als Hinweis auf eine BPH zu werten waren. Die Eigenschaften des freien PSA konnten in der Studienpopulation nachvollzogen werden. Im Vergleich der Gruppen zeigte sich ein höherer Anteil von freiem PSA unter den Männern der Gruppe II, welche zum Zeitpunkt der Karzinom-Diagnose noch nicht transplantiert und daher weiterhin niereninsuffizient waren. Ihr Durchschnittswert lag bei $22 \pm 7\%$ und damit höher als $16 \pm 8\%$ in Gruppe I. Die Empfehlung besagt daher, dass Werte von unter 18% für den Anteil an freiem PSA als Hinweis auf ein Prostata-Karzinom nur für nicht-niereninsuffiziente (hier Gruppe I) Patienten eingesetzt werden kann (Fischer et al., 2007). Die in der Studienpopulation gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich des Anteils an freiem PSA decken sich folglich mit den Literaturangaben.

Für das komplexierte PSA konnte kein den oben beschriebenen Erwartungen entsprechendes Ergebnis festgestellt werden. Das Gesamt-PSA war in Gruppe I niedriger ($6,6 \pm 7,4$ ng/ml) als in Gruppe II ($8,5 \pm 5,8$ ng/ml), das komplexierte PSA war in Gruppe I jedoch höher ($3,4 \pm 1,3$ ng/ml) als in Gruppe II ($2,0 \pm 1,3$ ng/ml). Außerdem lag lediglich der Durchschnittswert der Gruppe I über dem für das cPSA in der Literatur empfohlenen Cut-off von 2,5 ng/ml (Fischer et al., 2005) bzw. dem laborinternen Cut-off von 3,2 ng/ml.

Die Aussagekraft des PSA-Wertes kann außerdem durch die Art der Immunsuppression beeinflusst werden. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Prostata-Karzinom-Patienten, die mit Sirolimus behandelt wurden, signifikant niedrigere PSA-Spiegel hatten als solche, die mit Tacrolimus immunsupprimiert wurden (Chamie et al., 2008; Sherer et al., 2017). Der Grund dafür ist den Autoren unbekannt. Dies könnte jedoch für Patienten der Gruppe I interessant sein, da sie zum Zeitpunkt der Prostata-Karzinom-Diagnose bereits unter jeweils unterschiedlicher immunsuppressiver Therapie standen. Als Hinweis dafür kann die hohe Standardabweichung der PSA-Werte in dieser Teilgruppe gewertet werden.

Gleason-Scores

Die meisten Patienten der vorliegenden Studie wiesen moderat entdifferenzierte Zellen im histologischen Präparat auf. Die Gleason-Scores als Ausdruck dessen betrugen am häufigsten 5, 6 und 7(a). Keiner der Patienten zeigte stärker entdifferenzierte Karzinom-Zellen. Grund dafür könnte die engmaschige und umfassende Diagnostik darstellen, die dazu geführt haben könnte, dass Prostata-Karzinome in einem relativ frühen Stadium gefunden wurden. Betrachtet man die Gleason-Scores nachgewiesener Prostata-Karzinome in der (nierengesunden) Allgemein-

bevölkerung, so zeigt sich ein ähnlicher prozentualer Anteil bei Gleason 2 bis 6 wie in der hier vorliegenden Arbeit (ca. 55-60%) (Deeb, 2008; Herden et al., 2016). Der Gleason-Score 7 kommt in der Allgemeinbevölkerung mit ca. 30% deutlich weniger häufig vor als bei den hier untersuchten Patienten (40%). Darüber hinaus wird ein Gleason Score ≥ 8 unter Patienten, die keinem regelmäßigen Screening unterliegen, zwischen 8,8% (Herden et al., 2016) und 17,4% (Deeb, 2008) vergeben. Im untersuchten Patientenkollektiv lag der Anteil der Patienten mit einem Score $>7(a)$ bei 0%. Das spricht für die Annahme, dass der Gleason-Score in der ausgewählten Stichprobe bei Diagnose niedriger ist als in der Allgemeinbevölkerung.

Vergleicht man die relativen Häufigkeiten der einzelnen Gleason-Scores zwischen den Gruppen, zeigt sich, dass in Gruppe I der Gleason-Score 6 am häufigsten zu finden war, dicht gefolgt von Karzinomen mit dem Score 7(a). In Gruppe II wurde der Wert 7 mit 43,8% eindeutig am häufigsten festgestellt und kam sogar öfter vor als in Gruppe I mit 38,2%. Damit stützen diese Zahlen nicht die Überlegung, dass zusätzlich immunsupprimierte Männer wie in Gruppe I höhergradig entdifferenzierte Prostata-Karzinom-Zellen entwickeln. Eine Aussage darüber, ob eine Immunsuppression nach Nierentransplantation Einfluss auf die Entdifferenzierung von Prostata-Zellen anhand des Gleason-Scores hat, könnte zum einen durch höhere Fallzahlen und zum anderen durch den Vergleich mit einer gematchten Gruppe nierengesunder Prostata-Karzinom-Patienten getroffen werden. In der Literatur gibt es Studien, die mit Gruppe I vergleichbar sind und Prostata-Karzinome nach Nierentransplantation behandeln. Zum Beispiel hatten laut Cormier et al. 18 von 28 Männer und damit 64,3% einen Gleason-Score von 6 oder weniger, in der hier vorliegenden Arbeit beträgt dieser Anteil 61,8%. Genau 35,7% wiesen einen Score von 7 oder mehr auf (Cormier et al., 2003). In der vorliegenden Studie sind dies 38,2%.

Weiterhin fand eine Zuordnung von PSA-Werten, -Anstiegsgeschwindigkeiten und Follow-up-Zeit zu den jeweiligen Gleason-Scores statt. Hierbei zeigte sich, dass die Männer mit gering entdifferenzierten Tumoren nach Gleason 2, 3 und 4 sowohl untereinander als auch mit den anderen Patienten aufgrund sehr kleiner Fallzahlen schlecht vergleichbar waren. Eine erkennbare Tendenz geht allerdings in Richtung höherer PSA-Werte und PSA-Anstiegsgeschwindigkeiten, je höher der Gleason-Score war. Wie bereits zuvor beschrieben, konnte in den Gruppen 5, 6 und 7 nachgewiesen werden, dass der PSA-Wert pathologisch erhöht war. Außerdem zeigten die drei letztgenannten Gruppen einen zunehmenden Anstieg der PSA-Velocity. Je höher der Gleason-Score von 5 bis 7 lag, desto höher war auch die errechnete Anstiegsgeschwindigkeit des prostataspezifischen Antigens. Die Follow-up-Zeiten der verschiedenen Gruppen wurden aufgeführt, um zu überprüfen, ob ein höherer Gleason-Score mit kürzeren Überlebenszeiten korrelieren könnte. Dafür ließen sich keine eindeutigen Hinweise

finden. Eine andere Untersuchung zu diesem Thema konnte ebenfalls keine Unterschiede im Outcome zwischen Patienten mit dem Gleason-Score 6 und 7 finden, sofern histologisch kein intraduktales Karzinom nachgewiesen wurde (Kweldam et al., 2016). Dieses Ergebnis war für die Autoren insbesondere für die Therapiemöglichkeiten von Bedeutung, da für gewöhnlich erst ab einem Gleason-Score von 7 bzw. einem Karzinom mit intermediärem Risiko eine strenge Indikation für eine Operation oder Radiotherapie gestellt wird (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2018).

Therapie des Prostata-Karzinoms

Die Mehrzahl der Patienten aus Gruppe I und II wurde radikal operiert. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der Literatur, da eine operative Therapie des Prostatakarzinoms bei Nierentransplantierten unter bestimmten Voraussetzungen mit dem gleichen onkologischen Outcome vergesellschaftet ist wie in der Allgemeinbevölkerung. Alle Operationsmethoden (suprapubisch, perineal, laparoskopisch und roboterassistiert) wurden bereits bei Nierentransplantierten durchgeführt. Obwohl sie aufgrund peritonealer Verwachsungen mit einem erhöhten OP-Risiko verbunden sind, haben sie einen positiven Effekt auf die krankheitsspezifische Mortalität. Die Indikation für eine ipsilaterale Lymphadenektomie auf der Seite des Nierentransplantats bei suprapubischer RPVE sollte streng gestellt werden, da die räumliche Nähe zum Transplantat hierbei limitierend ist (Antonopoulos et al., 2008; Sherer et al., 2017). Für Patienten auf der Warteliste für ein Spenderorgan (wie hier in Gruppe II) wird auch die RPVE mit Lymphadenektomie als definitive Therapie zur Tumorfreiheit empfohlen (Tillou et al., 2014). Insgesamt beinhaltete das Therapiekonzept von 12,7% aller Patienten in der vorliegenden Stichprobe eine Radiatio. Die klassische Bestrahlung wird aufgrund eines erhöhten Risikos für Ureterstrikturen und Transplantatversagen kontrovers diskutiert. Die Brachytherapie wird insbesondere bei älteren und inoperablen Patienten als First-Line-Therapie des Prostata-Karzinoms bei Transplantations-Patienten empfohlen (Beydoun et al., 2014).

In der Auswertung der operativen Therapie wurde genauer in Gruppe I und II unterschieden. Zu sehen war, dass in der Gruppe der bereits transplantierten alle Patienten ausschließlich offen prostatektomiert wurden. Dies könnte dadurch begründet sein, dass man sich von der offenen OP-Variante eine bessere Übersicht versprach und das Risiko einer Schädigung des Transplantats möglichst gering halten wollte. Der perineale Zugangsweg wird hierbei für lokal begrenzte Tumoren als vorteilhafter erachtet, da eine größere räumliche Trennung von Tumor und transplantiertem Organ vorliegt (Hafron et al., 2005). Jedoch kann bei dieser Methode keine begleitende umfangreiche Lymphadenektomie erfolgen, was wiederum einen Nachteil im Vergleich zum suprapubischen Zugang darstellt. In der Literatur konnten auch für bereits

nierentransplantierte Patienten die klassischen Vorteile der laparoskopischen und sogar der roboterassistierten Methode aufgezeigt werden. Hierbei empfiehlt es sich, ein Zentrum mit entsprechender Erfahrung aufzusuchen (Maestro et al., 2010; Wagener et al., 2012; Polcari et al., 2012).

In Gruppe II befanden sich alle Patienten zum Zeitpunkt der RPVE auf der Warteliste für ein Spenderorgan. Hier zeigte sich, dass genau die Hälfte der Männer eine laparoskopische Entfernung der Prostata erhielt, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Patienten noch nicht im Bereich des Abdomens bzw. kleinen Beckens voroperiert waren, da bei ihnen noch kein Spenderorgan implantiert worden ist.

Für die Fälle, in denen eine offene RPVE durchgeführt wurde, konnte die durchschnittliche Dauer ermittelt werden. Diese lag in Gruppe I bei 105 Minuten, in Gruppe II bei 102 Minuten und ist vergleichbar mit Literaturangaben, in denen OP-Zeiten zwischen 89 und 160 Minuten gefunden werden können (Hafron et al., 2005; Kleinclauss et al., 2008; Hoda et al., 2010). Für die laparoskopisch versorgten Patienten wären hier längere Operationszeiten von bis zu 200 Minuten zu erwarten (Maestro et al., 2010). Auch roboterassistiert lägen die OP-Zeiten zwischen 120 und 220 Minuten (Wagener et al., 2012; Polcari et al., 2012; Kane, 2013).

Außerdem wurden in der vorliegenden Studie die R1-Befunde nach RPVE ermittelt. Bei den bereits Transplantierten der Gruppe I lag die Rate bei 44%. Diese Zahl liegt deutlich höher als Angaben in der Literatur. Für offene Verfahren werden Werte von 10% (Kleinclauss et al., 2008), 25% (Antonopoulos et al., 2008) oder 28,5% (Hafron et al., 2005) angegeben, für Roboterassistierte Techniken bei Nierentransplantierten ebenfalls 28,5% (Polcari et al., 2012). In Gruppe II des untersuchten Kollektivs betrug die Rate tumorpositiver Resektionsränder 33%. Tillou et al. fanden in ihrer Studie bei 10,5% der Patienten, die während ihrer Wartezeit auf ein Spenderorgan eine RPVE erhielten, einen R1-Befund (Tillou et al., 2014). Andere Studien weisen mit bis zu 37,5% ähnliche Zahlen auf wie in der hier untersuchten Gruppe II (Kleinclauss et al., 2008).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, erbrachte eine multizentrische Studie postoperative Inkontinenzraten infolge einer RPVE zwischen 3 und 23% (Nyarangi-Dix et al., 2010). Auch hinsichtlich dieses Untersuchungsmerkmals lagen die Zahlen des Patientenkollektivs mit 26,1% in Gruppe I und 40% in Gruppe II höher. Vermutlich basieren diese Abweichungen auf den hier sehr niedrigen Fallzahlen. Die meisten Studien geben einen exakten intraoperativen Blutverlust in Millilitern an. Dabei war auffällig, dass in den konventionellen OP-Varianten ein höherer Blutverlust nachweisbar war als bei minimalinvasiven Techniken (Kleinclauss et al., 2008;

Maestro et al., 2010). In den vorliegenden Daten waren lediglich transfusionspflichtige Blutverluste dokumentiert. Diese traten in 13% der Fälle in Gruppe I und 26,7% in Gruppe II auf. Kleinclauss et al. fanden in ihrer Untersuchung sowohl bei den Nierentransplantierten als auch den Kontrollen ähnliche Transfusionsraten (20% vs. 22,5%). In der gleichen Studie wurden auch Aussagen zu Ureterleckagen (10% vs. 0% der Kontrollen) und postoperativen Infektionen (15% vs. 2,5% der Kontrollen) bei den Nierentransplantierten getroffen (Kleinclauss et al., 2008). In der hier untersuchten Stichprobe wurde bei 8,7% der bereits Transplantierten (Gruppe I) und 20% der Patienten in Gruppe II ein Ureter intraoperativ verletzt. Ursache hierfür könnte die größere generelle Sorgfalt der Operateure bei bereits nierentransplantierten Patienten sein, um das Spenderorgan nicht zu lädieren. Interessanterweise war die Infektionsrate, die von Kleinclauss et al. unter den Nierentransplantierten signifikant häufiger beobachtet wurde, hier jedoch in Gruppe I (4,3%) niedriger als in Gruppe II (13,3%). Zu erwarten wäre aufgrund der Immunsuppression eigentlich ein umgekehrtes Ergebnis gewesen. Nach Rücksprache mit dem NTZ Halle könnte dies aber am perioperativen antibiotischen Therapieschema liegen, wobei immunsupprimierte Transplantat-Träger meist eine antibiotische Dauertherapie für mehrere Tage erhalten, der Standard bei immunkompetenten Patienten aber nur eine perioperative Single-Shot-Behandlung enthält. Allerdings könnte der höhere Anteil an Wundheilungsstörungen in Gruppe I (17,4%) gegenüber Gruppe II (0%) auf die Immunsuppression als Ursache hindeuten.

Rezidive

Obwohl 42% der Patienten (39% in Gruppe I und 47% in Gruppe II) einen Hochrisiko-Tumor hatten, wurde im Rahmen der Nachbeobachtung nur bei drei Patienten ein Karzinomrezidiv diagnostiziert. Ein Patient hatte bereits zur Erstdiagnose ein R1-reseziertes Karzinom, alle drei Patienten wiesen primär Tumoren mit intermediärem Rezidivrisiko auf. Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass das Rezidivrisiko lokal begrenzter Tumoren mit fünf- bis zehnjährigem Follow-up bei ca. einem Drittel liegt (Augustin and Hammerer, 2003; Ward et al., 2003). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren liegt die Rate erwartungsweise noch höher, ungefähr die Hälfte der Patienten erleiden ein Rezidiv (Hayman et al., 2018). Folglich konnte in der vorliegenden Studie bei deutlich weniger Patienten ein Tumorrezidiv nachgewiesen werden, als ursprünglich zu erwarten gewesen wäre. Jedoch wurden nicht alle Patienten standardmäßig über mindestens fünf Jahre nachverfolgt, wie es in den Studien zu Rezidivrisiken üblich ist, da sie bspw. ihren Wohnort wechselten oder aus anderen Gründen nicht mehr im NTZ Halle nachgesorgt wurden. Es ist also denkbar, dass sich die Rezidivrate bei einer längeren Nachbeobachtungszeit erhöht hätte. Insgesamt wurde die große Mehrzahl der Tumoren in einem lokal begrenzten Stadium

gefunden (97% in Gruppe I, 88% in Gruppe II). Dies könnte aus den regelmäßigen urologischen Nachsorgekontrollen im NTZ Halle resultieren, die alle Transplantationspatienten durchlaufen müssen.

Entwicklung der Nierenfunktion nach RPVE

Neben den kurzfristigen GFR-Schwankungen, die durch das perioperative Management im Rahmen der RPVE provoziert werden können, ist insbesondere die langfristige Nierenfunktion nach einer RPVE für Nierentransplantierte entscheidend. Die Entwicklung der Transplantatfunktion im Verlauf war bei lediglich 16 Patienten aus Gruppe I ermittelbar. Dies hatte mehrere Ursachen: Von einigen waren keine GFR-Werte bzw. Retentionswerte post-RPVE in den Ambulanzakten vermerkt, zwei Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der RPVE bereits in der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bzw. wurden zuvor transplantatektomiert. Die geringe Fallzahl begrenzt die Aussagekraft der im Folgenden diskutierten Werte.

Bei den meisten Patienten lag sowohl vor als auch nach der RPVE das CNV-Stadium 3 (National Kidney Foundation, NKF; vgl. 1.1.2) mit einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung vor. Zwei Patienten, die sich nach der Nierentransplantation einer RPVE unterziehen mussten, wiesen zwei Monate postoperativ ein schlechteres CNV-Stadium auf. Das Stadium 5 - eine terminale Niereninsuffizienz mit einer GFR von weniger als 15 ml/min - wurde von keinem Patienten erreicht. Eine Komplikation Grad IVa nach Clavien und Dindo (Dindo et al., 2004) mit Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialysepflichtigkeit) war im vorliegenden Patientenkollektiv somit nicht nachweisbar. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Zentren, die bei ebenfalls relativ niedrigen Fallzahlen (max. neun Patienten) keine signifikante Veränderung der GFR oder des Serumkreatinins bzw. ein Transplantatversagen nach Roboter-assistierter RPVE nachweisen konnten (Wagener et al., 2012; Kane, 2013; Mistretta et al., 2018). Auch Studien, die auf einer retropubischen oder perinealen RPVE basierten, diagnostizierten keine terminalen Funktionsverluste der Nierentransplantate (Hafron et al., 2005; Kleinclauss et al., 2008). Auf Basis der gewonnenen Ergebnisse und dem Vergleich mit der Literatur ist davon auszugehen, dass eine RPVE grundsätzlich bei den meisten Patienten keinen negativen Einfluss auf das Nierentransplantat hat.

Patientenüberleben nach Prostata-Karzinom

Das Outcome der Patienten mit diagnostiziertem Prostata-Karzinom wurde hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Anzumerken ist hier, dass nur das Gesamtüberleben, jedoch kein karzinomspezifisches Überleben dargestellt wurde. Betrachtete man zunächst die gesamte Studienpopulation, zeigte sich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei 90,7%, nach drei Jahren bei 82,9%, nach fünf Jahren bei 71,6% und nach zehn Jahren bei 51,9% lag. In Gruppe I betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 91,9%, nach drei Jahren 83,2%, nach fünf Jahren 64,9%, nach zehn Jahren 51,9%, in Gruppe II nach einem Jahr 94,1%, nach drei Jahren 82,4%, nach fünf Jahren 76,5%, nach zehn Jahren 52,9%. Für den Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Gruppe I und II wurde eine Hazard Ratio von 1,4 (0,618–3,316) mit einem p-Wert von 0,419 berechnet. Somit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das mittlere Überleben in Gruppe I (10,3 Jahre) konnte nicht mit der anderen Gruppe verglichen werden. Aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 13) geht hervor, dass in Gruppe II die 50-Prozent-Marke des Gesamtüberlebens über den Beobachtungszeitraum nicht erreicht wurde. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf das Signifikanzniveau. Da es in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe gab, wurden vom Krebsdatenregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) Vergleichsdaten angefordert. Diese waren auf die Allgemeinbevölkerung bezogen und nicht exakt gematcht. Die Überlebensdaten stammten von registrierten Patienten zwischen 49 und 74 Jahren, bei denen zwischen 2000 und 2004 ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Das mittlere Alter bei Diagnose betrug 65,8 Jahre und war damit etwas höher als im vorliegenden Fall (63,7 Jahre in Gruppe I, 59,5 Jahre in Gruppe II). Für Männer der Allgemeinbevölkerung, die während des genannten Zeitraums an einem Prostata-Karzinom erkrankten, berechnete das RKI folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten: Nach einem Jahr 96,4%, nach drei Jahren 88,5%, nach fünf Jahren 82,2%, nach zehn Jahren 67%. Auch aktuellere Zahlen zeigen als relatives 5-Jahres-Überleben eine Rate von 93%, für das 10-Jahres-Überleben eine Rate von 91% (Robert Koch-Institut 2016). Diese Daten wurden für den Vergleich nicht auf statistische Signifikanz überprüft, jedoch fällt auf, dass sie deutlich höher sind als die in der hier vorliegenden Studie ermittelten. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass eine Nierentransplantation mit all ihren Nebeneffekten (vorherige Niereninsuffizienz, Dialyse, Immunsuppression, etc.), unabhängig ob vor oder nach einer Prostata-Karzinom-Erkrankung, einen negativen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben und ihre Lebenszeit verkürzen könnte.

Transplantationsspezifische Untersuchungsergebnisse

Die Dialyse- bzw. Wartezeit der Patienten unterschied sich deutlich zwischen den zwei Gruppen. In Gruppe I betrug diese durchschnittlich $34,4 \pm 24,0$ Monate, in Gruppe II $60,9 \pm 33,8$ Monate. Grund dafür könnte die zwischenzeitliche Prostata-Karzinom-Erkrankung der Männer in Gruppe II sein, welche diese während ihrer Wartezeit auf ein Spenderorgan erlitten. Während der kurativen Therapie und für zwei Jahre danach sollten sie von der Warteliste genommen worden sein. Im Anschluss - vorausgesetzt es war in dieser Zeit zu keinem Rezidiv gekommen – wurden sie wieder bei Eurotransplant berücksichtigt. Der Gesamtdurchschnitt der Studienpopulation konnte mit $42,6 \pm 29,8$ Monaten ermittelt werden. Alle für die vorliegende Stichprobe erfassten Mittelwerte liegen unter der von der Deutschen Stiftung Organspende für das Jahr 2017 veröffentlichten durchschnittlichen Wartezeit von ca. sechs Jahren (Deutsche Stiftung Organspende, 2018). Die Standardabweichungen zeigen jedoch, dass einige Patienten überdurchschnittlich lang auf ein Spenderorgan warteten. Gründe dafür könnten beispielsweise eine seltene Blutgruppe (0) oder Kombination der HLA-Moleküle sein (vgl. 1.1.3).

Für die Gruppe II wurde nochmals speziell auf die Zeit zwischen der RPVE als kurative Therapie des Prostata-Karzinoms und der Nierentransplantation eingegangen. Diese betrug im Durchschnitt $35,8 \pm 18,6$ Monate, was ca. drei Jahren entspricht. Die hausinterne Leitlinie des NTZ Halle besagt, dass Patienten frühestens zwei Jahre nach erfolgter Tumorsanierung wieder auf die Warteliste aufgenommen werden können, in Abhängigkeit der Tumorentität und der Risiko-Einteilung (vgl. 3.2, Tab. 1). Für Prostata-Karzinom-Patienten sind in der Zwischenzeit vierteljährliche PSA-Bestimmungen, halbjährliche urologische Untersuchungen sowie jährlich ein CT des kleinen Beckens und eine Knochenszintigraphie notwendig. Eine Wartezeit zwischen zwei und fünf Jahren nach einer Krebserkrankung ist in den meisten Zentren gängig, wobei gezeigt werden konnte, dass das Risiko für ein biochemisches Karzinom-Rezidiv bei Niedrig-Risiko-Tumoren in den ersten fünf Jahren nach RPVE gleichbleibend niedrig unter fünf Prozent ist. Somit wird auch die Möglichkeit einer sofortigen Nierentransplantation nach einer RPVE für dieses Patientenkollektiv diskutiert und in vielen Zentren durchgeführt (Kreydin und Ko, 2013). Andere Studien konnten bereits zeigen, dass das onkologische Outcome durch eine Wartezeit von unter zwei Jahren nicht negativ beeinflusst wird. In Norwegen beträgt die Zeitspanne standardmäßig ein Jahr (Tillou et al., 2014; Dahle et al., 2017). Auch in Gruppe II wurde sich nicht bei allen Patienten an die eigene Vorgabe von zwei Jahren gehalten. Bei vier Patienten betrug der Abstand zwischen der Tumorsanierung durch RPVE und der Nierentransplantation weniger als 24, bei einem Patienten lediglich drei Monate.

Transplantatüberleben

Ein primäres Transplantatversagen war bei 29,1% aller Studienteilnehmer vermerkt, in Gruppe I lag die Rate bei 28,9%, in Gruppe II bei 29,4%. Es wurde außerdem berücksichtigt, wann das Transplantatversagen eintrat. Die Range in Gruppe I war mit einer Zeit zwischen fünf und 192 Monaten sehr groß, in Gruppe II trat das Transplantatversagen, wenn es beobachtet werden konnte, nach einem halben bis sechs Monaten ein.

Zur Berechnung des Transplantatüberlebens wurde nicht genauer entschieden, ob dieses durch ein Transplantatversagen, einen Loss-to-follow-up oder den Tod des Patienten bestimmt wurde, da ansonsten die Zahlen zu gering geworden wären. Für die Gruppen I und II wurde getrennt voneinander das mittlere Transplantatüberleben berechnet. Es betrug in Gruppe I 117,2 Monate, was ca. 9,8 Jahren entspricht, und in Gruppe II 32,4 Monate (2,7 Jahre). Die Prüfung auf statistische Signifikanz war positiv, die Transplantate der Patienten in Gruppe I hatten eine durchschnittlich 3,6-fach (2,074–6,303) so lange Überlebenszeit wie diejenigen in Gruppe II. Die aus der Kaplan-Meier-Kurve (vgl. Abb. 14) berechnete Hazard-Ratio erbrachte ein ähnliches, statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen müssen aufgrund der unterschiedlichen Patientenanzahl etwas eingeschränkt werden. Trotzdem bleibt die Überlegung, warum die Transplantate in Gruppe I unter der nachfolgenden Tumorerkrankung und -therapie durchschnittlich länger überlebten als in Gruppe II, in der die Tumorbehandlung zum Zeitpunkt der Transplantation in den meisten Fällen vollständig abgeschlossen war. Zuvor hätte vermutet werden können, dass die nach der Transplantation stattfindende Karzinomtherapie einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben könnte. Dieser Zusammenhang konnte im vorliegenden Fall nicht gezeigt werden. Jedoch muss diskutiert werden, dass die Patienten in Gruppe II durch ihre zwischenzeitliche Tumorerkrankung längere Wartezeiten in Kauf nehmen mussten mit daraufhin verlängerten Nebenwirkungen der Dialyse. Außerdem bekommen Patienten, die über 65 Jahre alt sind, über das European Senior Program, auch „Old-for-Old“ Programm genannt, Organe von ebenfalls über 65-jährigen Spendern vermittelt. Bei der Verteilung wird hier hauptsächlich auf die Blutgruppenübereinstimmung geachtet, wohingegen die HLA-Merkmale weitestgehend vernachlässigt werden. Der Vorteil liegt in einer deutlichen Verkürzung der Wartezeit auf ca. zwei Jahre. Der Nachteil in einer möglicherweise kürzeren Überlebenszeit der transplantierten Niere im Vergleich zu einem HLA-kompatiblen oder jüngeren Organ (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019). Dieser Ansatz könnte aber nur auf einzelne Patienten aus Gruppe II zutreffen, da ihr Durchschnittsalter (zum Zeitpunkt der PCa-Diagnose) mit $59,5 \pm 7,4$ Jahren

deutlich unter den 65 Jahren für das „Old-for-Old“ Programm lag, selbst mit entsprechender Wartezeit nach Tumorremission.

In der Collaborative Transplant Study wurde für in Europa zwischen 1990 und 2017 transplantierte Patienten ein mittleres Transplantatüberleben von 16,7 Jahren ermittelt (Opelz, 2018). Eine andere, in Spanien durchgeführte Studie, die 635 zwischen 1990 und 2014 stattgehabte Nierentransplantationen evaluierte, ermittelte ein mittleres Transplantatüberleben von 18,5 Jahren für Erst- und 15,7 Jahren für Zweitorgane (Moreno et al., 2016). Im Vergleich zu diesen beiden Untersuchungen, mit einem größeren Patientenkollektiv ohne spezifisch erhobene zusätzliche Prostata-Karzinom-Erkrankung, sind die in der vorliegenden Studie ermittelten Zeiten für das mittlere Transplantatüberleben deutlich geringer. Hier muss die Diskussion zugelassen werden, dass ein Prostata-Karzinom, unabhängig ob vor oder nach einer Nierentransplantation entdeckt und behandelt, einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben könnte. Wie bereits beim Patientenüberleben können zufällige äußere Einflüsse nicht ausgeschlossen werden. Zur genaueren Abklärung sollte bestenfalls eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit Nierentransplantierten mit bzw. ohne Prostata-Karzinom durchgeführt werden. So konnte eine norwegische Studie, die sich mit 5867 Nierentransplantierten beschäftigte, von denen 377 zuvor an Krebs erkrankt waren, zeigen, dass das Gesamtüberleben der Patienten und Transplantate nicht negativ von einer Krebserkrankung beeinflusst wurde. Lediglich die krebsspezifische Mortalität war unter den bereits zuvor an einem Tumor erkrankten Patienten in den ersten fünf Jahren nach einer Nierentransplantation erhöht (Dahle et al., 2017).

Immunsuppression

Das Risiko für eine Tumorerkrankung ist unter einer immunsuppressiven Therapie bekanntermaßen zwei- bis sogar fünffach im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Hellström et al., 2016). Dies gilt insbesondere für Transplantatempfänger, die zur Verhinderung einer Host-versus-Graft-Reaktion einer pharmakologisch induzierten Immunsuppression unterliegen. Unter Organtransplantierten sind die am häufigsten festgestellten Neoplasien Nicht-Melanom-Hauttumoren. Dies konnte, wie bereits zuvor beschrieben, auch in der untersuchten Stichprobe nachgewiesen werden. Allerdings werden den Immunsuppressiva der Klasse der mTOR-Inhibitoren, z.B. Sirolimus, antikarzinogene Eigenschaften zugeschrieben, u.a. wegen ihrer Angiogenehemmung. Das mTOR-Protein spielt eine Schlüsselrolle in einem der Signalwege, die das Zellwachstum und die Gewebeproliferation steuern (Yanik et al., 2015). Dahingegen wurden in Studien zum Ciclosporin A signifikant mehr aggressive Adenokarzinome

mit erhöhter Größe und Anzahl von pulmonalen und Lymphknoten-Metastasen nachgewiesen. Auch für Azathioprin konnte gezeigt werden, dass es einen stimulierenden Effekt auf Prostata-Karzinom-Zellen haben könnte (Sherer et al., 2017).

Die mTOR-Inhibitoren wurden vor der Prostata-Karzinom-Diagnose bei 11,1% der Patienten eingesetzt, nach der Diagnosestellung bei 20%. Dies ist durch die antikarzinogenen Eigenschaften der Medikamentenklasse zu erklären. Zudem war auffällig, dass eine alleinige mTOR-Immunsuppression lediglich unter der Therapie des Prostata-Karzinoms eingesetzt wurde. Nach nochmaligem Prüfen der Patientenfälle handelte es sich hierbei um Low risk Nierentransplantationen mit guter HLA-Kompatibilität und geringen Nebenerkrankungen/Komplikationen. Da nur ein geringes Rejektionsrisiko bestand, wurde hier ein individuelles Immunsuppressionsschema angesetzt, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und den supportiven Effekt gegen Karzinome zu nutzen. Allerdings muss dazu bemerkt werden, dass Sirolimus erst seit 2001 in Deutschland zugelassen ist und daher nur bei einem Teil der Patienten anwendbar war. Zu Beginn der 1980er Jahre stellte Ciclosporin A den Hauptpfeiler der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation dar. Zusammen mit Glucocorticoiden bildet es auch weiterhin die Basis der Erhaltungsmedikation. Im vorliegenden Kollektiv erhielten 36,1% vor und 37,1% nach der Karzinom-Diagnose eine Ciclosporin A-basierte Therapie. Häufiger wurde nur eine Prednisolon-basierte Immunsuppression eingesetzt (62,1% vor und 62,8% nach PCa-Diagnose). Die wichtigste Nebenwirkung des Ciclosporin A, die dosisabhängige, hohe Nephrotoxizität, beruht direkt auf der Calcineurin-Inhibition. Dies gilt auch für den seit 1989 in Deutschland zugelassenen Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus. Bei 52,8% der Patienten wurde dieses Immunsuppressivum vor, bei 42,8% nach der Karzinom-Diagnose eingesetzt (Hofner, 2003).

Hellström et al. untersuchten, bei welchem Anteil der Patienten nach einer Karzinom-Diagnose ein Wechsel von einem Calcineurin-Inhibitor auf einen mTOR-Inhibitor stattfand, was in ihrem Fall bei 63,2% möglich war (Hellström et al., 2016). In der Stichprobe des NTZ Halle konnte zwar eine Zunahme der mTOR-inhibierenden Therapie bei bekanntem Prostata-Karzinom und eine Reduktion der Calcineurin-basierten Immunsuppression nachvollzogen werden, allerdings wurden letztere insgesamt häufiger eingesetzt. Dazu ist anzumerken, dass bisher lediglich für die Nicht-Melanom-Hauttumoren, insbesondere für das Basalzell-Karzinom, eine Risikoreduktion unter mTOR-Inhibition nachgewiesen wurde (Opelz et al., 2016). Im Hinblick auf das Prostata-Karzinom und die Auswirkungen einer Sirolimus-Therapie wurde von Yanik et al. sogar ein signifikanter Anstieg der Karzinom-Diagnosen nachgewiesen, wobei dieses Ergebnis von den Autoren sehr kritisch beurteilt wurde (Yanik et al., 2015). Aufgrund der geringen

Datenlage kann für die NTZ-Stichprobe keine analoge Aussage getroffen werden. Insbesondere ob unter einer bestimmten immunsuppressiven Therapie das Risiko für ein Prostata-Karzinom steigt, müsste an einer größeren Gesamtheit mit einem genauer definierten Therapieschema untersucht werden. Im vorliegenden Fall wurden bei den maximal 36 beobachteten Patienten 16 verschiedene Therapiestrategien angewendet, wodurch zufällige Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können. Dies lag unter anderem daran, dass einige der Patienten an klinischen Studien zu neuen Immunsuppressions-Konzepten teilnahmen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und multiplen Therapie-Schemata können auch andere neuauftretene Fragestellungen nicht ausreichend erörtert werden; z.B. ob es nach Umstellung der Immunsuppression (auf mTOR-Inhibitoren) Komplikationen wie Wundheilungsstörungen gegeben hat. Weiterführende Forschung hierzu ist somit notwendig und sinnvoll.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Outcome von Patienten mit einem Prostata-Karzinom, die im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte zusätzlich eine Nierentransplantation erhielten. Aufgrund der spezifischen Auswahlkriterien beträgt der Anteil dieses Patientenkollektivs an der Gesamtheit aller im NTZ behandelten Männer für den Beobachtungszeitraum (01.01.1988 – 31.12.2016) lediglich 6,1%. Insgesamt wurden 55 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Anhand der Chronologie der Erkrankungen und Therapien wurde in zwei Gruppen unterschieden, wobei die Patienten in Gruppe I (n=38) zuerst die Nierentransplantation erhielten und im weiteren Verlauf an einem Prostata-Karzinom erkrankten, wohingegen bei den Patienten aus Gruppe II (n=17) vor der Nierentransplantation ein Prostata-Karzinom entdeckt und behandelt wurde. Die Patientenakten des NTZ Halle wurden retrospektiv ausgewertet, um die Merkmale und Besonderheiten dieses Kollektivs festzustellen und vergleichend zu beschreiben.

Die Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von $63,7 \pm 6,7$ (Gruppe I) bzw. $59,5 \pm 7,4$ Jahren (Gruppe II) und einen durchschnittlichen BMI von $27,2 \pm 3,4$ bzw. $27,4 \pm 3,4$ kg/m² auf. Damit lag das Durchschnittsalter der Stichprobe unter dem der Patienten mit Prostata-Karzinom in der Allgemeinbevölkerung. Die Mehrheit von ihnen (85,5%) war an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Weitere häufige Vorerkrankungen waren die KHK, andere kardiovaskuläre Krankheiten und der Diabetes mellitus Typ 2. Insgesamt 18 der 55 Patienten erkrankten während ihrer Betreuung im NTZ Halle an einem weiteren Tumor. Die häufigste Entität waren Hauttumoren, die ausschließlich unter immunsuppressiver Therapie auftraten. Außerdem wurden urologische Tumoren, Bronchial- und Kolonkarzinome, multiple Myelome und ZNS-Tumoren beschrieben.

Ein Prostata-Karzinom wurde mehrheitlich aufgrund eines auffällig erhöhten PSA-Wertes, im Rahmen einer DRU oder TUR-P entdeckt. Die PSA-Werte der Patienten lagen zur Diagnosestellung über dem methodenabhängigen Cut-Off von 3,7 ng/ml. Zusätzlich wurde die PSA-Velocity berechnet, die im Durchschnitt ebenfalls karzinomverdächtige Werte lieferte. Im Weiteren wurde genauer in totales, freies und komplexiertes PSA unterschieden. Die anhand der Literatur und Laborrichtlinien zu erwartenden Anteile an freiem PSA konnten für die bereits Nierentransplantierten (Gruppe I) nachgewiesen werden. Histologisch zeigte sich in 90,6 % der Fälle das typische glanduläre Adenokarzinom, wobei am häufigsten die Gleason-Scores 6 und 7 vergeben wurden. Wie bei der in der Zielstellung formulierten Vermutung konnte gezeigt werden, dass die Gleason-Scores zur Diagnosestellung niedriger sind als in der Allgemeinbevölkerung. Die ermittelten Zahlen stützen allerdings nicht die Überlegung, dass

zusätzlich immunsupprimierte Männer wie in Gruppe I höhergradig entdifferenzierte Prostata-Karzinom-Zellen entwickeln.

Das Prostata-Karzinom wurde bei 72% der Patienten ausschließlich oder im Rahmen einer Kombinationstherapie mittels RPVE behandelt. Außerdem kamen die Radiatio, Hormontherapie und die Strategie der aktiven Überwachung zum Einsatz. Im Rahmen der operativen Therapie wurden typischerweise zu erwartende Komplikationen beobachtet, deren Häufigkeiten sich mit anderen Studien deckten. Bezüglich Karzinomrezidiven konnte festgestellt werden, dass diese seltener auftraten als zu erwarten gewesen wäre. Aufgrund der nicht einheitlichen Nachbeobachtungszeit ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt. Für die Patienten der Gruppe I, die zum Zeitpunkt einer RPVE bereits nierentransplantiert waren, wurden die Auswirkungen auf die Transplantatfunktion anhand der GFR überprüft. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich fast nie ein negativer Effekt ergab. Insbesondere wurde kein Transplantatversagen provoziert. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Forschungsarbeiten und lässt die Aussage zu, dass eine vorangegangene Nierentransplantation keine absolute Kontraindikation für eine RPVE darstellt.

Die Warte- bzw. Dialysezeit der Patienten betrug im Durchschnitt $34,4 \pm 24,0$ bzw. $60,9 \pm 33,8$ Monate. Die Patienten in Gruppe II hatten eine längere Wartezeit, da sie zwischenzeitlich an einem Prostata-Karzinom erkrankten und auf der Warteliste zurückgestellt werden mussten. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass die hausinterne und in Deutschland allgemein übliche Frist von zwei Jahren, die zwischen einer Prostata-Karzinom-Therapie und einer Nierentransplantation gewartet werden sollte, unterschritten wurde. Einige Studien haben bereits gezeigt, dass dies für low-risk-Karzinome nicht mit Nachteilen für die Patienten verbunden und daher durchaus praktikabel ist.

Als primäres Outcome wurde die Überlebenszeit der Patienten nach der Prostata-Karzinom-Diagnose eingeschätzt. Zwischen den Gruppen gab es hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten keine signifikanten Unterschiede. Zum Vergleich mit Prostata-Karzinom-Erkrankten aus der Allgemeinbevölkerung wurden passende Daten aus dem Krebsdatenregister des RKI angefordert. Die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten waren bei den Patienten aus der vorliegenden Studie deutlich niedriger. Jedoch konnte im vorliegenden Fall keine karzinomspezifische, sondern lediglich die Gesamtmortalität aus den Akten ermittelt werden, was die Vergleichbarkeit limitiert. Zu bedenken sind hier vor allem Komorbiditäten. Allein die Diagnose einer terminalen Niereninsuffizienz verkürzt bereits die Lebenserwartung.

Außerdem wurde des Transplantatüberleben beurteilt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die Transplantate der Patienten in Gruppe I im Durchschnitt 3,6-fach so lang überlebten wie die in Gruppe II. Im Vergleich zu den mittleren Überlebenszeiten, die andere Studien ermittelt haben, die sich nicht mit zusätzlich Prostata-Karzinom-Erkrankten beschäftigten, lagen die Werte hier wieder deutlich niedriger. Daher muss davon ausgegangen werden, dass eben diese Tumorerkrankung einen negativen Einfluss auf das Transplantat haben könnte.

Ein weiteres Augenmerk lag auf der Immunsuppression, welche die Patienten nach der Nierentransplantation erhielten. Sowohl vor als auch nach der Prostata-Karzinom-Diagnose wurden zahlreiche verschiedene Therapiestrategien eingesetzt. Die jeweiligen Häufigkeiten waren jedoch zu gering, um allgemeingültige Aussagen abzuleiten. Die Frage, ob die Art der Immunsuppression Einfluss auf das Prostata-Karzinom in Form von bspw. erhöhter Rezidiv-Wahrscheinlichkeit oder höherer PSA-Velocity hatte, konnte nicht ausreichend beantwortet werden.

7 Literaturverzeichnis

Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hg.): Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991, S. 18 ff.

Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP (2007) Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue antigens* 69:545–556.

Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J (1996) The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 156:127–132.

Antonopoulos IM, Nahas WC, Piovesan AC, Falci RJR, Kanashiro H, Alvarez GA, Srougi M (2008) Radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer in renal transplant patients. *Urology* 72:1362–1365.

Apel H, Walschburger-Zorn K, Häberle L, Wach S, Engehausen DG, Wullich B (2013) De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin transplant* 27:E30-6.

Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S (2019) Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. In: *J Am Soc of Nephrol.*: pii ASN.2018090906.

Augustin H, Hammerer P G (2003): Disease recurrence after radical prostatectomy. Contemporary diagnostic and therapeutical strategies. *Minerva Urol Nefrol* 55:251–261.

Aumüller G, Wurzinger LJ (Hg.): Duale Reihe Anatomie. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2010, S. 833-835

Barnett N, Mamode N (2011) Kidney transplantation. *Surgery* 29:330–335.

Bastian PJ (2010) Kontrollieren, schneiden, bestrahlen? *MMW - Fortschritte der Medizin* 152:43–44.

Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut (2016). Online verfügbar unter www.krebsdaten.de/krebsbericht, zuletzt geprüft am 06.10.2018.

Beydoun N, Bucci J, Malouf D (2014) Iodine-125 prostate seed brachytherapy in renal transplant recipients: an analysis of oncological outcomes and toxicity profile. *J Contemp Brachytherapy* 6:15–20.

Body-Mass-Index. Statistisches Bundesamt (2019). Online verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheitszustand/RelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, zuletzt geprüft am 20.03.2019.

Bostwick DG (1997) Staging prostate cancer 1997: current methods and limitations. *Eur Urol* 32 Suppl 3:2–14.

Bostwick DG, Brawer MK (1987) Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 59:788–794.

Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS (2003) Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 79:575–580.

Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP (2002) Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 526–13.

- Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017): TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, 2017
- Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR (2007) Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol* 178:597–601.
- Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ (1992) Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 52:3323–3328.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson A, Scardino PT, Flanigan RC (2017) Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 197:200-207.
- Chamie K, Ghosh PM, Koppie TM, Romero V, Troppmann C, deVere White RW (2008) The effect of sirolimus on prostate-specific antigen (PSA) levels in male renal transplant recipients without prostate cancer. *Am J Transplant* 8:2668–2673.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG (1997) Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Annals Intern Med* 126:394–406.
- Collaborative Transplant Study. Opelz G (2018). Heidelberg University, Institute of Immunology. Online verfügbar unter <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>, zuletzt geprüft am 09.03.2019.
- Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF, (2007) Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol* 52:1044–1050.
- Cormier L, Lechevallier E, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, (2003) Diagnosis and treatment of prostate cancers in renal-transplant recipients. *Transplantation* 75:237–239.
- Cota AM, Midwinter MJ (2012) Immunology of transplantation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 13:276–277.
- Dahle DO, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisæter AV (2017) Association Between Pretransplant Cancer and Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 101:2599–2605.
- D'Amico AV, Debruyne F, Huland H, Richie JP (1999) Innovative treatment for clinically localized adenocarcinoma of the prostate: the future role of molecular imaging. *Prostate* 41:208–212.
- Deeb A. 2008. Nomogramm-Validierung beim lokoregionären Prostatakarzinom [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.
- Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T (2005) High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Europ Urol* 47:441–448.
- Die Nierenlebenspende. Deutsche Stiftung Organspende, Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (2017a). Online verfügbar unter <https://www.organspende-info.de/organ-und-gewebespende/arten/nierenlebenspende>, zuletzt geprüft am 14.05.2017.
- Die Organentnahme. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (2017b). Online verfügbar unter <https://www.organspende-info.de/organ-und-gewebespende/verlauf/entnahme>, zuletzt geprüft am 14.05.2017.

Die postmortale Organspende. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (2017c). Online verfügbar unter <https://www.organspende-info.de/organ-und-gewebespende/arten/organspende>, zuletzt geprüft am 14.05.2017.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213.

EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol, Dial, Transplant* 17:32, 34-6.

Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, Konichezky M, Slutzki S, Servadio C (1994) A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *British J Urol* 74:210–213.

Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB (1994) Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 152:1721–1729.

Fischer K, Loertzer H, Fornara P (2005) The use of complexed PSA for the early detection of prostate cancer. *Anticancer Res* 25: 1591–1596.

Fischer K, Hamza A, Wicht A, Loertzer H, Fornara P (2007) Shift of the f/t-PSA quotient in relation to renal insufficiency: consequences for the early detection of prostate carcinoma in patients with terminal renal failure. *Anticancer Res* 27:1945–1948.

Früherkennung des Prostatakarzinoms. Börgermann C, Rübber H (2009), *Deutsches Ärzteblatt*. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/cme/artikel?id=64647>, zuletzt geprüft am 20.08.2017.

Geissler EK, Schlitt HJ (2010) The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int* 78:1075–1079.

Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben. Transplantationsgesetz. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (2007). Online verfügbar unter https://www.organspende-info.de/sites/all/files/files/Gesetzestext%20Transplantationsgesetz-09_08_13-aktuell.pdf, zuletzt geprüft am 12.05.2017.

Girndt M (2017): Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung. *Der Internist* 58:243–256.

Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports* 50:125–128.

Guidelines on renal Transplantation. EAU (2009). Online verfügbar unter <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2018-large-text.pdf> zuletzt geprüft am 25.06.2020.

Hafron J, Fogarty JD, Wiesen A, Melman A (2005) Surgery for localized prostate cancer after renal transplantation. *BJU Int* 95:319–322.

Hatzinger M, Stastny M, Grutzmacher P, Sohn M (2016) Die Geschichte der Nierentransplantation. *Der Urologe* 55:1353–1359.

- Hayman J, Hole KH, Seierstad T, Perin J, DeWeese TL, Tran PT, Lilleby W (2018): Local failure is a dominant mode of recurrence in locally advanced and clinical node positive prostate cancer patients treated with combined pelvic IMRT and androgen deprivation therapy. *Urol Oncol*: pii: S1078-1439(18)30357-0.
- Hellström VC, Enström Y, Zur-Mühlen B von, Hagberg H, Laurell A, Nyberg F (2016) Malignancies in transplanted patients: Multidisciplinary evaluation and switch to mTOR inhibitors after kidney transplantation - experiences from a prospective, clinical, observational study. *Acta Oncol* 55:774–781.
- Helpap BG, Bostwick DG, Montironi R (1995) The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An update. *Virchows Arch* 426:425–434.
- Henne-Bruns D, Barth E (Hg.) (2012): *Duale Reihe Chirurgie*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2012, S. 213-219, 1341, 1346-1358, 1359-1367.
- Herden J, Ansmann L, Ernstmann N, Schnell D, Weißbac L (2016): The Treatment of Localized Prostate Cancer in Everyday Practice in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 113:329–336.
- Herrell SD, Smith JA (2005) Laparoscopic and robotic radical prostatectomy: what are the real advantages? *BJU Int* 95:3–4.
- Hevia V, Gomez V, Diez Nicolas V, Alvarez S, Gomez Del Canizo C, Galeano C (2014) Development of urologic de novo malignancies after renal transplantation. *Transplantation Proc* 46:170–175.
- Hoda MR, Hamza A, Greco F, Wagner S, Reichelt O, Heynemann H (2010) Management of localized prostate cancer by retropubic radical prostatectomy in patients after renal transplantation. *Nephrol, Dial, Transplant* 25: S. 3416–3420.
- Hortlund M, Arroyo Mühr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhalava D (2017) Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer* 140:1091–1101.
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT (2002) Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 167:528–534.
- Innovative Behandlungsverfahren. Laparoskopie. Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie. Fornara, Paolo (Hg.). Online verfügbar unter <https://www.medicin.uni-halle.de/index.php?id=5268&L=896>, zuletzt geprüft am 17.03.2019.
- Jocham D (Hg.) (2007): *Spezielle Urologie*. 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 2007, S. 128 ff.
- Kalble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M (2005) EAU guidelines on renal transplantation. *Europ Urol* 47:156–166.
- Kane C (2013) Commentary on "applicability of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in renal allograft recipients." Wagener N, Nyarangi-Dix JN, Teber D, Zeier M, Hohenfellner M, Department of Urology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany: *Transplant Proc* 2012; 44(5):1287-92. *Urol Oncol* 31:272.
- Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS (2000) Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1-86.
- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS (1994) Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 151:1571–1574.

- Kiefer F, Vogel WF, Arnold R (2002) Signal transduction and co-stimulatory pathways. *Transplant immunol* 9:69–82.
- Kleinclauss FM, Neuzillet Y, Tillou X, Terrier N, Guichard G, Petit J, Lechevallier E (2008) Morbidity of retropubic radical prostatectomy for prostate cancer in renal transplant recipients: multicenter study from Renal Transplantation Committee of French Urological Association. *Urology* 72:S. 1366–1370.
- Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Auflage. Robert Koch-Institut (2017). Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft 25.06.2020.
- Krebs in Deutschland. Prostata. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (2015). Online verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html, zuletzt geprüft am 01.07.2017.
- Kreydin EI, Ko DS (2013) Immediate renal transplantation after radical prostatectomy for low-risk prostate cancer. *Clin Transplant* 27:162–167.
- Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, Incrocci L (2016) Prostate cancer outcomes of men with biopsy Gleason score 6 and 7 without cribriform or intraductal carcinoma. *Eur J Cancer* 66:26–33.
- Lee DH, Chung DY, Lee K, Kim IK, Rha KH, Choi, YD (2014) Clinical experiences of incidental prostate cancer after transurethral resection of prostate (TURP) according to initial treatment: a study of a Korean high volume center. *Yonsei Med J* 55:78–83.
- Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF (2016). Online verfügbar unter http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf, zuletzt geprüft am 27.08.2017.
- Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0. Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF (2018). Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>, zuletzt geprüft am 02.01.2019.
- Levey AS, Stevens LA., Schmid CH., Zhang Y, Castro AF, Feldman HI (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150:604.
- Liu Z, Luo C, Hu S, Fan Y, Liu ZH, Yang XY (2016) Diagnosis and treatment of T1a-T1b prostate cancer. In: *Beijing da xue xue bao. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 48:812–816.
- Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Küppers F, Retz M (2000) Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls. Artifizielle neuronale Netzwerkanalyse (ANNA) in der Erkennung und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms. *Der Urologe* 39:341–347.
- Loch T, Eppelmann U, Lehmann J, Wullich B, Loch A, Stöckle M (2004) Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: random sextant versus biopsies of sono-morphologically suspicious lesions. *World J Urol* 22:357–360.

- Lüllmann-Rauch R, Paulsen F (2012): Taschenlehrbuch Histologie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2012, S. 504-506.
- Madalinska JB, Essink-Bot ML, Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH (2001) Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 19:1619–1628.
- Maestro MA, Gomez AT, Alonso YGS, Ledo JC, La Pena Barthel J de, Martinez-Pineiro L (2010) Laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy in renal transplant recipients: a review of the literature. *BJU Int* 105:844–848.
- Martin Moreno PL, Garcia Fernandez N, Lavilla Royo FJ, Mora Gutiérrez JM, Errasti Goenaga P (2016) More Than 1000 Kidney Transplants Performed in Pamplona, Navarra: Data From the Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 48:2891–2894.
- McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (Hg.) (2016): Campbell-Walsh Urology. 11. Edition Review, Edition 2. Philadelphia: Elsevier.
- McMillan MA, Briggs JD, Junor BJ (1990) Outcome of renal replacement treatment in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 301:540–544.
- McNeal JE (1981) Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 17:11–16.
- Mistretta FA, Galfano A, Di Trapani E, Di Trapani D, Russo A, Secco S (2019) Robot assisted radical prostatectomy in kidney transplant recipients: surgical, oncological and functional outcomes of two different robotic approaches. *Int Braz J Urol* 45:262-272.
- Mitchell DC, Neary WD (2010) Principles of renal access surgery and transplantation. *Surgery* 28:293–299.
- Mittal A, Colegio OR (2017) Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 17:2509–2530.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA, (1992) Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 70:235–253.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Santis M de (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Europ Urol* 71:618–629.
- Murray JE (1994) The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1990. The first successful organ transplants in man. *Scand J Immunol* 39:1–11.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, (2001) Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol* 12:201–204.
- Nankivell BJ, Alexander SI (2010) Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 363:1451–1462.
- Nel AE (2002) T-cell activation through the antigen receptor. Part 1: signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse. *J Allergy Clin Immunol* 109:758–770.
- Niere – Warteliste und Vermittlung. Deutsche Stiftung Organspende (2018). Online verfügbar unter <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html>, zuletzt geprüft am 10.03.2019.

Nyarangi-Dix JN, Schultz-Lampel D, Hohenfellner U, Huber J, Hatiboglu G, Djakovic N (2010) Konservative Therapie der postoperativen Harninkontinenz des Mannes. *Der Urologe* 49:498–503.

Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B (2016) Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 31:1360–1367.

Operationsroboter DaVinci - übernehmen Sie. Böttcher B (2016), *Mitteldeutsche Zeitung*, 26.08.2016. Online verfügbar unter <http://www.mz-web.de/halle-saale/operationsroboter-davinci---uebernehmen-sie-24648312>, zuletzt geprüft am 01.05.2017.

Orihuela S, Curi L, Nin M, Manzo L, Gonzalez G, Nuñez N (2016) First 1500 Kidney Transplants at the Institute of Nephrology and Urology in Uruguay: Analysis of the Results. *Transplant Proc* 48:616–619.

Palisaar J, Eggert T, Graefen M, Haese A, Huland H (2003) Ultraschallgesteuerte transrektale Prostatastanzbiopsien. Indikation, Technik, Ergebnisse und Komplikationen. *Der Urologe* 42:1188–1195.

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC (1993) The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized Prostate cancer. *J Urol* 150:110–114.

Pascual J (2011) Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16:600–605.

Pereira Arias JG, Gamarra Quintanilla M, Leibar Tamayo A, Astobieta Odriozola A, Ibarluzea González G (2010) Incidencias y complicaciones en nuestras primeras 250 prostatéctomías radicales robóticas. *Actas urológicas españolas* 34:428–439.

Polcari AJ, Allen JC, Nunez-Nateras R, Mmeje CO, Andrews PE, Milner JE (2012) Multicenter experience with robot-assisted radical prostatectomy in renal transplant recipients. *Urology* 80:1267–1272.

Prostatakarzinom – Erhöhte Krebsgefahr nach Bestrahlung? Müller T (2017). *Ärzte Zeitung online*, zuletzt geprüft am 17.02.2019.

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity). Limbach et al. (2006). Online verfügbar unter <http://www.labor-limbach.de/PSA-Anstiegsgeschwin.356.0.html>, zuletzt geprüft am 23.07.2017.

Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH (2002) Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 60:826–830.

Radikale Prostatektomie bei Prostatakarzinom. Sökeland J, Weiß H (2017). Online verfügbar unter <https://www.prostata.de/wissen/prostatakarzinom/radikale-prostatektomie-bei-prostatakarzinom>, zuletzt geprüft am 20.08.2017.

Rübben H (Hg.): *Uroonkologie*. Springer, Dordrecht, 2007, S. 85-87.

Rübben H (Hg.): *Uroonkologie*. 6. Aufl., Springer, Berlin, 2014, S. 187-189.

Sachstandsbericht 2019. Organspende, Warteliste und Transplantation. Landestransplantationszentrum Sachsen-Anhalt (2019). Online verfügbar unter <https://www.medizin.uni->

halle.de/fileadmin/Bereichsordner/Kliniken/Urologie/PDF/Sachstandsbericht_2019.pdf, zuletzt geprüft am 23.04.2020.

Schostak M, Christoph F, Schrader M, Panick M, Lingnau A, Miller K (2005) Prostatabiopsie -- Chens virtuelles Schema in der Praxis. Aktuelle Urologie 36:149–153.

Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R (2001) Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. Urology 57:83–90.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela T, Ciatto S, Nelen V (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 366: 981–990.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 384:2027–2035.

Schultheiss D, Jardin A (2013) Rene Kuss (1913-2006) - a transplant pioneer in Paris. In: Transplant Proc 45:1220–1223.

Sherer BA, Warrior K, Godlewski K, Hertl M, Olaitan O, Nehra A, Deane LA (2017) Prostate cancer in renal transplant recipients. Int Braz J Urol 43:1021–1032.

Singh I, Hemal AK (2010) Robotic-assisted radical prostatectomy in 2010. Expert Rev Anticancer Ther 10:671–682.

Sirolimus, ein neues Immunsuppressivum. Hofner AF (2003), Pharmazeutische Zeitung. Online verfügbar unter <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-01-2003/pharm2-01-2003/>, zuletzt geprüft am 14.01.2019.

Somasundaran M, Quiroga I (2011) Principles in transplantation. Immunology. Surgery 29:295–300.

Starker A, Saß AC (2013) Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56 (5-6), S. 858–867.

Steuber T, Graefen M, Huland H (2006) Einfluß der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie eines Prostatakarzinoms. eine aktuelle Standortbestimmung. Blickpunkt der Mann:19–25. Online verfügbar unter <https://www.kup.at/kup/pdf/5984.pdf>, zuletzt geprüft am 02.01.2019.

Strahlentherapie (Radiotherapie). Kraft U (2013) Online verfügbar unter <http://www.apotheken-umschau.de/Strahlentherapie#bildlupe/3/>, zuletzt aktualisiert am 13.09.2013, zuletzt geprüft am 27.08.2017.

Szabo-Pap M, Zadori G, Fedor R, Illesy L, Toth F, Kanyari Z (2016) Surgical Complications Following Kidney Transplantations: A Single-Center Study in Hungary. Transplant Proc 48:2548–2551.

Thomas C, Neisius A, Roos FC, Hampel C, Thüroff JW (2015) Robotisch assistierte radikale Prostatektomie. Der Urologe 54:178–182.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. The N Eng J Med 350:2239–2246.

- Tillou X, Chahwan C, Le Gal S, Bensadoun H, Doerfler A (2014) Prostatectomy for localized prostate cancer to prepare for renal transplantation in end-stage renal disease patients. *Annals Transplant* 19:569–575.
- Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N (2003) Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *Br J Cancer* 89:50-8.
- Wagenaar S, Nederhoed JH, Hoksbergen AWJ, Bonjer HJ, Wisselink W, van Ramshorst GH (2017) Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Eur Urol* 72:205-217.
- Wagener N, Nyarangi-Dix JN, Teber D, Zeier M, Hohenfellner M (2012) Applicability of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 44:1287–1292.
- Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H (2003) The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol* 170:1872–1876.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig J (2004) Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003897.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373:301–308.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725–1730.
- Wood KJ, Goto R (2012) Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 93:1–10.
- Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Hess GP (2015) Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 15:129–136.
- Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ (1992) Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 147:810–814.
- Zeigler-Johnson CM, Rennert H, Mittal RD, Jalloh M, Sachdeva R, Malkowicz SB (2008) Evaluation of prostate cancer characteristics in four populations worldwide. *Can J Urol* 15:4056–4064.
- Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A (2000) Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 55:241–245.

8 Thesen

1. Das Durchschnittsalter der ausgewählten Patienten war zum Zeitpunkt der Prostata-Karzinom-Diagnose niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.
2. Die regelmäßigen PSA-Wert-Kontrollen im Rahmen der jährlichen Nachsorge führten dazu, dass die Tumoren in einem histologisch früheren Stadium diagnostiziert wurden.
3. Eine RPVE hat grundsätzlich keine negativen Auswirkungen auf die Funktion eines Nierentransplantats.
4. Die Überlebenszeiten nach Prostata-Karzinom-Diagnose unterschieden sich im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant.
5. Das Transplantatüberleben war in Gruppe I (NTx vor PCa-Diagnose) 3,6 mal so hoch wie in Gruppe II (NTx nach PCa-Diagnose).
6. Nebenbefundlich traten Hauttumoren ausschließlich unter Immunsuppression nach Nierentransplantation auf.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Nierentransplantation mit Ureteroneozystostomie.....	S. 3
Abb. 2: Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal.....	S. 7
Abb. 3: Resektionsgrenzen bei Prostata-Karzinom, schematisch	S. 12
Abb. 4: Gruppeneinteilung anhand des chronologischen Krankheitsverlaufs.....	S. 17
Abb. 5: Altersverteilung der Gruppen I und II in absoluten Zahlen	S. 22
Abb. 6: Anteil der unterschiedlichen Tumor-Arten.....	S. 24
Abb. 7: Relative Häufigkeiten der Diagnostik-Verfahren	S. 25
Abb. 8: Relative Häufigkeiten Gleason-Score	S. 28
Abb. 9: Einteilung der Karzinome in low, intermediate und high risk sowie lokal fortgeschritten	S. 32
Abb. 10: Verlauf der GFR-Werte direkt post-RPVE	S. 34
Abb. 11: CNV-Stadien vor und nach RPVE	S. 35
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Patientenüberleben (gesamt) nach PCa-Diagnose.....	S. 36
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Patientenüberleben nach PCa-Diagnose	S. 37
Abb. 14: Transplantatüberleben	S. 40
Abb. 15: Abs. Häufigkeiten der Anwendung von Immunsuppr.-Kombinationen	S. 41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: EAU-Risikogruppen des Prostata-Karzinoms.....	S. 18
Tab. 2: Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	S. 21
Tab. 3: Grunderkrankung bezogen auf dialysepflichtige Niereninsuffizienz	S. 22
Tab. 4: Nebenerkrankungen	S. 23
Tab. 5: Absolute Anzahl weiterer Tumorerkrankungen.....	S. 23
Tab. 6: Prostata-Karzinom-Diagnose.....	S. 25
Tab. 7: Histologische Tumortypen	S. 26
Tab. 8: Daten bezüglich der Prostata-Karzinom-Erkrankung.....	S. 26
Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeiten der Gleason-Scores	S. 27
Tab. 10: Durchschnittliche PSA-Werte, -Velocity und Überlebenszeit bei PCa-Diagnose der jeweiligen Gleason-Scores	S. 28
Tab. 11: Prostata-Karzinom-Therapie	S. 30
Tab. 12: Auswertung RPVE.....	S. 31
Tab. 13: Einteilung in Risikogruppen bezüglich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit.....	S. 32
Tab. 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten gesamt	S. 36
Tab. 15: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Gruppen.....	S. 37
Tab. 16: Wartezeiten auf eine Nierentransplantation.....	S. 38
Tab. 17: Transplantatversagen.....	S. 39
Tab. 18: Transplantatüberleben.....	S. 40

Anlage 1: Eidesstattliche Erklärung / Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Andere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich keine entgeltliche Hilfe von Beratungs- und Vermittlungsdiensten in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Ort und Datum

Unterschrift

Anlage 2: Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich bisher keine andere Promotion verfasst und eingereicht habe.

Ort und Datum

Unterschrift