

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

**Prospektive, randomisiert kontrollierte Untersuchung
zum Vergleich der transperinealen Magnetresonanztomographie-
Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata in Lokalanästhesie
mit und ohne antibiotischer Prophylaxe**

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von

Kristin Michelle Sollik

aus Coesfeld

Magdeburg, 2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Sollik, Kristin Michelle:

Prospektive, randomisiert kontrollierte Untersuchung zum Vergleich der transperinealen Magnetresonanztomographie-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata in Lokalanästhesie mit und ohne antibiotischer Prophylaxe. – 2023. – 46 Bl., 6 Abb., 7 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat

Die Ultraschall gesteuerte Prostatabiopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. In der Vergangenheit hat sich international die transrektale Punktion mit prä-interventioneller Antibiotikaphylaxe aufgrund der simplen Durchführbarkeit durchgesetzt. Der perineale Zugang wird in den letzten Jahren immer häufiger gewählt, da hierbei das Infektionsrisiko geringer ist (1). Das Sepsisrisiko nach einer perinealen Prostatabiopsie liegt bei nur 0,1% (2). Urologische Gesellschaften empfehlen weiterhin bei einer Prostatabiopsie eine antibiotische Prophylaxe unabhängig vom Zugangsweg (3). Da die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika vor dem Hintergrund von Nebenwirkungen und zunehmenden Resistenzen kritisch diskutiert wird, ist hinsichtlich des niedrigen Infektionsrisikos nach einer perinealen Prostatabiopsie zu überprüfen, ob auf eine antibiotische Prophylaxe verzichtet werden kann (4). Dazu wurde in der vorliegenden Studie eine prospektive, randomisierte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, in der 73 Patienten eine perineale Prostatabiopsie ohne antibiotische Prophylaxe und 78 Patienten eine perineale Prostatabiopsie mit antibiotischer Prophylaxe (1,5g Cefuroxim intravenös) erhielten. In beiden Patientengruppen trat keine postinterventionelle Infektion auf. Die perineale Prostatabiopsie ist in Hinblick auf das Infektionsrisiko ohne antibiotische Prophylaxe nicht unterlegen gegenüber einer mit antibiotischer Prophylaxe. Dieses Ergebnis wurde durch die Daten der NORAPP-Studie, zu welcher die vorliegende Studie eine Subgruppen-Analyse darstellt, unterstrichen (5). Auf der Basis dieser Ergebnisse kann eine perineale Prostatabiopsie ohne antibiotische Prophylaxe bei sehr geringem Infektionsrisiko durchgeführt werden und Antibiotika können eingespart werden.

Schlüsselwörter

- Prostatabiopsie
- perineal
- Infektion
- antibiotische Prophylaxe

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Prostatakarzinom	6
1.1.1 Inzidenz, Epidemiologie.....	6
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.1.3 Anatomie, Pathologie	6
1.1.4 Grading und Staging.....	7
1.2 Diagnostik.....	7
1.2.1 Früherkennung.....	7
1.2.2 Prostatastanziopsie	9
1.2.3 MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata	10
1.3 Antibiotische Prophylaxe und ihre Schwierigkeiten.....	10
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.1.1 Patientengruppen	12
2.1.2 Primärer Endpunkt.....	12
2.1.3 Sekundäre Endpunkte	12
2.1.4 Stichprobengröße.....	12
2.1.5 Einschlusskriterien	13
2.1.6 Ausschlusskriterien.....	13
2.2 Durchführung.....	14
2.2.1 Rekrutierung der Probanden.....	14
2.2.2 Durchführung der Prostatabiopsie	14
2.2.3 Nachuntersuchung und Befragung	16
2.3 Datenerfassung.....	17
2.4 Statistische Auswertung.....	18
2.5 Nutzen-Risiko-Abwägung	18
2.6 Studienabbruchkriterien.....	18
2.7 Datenschutz.....	19
2.8 Ethikvotum	19
3 Ergebnisse.....	20

Inhaltsverzeichnis

3.1	Basischarakteristika	21
3.2	Infektionsrate	24
3.3	Prostatakarzinom-Detektionsrate	24
3.3.1	PCa-Detektionsrate in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores	26
3.4	Darstellung weiterer Komplikationen.....	28
3.5	Schmerzempfinden	30
4	Diskussion	32
4.1	Basischarakteristika	32
4.2	Infektionen.....	33
4.3	Prostatakarzinom-Detektionsrate	37
4.4	Weitere Komplikationen.....	39
4.4.1	Makrohämaturie	40
4.4.2	Hämatospermie.....	41
4.4.3	Dysurie und akuter Harnverhalt	42
4.4.4	Erektile Dysfunktion	43
4.5	Schmerzempfinden	43
4.6	Limitationen.....	45
5	Zusammenfassung	46
6	Literatur	47
7	Danksagung	55
8	Ehrenerklärung	56
9	Darstellung des Bildungsweges.....	57
10	Anlage	58
10.1	Abbildungsverzeichnis.....	58
10.2	Tabellenverzeichnis	58
10.3	Studien-Einwilligung	59
10.4	Ethikvotum	63

Abkürzungsverzeichnis

AB	-	Antibiotikum
AP	-	Antibiotische Prophylaxe
BMI	-	Body-Mass-Index
cs	-	klinisch signifikant (Engl.: clinical significant)
CT	-	Computertomographie
CTCAE	-	systematische Einteilung von unerwünschten Ereignissen in der Medizin (Engl.: Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DGU	-	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	-	digital-rektale Untersuchung
EAU	-	Europäische Gesellschaft für Urologie (Engl.: European Association of Urology)
EMA	-	Europäische Arzneimittel-Agentur (Engl.: European Medicin Agency)
FB	-	(MRT-basierte-Ultraschall-gesteuerte)-Fusionsbiopsie
IQA	-	Interquartilsabstand
ISUP	-	Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie (Engl.: International Society of Urological Pathology)
KAU	-	Klinikum am Urban, Berlin
KI	-	Konfidenzintervall
LA	-	Lokalanästhesie
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MW	-	Mittelwert
n	-	Anzahl
PB	-	Prostatabiopsie
PCa	-	Prostatakarzinom
PI-RADS	-	„prostate imaging-reporting and data system“, Klassifikationsschema zur Bewertung von Prostata-MRT-Bildern
pPB	-	perineale Prostatabiopsie
PSA	-	Prostata-spezifisches Antigen
SB	-	systematische Biopsie
SD	-	Standardabweichung
ZB	-	Zielbiopsie
tPB	-	transrektale Biopsie
TRUS	-	Transrektaler Ultraschall
VAS	-	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Inzidenz, Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland (3). Jährlich werden ca. 60.000 PCa in Deutschland neu diagnostiziert (3, 6). Seit 2003 ist die Inzidenz relativ konstant (6). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu, sodass aufgrund der demographischen Entwicklung der Gesellschaft in den nächsten Jahren mit einer steigenden Inzidenz von PCa Erkrankungen zu rechnen ist (3). Entsprechend den neusten Zahlen des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. aus den Jahren 2017 und 2018 ist das PCa die zweithäufigste, letale Krebserkrankung (6). Insgesamt war es die sechsthäufigste männliche Todesursache in Deutschland im Jahr 2021 mit 15.400 verstorbenen Männern (7). 20% der erkrankten Männer versterben an den Folgen eines PCa (8).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das PCa ist eine Erkrankung, die gehäuft im höheren Alter auftritt mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren (8). Das Alter ist somit der größte Risikofaktor für das Auftreten eines PCa (6). Das Risiko in den nächsten zehn Jahren an einem PCa zu erkranken, beträgt für einen Mann mit einem Alter von 75 Jahren 6%, während es bei Männern im Alter von 35 Jahren nur 0,1% beträgt (6). Ein weiterer Risikofaktor ist die familiäre Belastung. Bei Männern mit einem am PCa erkrankten männlichen Verwandten ersten Grades ist das eigene Erkrankungsrisiko zweifach erhöht (9). Der Einfluss anderer Risikofaktoren wie äußere Umwelteinflüsse, Ernährung oder Infektionskrankheiten sind bis heute nicht eindeutig nachgewiesen.

1.1.3 Anatomie, Pathologie

Die Prostata ist eine akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes. Sie bildet den Großteil des Ejakulates und hier unter anderem Spermin, welches die Motilität der Spermien beeinflusst, und Proteasen, welche das Ejakulat verflüssigen (10). Die Prostata ist unterhalb der Harnblase gelegen und umschließt die Harnröhre. Sie ist pyramidenförmig und wiegt im gesunden Zustand etwa 20g, wobei erheblichen Schwankungen bestehen (10). Der Anteil der Harnröhre, der durch die Prostata zieht, wird Pars prostatica der Harnröhre genannt. Hier befindet sich der Colliculus seminalis (auch Samen Hügel genannt), auf welchem die beiden Ductus ejaculatorii (Samenleiter) münden (10). Die Prostata wird in die Transitionalzone (periurethrale Zone), die zentrale Zone, die

periphere Zone und das anteriore, fibromuskuläre Stroma gliedert. Das Prostatakarzinom ist in 85% der Fälle in der peripheren Zone lokalisiert (10). Die benigne Prostatahyperplasie findet in der Transitionalzone statt.

1.1.4 Grading und Staging

Histologisch ist das Prostatakarzinom ein Adenokarzinom mit den Subtypen azinäres Adenokarzinom (ca. 90%) und nicht-azinäres Adenokarzinom (ca. 10%) (11, 12). Eine Sonderform ist das neuroendokrine PCa. Anhand der veränderten Drüsenarchitektur des Karzinomgewebes erfolgt das „Grading“ und die Ermittlung des Gleason-Scores. Dabei wird den Bildern der unterschiedlich veränderten Drüsenstrukturen ein Gleason-Grad von 1-5 zugeordnet. Gleason-Grad 1 entspricht wenig veränderten Drüsen mit einzelnen abnormen, gut geformten Drüsen, während beim Gleason-Grad 5 maligne Zellnester oder Zellreihen unter Verlust der ursprünglichen Drüsenstruktur vorliegen (12). In der pathologischen Beurteilung einer Prostata-Stanzbiopsie bildet sich der Gleason-Score dabei aus dem vorherrschenden Gleason-Grad und dem am schlechtesten differenzierten Gleason-Grad (13). Mit zunehmenden Gleason-Score steigt die Aggressivität des Tumorwachstums. Seit 2016 erfolgt zusätzlich die Einteilung nach der International Society of Urological Pathology (ISUP) (13, 14) (Tab. 1).

Tab. 1 Gleason-Score und ISUP-Gruppe

Gleason-Score	ISUP-Gruppe (13)
Gleason 3+3	1
Gleason 3+4	2
Gleason 4+3	3
Gleason 4+4; 3+5; 5+3	4
Gleason 4+5; 5+4; 5+5	5

1.2 Diagnostik

1.2.1 Früherkennung

Die Früherkennung für das PCa umfasst die Anamnese, die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut. Entsprechend der S3-Leitlinien des onkologischen Leitlinienprogramms sollen Männer ab 45 Jahren mit einer

Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren über die Früherkennungsuntersuchung informiert werden. Der Nutzen eines Bevölkerungsweiten PSA-Screenings wird kontrovers diskutiert. Zwei große Studien (die PLCO-Studie und die ERSPC-Studie) in den U.S.A und Skandinavien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und haben beide aufgrund von erheblichen methodischen Schwächen eine sehr begrenzte Aussagekraft (15–17). Beide konnten jedoch durch ein bevölkerungsweites PSA-Screening keine signifikant verminderte PCa-assoziierte Mortalität bestätigen bei gleichzeitig hohem Risiko einer Übertherapie. Die Deutsche Urologische Gesellschaft (DGU) empfiehlt die individuelle Früherkennung mit Beratung des einzelnen Patienten über die Vor- und Nachteile des PSA-Tests (3).

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Das prostata-spezifische Antigen ist eine Kallikrein-Kinase, die das Ejakulat nach der Ejakulation verflüssigt, sodass den Spermien der Aufstieg entlang des weiblichen Cervixkanals ermöglicht wird (8). Das inaktive PSA wird in das komplexierte PSA (cPSA), welches an Proteine gebunden im Blut zirkuliert, und das freie PSA (fPSA), welches frei im Blut zirkuliert, unterschieden. Der fPSA-Anteil am totalen PSA (tPSA) beträgt dabei im gesunden Mann 20-30% (10). Da das PSA vermehrt vom Prostatakarzinomgewebe gebildet wird, kann es sehr gut als Tumormarker und in der PCa-Therapie als Verlaufsparemeter eingesetzt werden (18). Bei der Prostatakarzinom Früherkennung gilt ein PSA-Werte größer als 4ng/ml als Tumorsuspekt. Hier besteht für den PSA-Wert jedoch eine schlechte Spezifität, da viele Umstände, wie z.B. eine Prostatavergrößerung, Entzündung oder Manipulation für eine PSA-Erhöpfung verantwortlich sein können. Um die Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern wird zusätzlich die Geschwindigkeit des PSA-Wert-Anstiegs (PSA Velocity), der Anteil des fPSA am tPSA und die PSA-Dichte (PSA-Wert/Prostata-drüsengröße in ml) betrachtet (18–22).

Digital-rektale Untersuchung

Bei der digital-rektalen Untersuchung (DRU) wird die Prostata über den Analkanal auf Verhärtungen und Asymmetrien abgetastet. Als eigenständige Untersuchung ist die DRU in der Früherkennung aufgrund der geringen Sensitivität nicht ausreichend (3, 23, 24). In der Kombination mit der PSA-Bestimmung wird die Sensitivität deutlich verbessert (25).

Multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata

In der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) wird nach internationalen Untersuchungsstandards die Prostata auf malignomsuspekte Areale untersucht, die sich anhand ihrer Ausprägung in der T2-gewichteten und der diffusionsgewichteten MRT demaskieren (26, 27). Dafür werden 1,5- und 3-Tesla-Scanner benötigt (28). Die T2-gewichtete Sequenz wird zur Beurteilung der Morphologie und struktureller Abweichungen herangezogen. Ein PCa-

verdächtiges Areal stellt sich gegenüber dem umliegenden Gewebe signalärmer dar. In der diffusionsgewichteten Sequenz demarkieren sich Areale mit erhöhter Zelldichte. Hier bildet sich ein PCa-verdächtiges Areal signalreicher ab, da aufgrund erhöhter Zelldichte bei zerstörter Drüsenarchitektur die Diffusion von Wassermolekülen eingeschränkt ist (27). In der T1-Sequenz können die umliegenden Lymphknoten auf mögliche Metastasen beurteilt werden. Je nach Merkmalsausprägung wird der Läsion ein PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System)-Score zugeteilt, welcher das Risiko für das Vorliegen eines PCa evaluiert (Tab. 2).

Tab. 2 PI-RADS-Klassifikation (26)

PI-RADS-Score	Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms
PI-RADS 1	höchstwahrscheinlich benigne
PI-RADS 2	wahrscheinlich benigne
PI-RADS 3	unklarer Befund
PI-RADS 4	wahrscheinlich maligne
PI-RADS 5	höchstwahrscheinlich maligne

1.2.2 Prostatastanziobiospie

Die Prostatastanziobiospie (PB) ist der Goldstandard in der Diagnostik des PCa und kann bis heute nicht durch bildgebende Verfahren ersetzt werden. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 120.000 PB durchgeführt, Tendenz steigend (29). Eine PB ist indiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft (3):

- PSA-Wert von > 4ng/ml (in zwei aufeinanderfolgenden Messungen)
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung
- auffälliger PSA-Anstieg (mehr als 0,5ng/ml/Jahr (30))

Die systematische Ultraschall-gesteuerte Punktion der Prostata (ca. zwölf Biopsien) stellt bis heute den Biopsie-Standard dar. Die Punktion kann dabei transrektal durch die Rektumschleimhaut oder transperineal durch die Haut im Bereich des Damms durchgeführt werden. Bei der transperinealen PB wird die bakterielle Kontamination des Rektums umgangen und das Risiko für eine infektiöse Komplikation reduziert (1, 2, 31–34). Beide Eingriffe können unter Lokalanästhesie durchgeführt werden und bei beiden Eingriffen wird zum aktuellen Zeitpunkt noch eine prophylaktische Antibiotika Gabe empfohlen.

In den letzten Jahren wurde das Prostatabiopsie-Verfahren revolutioniert. Durch die virtuelle Fusion von mpMRT- und Ultraschall-Bild ist es möglich die im mpMRT als auffällig beschriebenen Befunde Ultraschall gesteuert gezielt zu biopsieren. Nach Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie sollte die mpMRT der Prostata im Rahmen der Primärdiagnostik vor einer Prostatabiopsie erfolgen. Bei nachgewiesenen PCa-suspekten Arealen in der mpMRT soll anschließend eine MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie durchgeführt werden, da dadurch im Vergleich zur alleinigen systematischen Biopsie etwa um 10% mehr klinisch signifikante Karzinome detektiert werden (3, 13).

Nach einer PB können Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Schmerzen, dysurische Beschwerden und erektile Dysfunktion auftreten (31). Die häufigsten Komplikationen sind Hämatospermie und Hämaturie. Zumeist sind diese selbstlimitierend (1). Der häufigste Grund für eine postinterventionelle Behandlung und eine erneute Aufnahme ins Krankenhaus ist eine Infektion (31). Nach transrektalen PB (tPB) kommt es in 5,0-7,0% der Fälle zu einer Infektion und in 0,3-3,1% zu einer Sepsis (35, 36), während nach transperinealen PB (pPB) seltener Infektionen auftreten. Grund dafür ist, dass bei der perinealen Biopsie das Bakterien-besiedelte Rektum umgangen wird. Es wurden Infektionsraten von 0,0-3,8% mit 0,0-1,0% Urosepsis-Fällen nach pPB beobachtet (2, 37–40). Die Mortalität nach tPB ist mit 0,09% insgesamt sehr gering (41). In mehreren Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Häufigkeit der postinterventionellen Infektionen in der letzten Zeit aufgrund zunehmender Antibiotikaresistenzen zugenommen hat (2, 31, 41, 42).

1.2.3 MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata

Bei der MRT-basierten-Ultraschall-gesteuerten-Fusionsbiopsie (FB) wird ein transrektaler Ultraschall durchgeführt. Dabei werden die Ultraschallbilder kognitiv durch die Untersucher*innen oder Software-basiert mit den zuvor angefertigten MRT-Sequenzen fusioniert, sodass die in der MRT als malignomsuspekt eingestufte Läsionen gezielt punktiert werden können (43–45). Ergänzend zu den Zielbiopsien (ZB) werden auch systematische Biopsien (SB) entnommen. Durch die Kombination aus ZB und SB kann eine bessere Detektion im Vergleich zur SB allein erreicht werden (3, 43, 45, 46). Bis zur Einführung der FB war die SB allein die gängige Methode der PB. Dabei werden zehn bis 12 Stanzbiopsien aus standardisierten Bereichen der Prostata entnommen.

1.3 Antibiotische Prophylaxe und ihre Schwierigkeiten

Zur Senkung postoperativer Infektionen wird bei der PB eine antibiotische Prophylaxe (AP) empfohlen (3, 13, 47–49). Bis 2013 waren Fluorchinolone mit 92,5% die am meisten verschrieben Antibiotika zur Prophylaxe bei einer PB (31). In den letzten Jahren wurden parallel zum Anstieg

der Infektionen nach einer PB auch zunehmend Fluorchinolon-Resistenzen nachgewiesen (4, 31, 42). In Untersuchungen von Carignan et al. zeigte sich, dass die Inzidenz der postinterventionellen Infektionen nach 100 transrektalen Biopsien im Zeitraum von 2002-2009 0,52% betrug und im Zeitraum von 2010-2011 auf 2,15% angestiegen war (42). In 52% der Fälle wurde dabei eine Ciprofloxacin-Resistenz der Bakterien in der Urinkultur oder Blutkultur nachgewiesen. In anderen Untersuchungen war die Rate der Fluorchinolon-Resistenzen mit 79% und 95% noch höher (4, 50). Neben der Problematik der steigenden Fluorchinolon-Resistenzrate zeigten sich in vergangener Zeit ebenfalls gehäuft Nebenwirkungen bei der Einnahme von Ciprofloxacin. Diese Nebenwirkungen können das Nervensystem sowie das muskuloskeletale System betreffen und sich dabei mit Symptomen von Sehnenreizungen bis hin zu Sehnenrupturen präsentieren (51). Vor diesem Hintergrund wurde die Zulassung für Ciprofloxacin in der prophylaktischen Anwendung nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in März 2019 von der Europäischen Kommission für Arzneimittel (EMA) entzogen (52, 53). Aktuell ist nicht klar, welches Antibiotikum für die Prophylaxe einer postoperativen Infektion nach PB angewendet werden soll (33). Eine gezielte AP nach vorheriger antimikrobieller Austestung der Keime eines Rektalabstrichs ist denkbar, jedoch auch mit höheren Kosten und zeitlichem Aufwand verbunden (31).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Zur Infektionsrate nach pPB ohne antibiotische Prophylaxe gibt es bislang am meisten retrospektive Daten, nach denen die postinterventionelle Infektionsrate 0-1,1% und die Sepsis-Rate 0-0,16% beträgt (40, 54–56). Aufgrund des sterilen Zugangsweges über die Haut stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer AP bei diesem Verfahren. In einer ersten prospektiven Studie mit 621 eingeschlossenen Patienten konnte gezeigt werden, dass die pPB ohne AP mit einer Infektionsrate von 0,6% sicher durchgeführt werden kann (40). Bisher gibt es dazu jedoch keine randomisierte Fall-Kontroll-Studie.

Ziel der vorliegenden, prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie ist eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse der pPB in LA ohne Applikation einer antibiotischen, perioperativen Prophylaxe gegenüber der pPB mit antibiotischer Prophylaxe hinsichtlich postoperativer, infektiöser Komplikationen. Die Primärhypothese ist, dass die Rate der infektiösen Komplikationen bei Patienten, bei denen eine pPB in LA ohne AP durchgeführt wird, lediglich bis 4% höher ist, als bei Patienten, die eine Antibiotikaprophylaxe erhalten. Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte der Studie die PCa-Detektionsrate, weitere postinterventionelle Komplikationen und Schmerzen während und nach der PB untersucht und im Gruppenvergleich ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign ist eine prospektive, randomisiert kontrollierte, einfach verblindete Interventionsstudie aus dem Bereich der klinischen Forschung.

2.1.1 Patientengruppen

Es erfolgte der konsekutive Einschluss aller Patienten zur transperinealen MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata in Lokalanästhesie (LA) ab November 2020 bis März 2021 am Vivantes Klinikum Am Urban. Nach Zustimmung der Patienten zur Studienteilnahme und nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in die Gruppe mit perioperativer, antibiotischer Prophylaxe und in die Gruppe ohne perioperative, antibiotische Prophylaxe randomisiert. Neben dem Studienstandort Vivantes Klinikum Am Urban erfolgte der Patienteneinschluss im Department of Urology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway. In dieser Arbeit wird die Berliner Subgruppe analysiert. Insgesamt wurden im Studienzeitraum von November 2020 bis Februar 2021 im Vivantes Klinikum Am Urban (Berlin) 319 Fusionsbiopsien durchgeführt. Davon wurden 151 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Ethikvotum der Berliner Ärztekammer liegt vor (Eth-27/20, siehe 10.4).

2.1.2 Primärer Endpunkt

Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse der Patientengruppe ohne perioperative, antibiotische Prophylaxe hinsichtlich der postoperativen Infektionsrate im Vergleich zu der Patientengruppe mit antibiotischer Prophylaxe wurde als primärer Endpunkt definiert.

2.1.3 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden die Prostatakarzinomdetektionsquote und die Komplikationsraten zwischen den Studiengruppen im Vergleich untersucht. Außerdem wurde das subjektive Schmerzempfinden der Patienten während und nach der Biopsie mit der standardisierten, visuellen Schmerzskala analysiert.

2.1.4 Stichprobengröße

Stefanova et al. zeigten in ihrer Studie bei 1.287 perinealen Biopsien in Lokalanästhesie mit einer perioperativen Prophylaxe (Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation) eine postoperative Infektionsrate von ca. 0,3% der Patienten (39). In einer Studie von Wegelin et al. wurden die zwei verschiedenen Biopsiezugänge transrektale PB und perineale PB bezüglich ihrer

Komplikationsraten verglichen. Unter einer antibiotischen Therapie mit Ciprofloxacin für drei Tage ergaben sich für den transrektalen Zugangsweg Infektionsraten von 2,6-6,4% und für den perinealen Zugang von 1,3% (57). Es konnte bereits in einer eigenen Untersuchung gezeigt werden, dass es bei der Durchführung der pFB ohne antibiotische Prophylaxe bei lediglich einem von 144 Patienten (<1%) zu einem postinterventionellen Harnwegsinfekt kam (29). In der Literatur werden postoperative Infektionsraten nach transrektaler PB trotz perioperativer Antibiotika-Prophylaxe von 2-5% beschrieben (58, 59). Aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage wurden postoperative Infektionsraten von 1% in der Patientengruppe mit einer periinterventionellen, antibiotischen Prophylaxe und von <5% in der Patientengruppe ohne eine periinterventionelle, antibiotische Prophylaxe angenommen. Zur Fallzahlplanung wurde von einer Nicht-Unterlegenheitsmarge von $\Delta=4\%$ ausgegangen.

Anhand der oben genannten Parameter und einer Studienpower von 90% bei einem einseitigen Konfidenzintervall von 95% mussten insgesamt 420 Patienten für die Studie randomisiert werden. Bei einer geschätzten Studienabbruchquote von ca. 10% war daher der Einschluss von insgesamt 460 Probanden (230 pro Studiengruppe) geplant. Für die Dauer der Studie waren zwölf Monate vorgesehen.

Die Stichprobengröße der vorliegenden Arbeit umfasst als Subgruppenanalyse 151 Patienten, die von November 2020 bis März 2021 im Klinikum Am Urban eine Fusionsbiopsie erhielten.

2.1.5 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund einer suspekten DRU, einem erhöhtem PSA-Wert, einem suspekten PSA-Wert-Anstieg oder einer suspekten mpMRT die Indikation zu einer Prostatabiopsie gestellt wurde. Vor PB musste bei allen Patienten eine mpMRT der Prostata erfolgt sein.

2.1.6 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

- Patienten mit Symptomen einer Harnwegsinfektion oder Infekt-auffälligem Urin-Status vor der Biopsie
- Patienten mit einem transurethralen Dauerkatheter
- Patienten mit Immunsuppression
- Patienten mit hohem Risiko für infektiöse Endokarditis (60):
 - a.) Patienten mit einer prothetischen Aorten- oder Lungenklappe
 - b.) Patienten mit früherer infektiöser Endokarditis
 - c.) Patienten mit einer thromboembolischen Krankheit in der Vergangenheit

- Patienten mit einer Vorgeschichte von Allergien gegen Cephalosporine
- Patienten, die den Studieneinschluss ablehnen

2.2 Durchführung

2.2.1 Rekrutierung der Probanden

Patienten mit einer Indikation für eine PB wurden präinterventionell durch ambulante Urologen*innen vorgestellt. Die Indikation, Risiken und Konsequenzen der Prostatabiopsie mit und ohne Antibiotika wurden während des Vorgesprächs zur Prostatabiopsie im Vivantes Klinikum Am Urban im Detail besprochen. Die Patienten erhielten eine schriftliche Einverständniserklärung und wurden über den Biopsietermin informiert, welcher ein bis zwei Tage später stattfand. So hatten die Patienten Bedenkzeit, um über die Studienteilnahme zu entscheiden.

Zur Vorbereitung der Prostatabiopsie erfolgte eine Urinuntersuchung. Zeigte diese keine Auffälligkeiten im Sinne eines Harnwegsinfektes und passten die Patientendaten zu den Einschlusskriterien der Studie, wurde eine schriftliche Studieneinwilligung (siehe 10.3) unterschrieben und eine 1:1-Randomisierung zur Einteilung in die Studiengruppen durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte web-basiert mit dem Programm WebCRF3 (Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway). Dieses Programm führte die Blockrandomisierung mit verschiedenen Blockgrößen und zufälliger Reihenfolge der Therapiegruppe für jeden Block durch. Für den Patienten blieb das Randomisierungsergebnis verblindet. Patienten, welche die Randomisierung ablehnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.2 Durchführung der Prostatabiopsie

In Abhängigkeit der Randomisierung erhielten die Patienten der Studiengruppe mit antibiotischer Prophylaxe einfach verblindet unmittelbar präoperativ Cefuroxim (1,5g gelöst in 50ml NaCl) intravenös als antibiotische Prophylaxe. Bei der Patientenkohorte ohne antibiotische Prophylaxe wurde 50ml NaCl als Kurzinfusion appliziert.

Die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie wurde mit einem transperinealen Zugangsweg in Lokalanästhesie durchgeführt. Alle Prostatabiopsien erfolgten an der Urologischen Klinik des Vivantes Klinikum Am Urban mit dem Trinity-Bildfusions- und Trackingsystem (Koelis, Frankreich) durch einen erfahrenen urologischen Oberarzt (Karsten Günzel). Die Prostata-MRT-Sequenzen wurden von einer DVD, welche die Patienten von ambulant mitbrachten, in die Workstation (Koelis Trinity) geladen. Danach wurden die Prostatakontur und die suspekten

Areale der Prostata in Kongruenz zu dem schriftlichen radiologischen Befund auf dem Fusionssystem markiert.

Für die pPB wurde der Patient in Steinschnittlage gebracht. Es erfolgte zunächst eine digital-rektale Untersuchung. Der Patient fixierte während des weiteren Vorgangs mit einer Hand den Penis und das Skrotum nach kranial. Anschließend wurde die Haut des Dammes mit Octenidindihydrochlorid/Phenoxyethanol (Octenisept, Schülke, Deutschland) desinfiziert. Für die LA wurden 20ml Lidocain 0,5% für die perineale Haut und 20ml Lidocain 1% für die tiefe periprostatiche Anästhesie appliziert. Hierfür wurden 20ml Lidocain 0,5% zunächst fächerförmig in die perineale Haut und in das tiefe, subkutane Fettgewebe bogenförmig des ventralen Anus injiziert. Danach wurde eine transrektale, endokavitäre, side-fire Ultraschallsonde (Koelis, Frankreich) mit einer linearen, perinealen Biopsiehilfe (linear grid, Koelis, Frankreich) in den Enddarm eingebracht. Die Ultraschallsonde wurde an einem Sondenhaltearm (Steady pro, Koelis, Frankreich) fixiert. Anschließend wurde beidseitig mit insgesamt 20ml Lidocain 1% die periprostatiche Region, im Bereich des periapikalen Dreiecks und des Musculus levator ani mit einer Spinalnadel 22Gx17,8cm (Becton, Dickinson and Company, USA) infiltriert. Die Nadel wurde unter transrektaler Ultraschall-Kontrolle in die Zielregionen vorgeschoben und das Lokalanästhetikum unter intermittierender Aspirationskontrolle appliziert. Anschließend wurde das Perineum erneut mit Octenidindihydrochlorid/Phenoxyethanol (Octenisept, Schülke, Deutschland) desinfiziert.

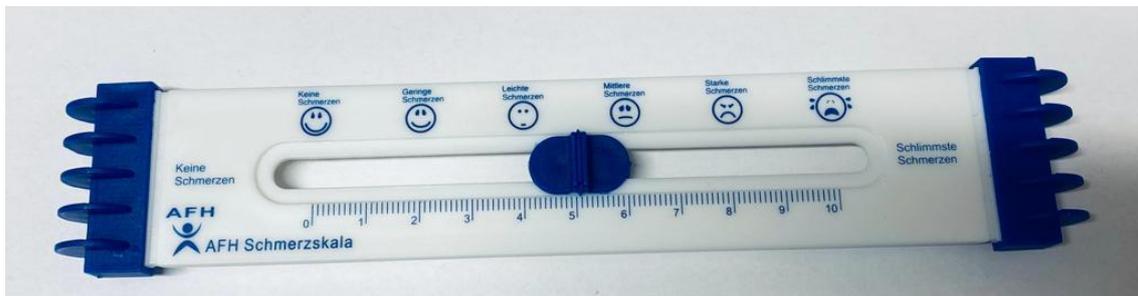
Nun wurde das Volumen der Prostata mit der 3D-Ultraschallsonde erfasst und es erfolgte die Konturierung der Prostata in den transrektalen Ultraschall-Sequenzen am Fusionssystem. Es wurde ein 3D-Modell der Prostata aus der Ultraschall-Sequenz und eins aus der zuvor in der T2-Sequenz der MRT markierten Prostatakontur generiert. Diese beiden 3D-Modelle wurden dann Software-basiert fusioniert. Danach erfolgten initial simulierte und anschließend reale Biopsien zur präzisen Ausrichtung der Biopsiehilfe für die Entnahme von zwei bis vier gezielten Biopsien aus den verdächtigen MRT-Bereichen (PI-RADS 3-5). Dann wurden sechs bis acht systematische Prostatabiopsien unter Aussparung der zuvor gezielt biopsierten Prostataarealen durchgeführt. Bei Patienten mit einer nicht suspekten MRT (PI-RADS 1-2) wurden zehn bis zwölf systematische Prostatabiopsien nach den EAU-Richtlinien entnommen. Die Biopsien erfolgten mit einer Biopsiepistole von Bard mit einer Schnittlänge von 25mm. Durch das Fusionssystem (Koelis, Trinity) erfolgte zur genauen Lokalisierung der entnommenen Biopsien ein „Needle-Tracking“ in einem 3D-Prostatamodell. Dieses wurde anhand der patientenspezifischen Daten gespeichert.

Die Gewebeproben wurden einzeln in Probenbehältern auf Formalin gegeben und zur Abteilung für Pathologie des Klinikums am Urban, Berlin weitergeleitet. Dort wurde eine pathologische

Begutachtung leitliniengerecht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durchgeführt. PCa-Subgruppe, Gleason-Score, ISUP-Zuteilung wurden analysiert.

Die Schmerzen während des Biopsieverfahrens wurden mit Hilfe einer visuellen Schmerzskala (VAS, visuelle Analogskala) von 0 bis 10 registriert (Abb. 1). Abgefragt wurde dabei das Schmerzempfinden bei der Applikation der LA, bei der Biopsie-Entnahme sowie direkt nach Beendigung der Intervention. Ebenso wurden die Schmerzen eine Stunde nach der Biopsie erfragt. Die Patienten wurden postinterventionell am Biopsietag oder am ersten postinterventionellen Tag entlassen.

Abb. 1 Foto der VAS



2.2.3 Nachuntersuchung und Befragung

Alle Patienten wurden zwischen sieben bis zehn Tagen nach der Biopsie zu einem ambulanten Nachsorgetermin einbestellt. Während dieses Besuchs wurden die histologischen Ergebnisse mit den Patienten besprochen. Außerdem wurden Beschwerden innerhalb der ersten sieben Tage nach der Biopsie und das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen erfragt. Alle unerwünschten Ereignisse wie Blutungen, Miktionsbeschwerden und Schmerzen nach der Biopsie wurden dokumentiert sowie jede Antibiotikabehandlung oder Krankenhauseinweisung nach der Prostatabiopsie wurde registriert.

Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Unwohlsein sowie eine anhaltende Dysurie in der Anamnese wurden als Hinweise auf eine Infektion gewertet, woraufhin die weitere Diagnostik eingeleitet wurde. Infektionszeichen im Zeitraum von sieben Tagen nach der Prostatabiopsie werden als postoperative Infektion gewertet. Die Infektionen wurden anhand von klinischen Parametern (Anamnese, klinischer Untersuchungsbefund, Laborwerte, Urinkultur, Blutkultur, SIRS-Kriterien) in untere Harntrakt-Infektion, Epididymitis, Prostatitis, Pyelonephritis und Urosepsis klassifiziert.

Zusätzlich zum ambulanten Nachsorgetermin fand eine telefonische Patientenbefragung innerhalb von drei Wochen nach durchgeführter Intervention statt, um nach dem Nachsorgetermin weitere aufgetretene Komplikationen zu verfolgen.

2.3 Datenerfassung

Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte eine Datenbankabfrage über das krankenhausinterne Patienten-Daten-Management-System ORBIS (Standort Vivantes, Berlin). Dabei wurden die Patientendaten aus den hinterlegten Dokumenten zur aktuellen Anamnese, Labor-, MRT-, OP- und Pathologiebefunden entnommen und pseudonymisiert in einer Studiendatenbank der Abteilung für Urologie gesammelt. Fehlende Daten wurden durch Anamnese und Rücksprache mit den behandelnden Urologen*innen komplettiert. Als Nachbeobachtungszeitraum (Follow Up) wurden 30 Tage gewählt. Die Patienten wurden angehalten, weitere Komplikationen, die nach der telefonischen Patientenbefragung aufgetreten waren, an das Studienzentrum zu melden.

Basischarakteristika:

Patientenalter, Body-Mass-Index, Vorerkrankungen, Medikation, aktueller PSA-Wert, aktueller freier PSA-Wert, Befund der digital-rektalen Untersuchung, Volumen der Prostata, Anzahl der Vorbiopsien

MRT-Befund:

PI-RADS-Score, Anzahl der suspekt beschriebenen Läsionen in der MRT, Lage der MRT-Läsion, größter Durchmesser der MRT-Indexläsion

Biopsiebefunde:

Anzahl der systematischen Biopsien (SB), Anzahl der gezielten Fusionsbiopsien (ZB), PCa-Nachweis in SB, PCa-Nachweis in ZB, Gleason-Score in SB, Gleason-Score in ZB, ISUP-Score in SB, ISUP-Score in ZB, Cancer-Core-Length in SB, Cancer-Core-Length in ZB

(Klinisch signifikante PCa wurden in Anlehnung an die multizentrische PRECISION-Studie als Karzinome der ISUP-Klasse ≥ 2 definiert (61).)

Schmerzerfassung und Komplikationen:

Schmerzskala bei letzter Biopsie, Lidocain Hautcreme erfolgt, Menge des Lokalanästhetikums, perioperative Antibiotikagabe, visuelle Schmerzskala bei Applikation der Lokalanästhesie, Schmerzskala bei Durchführung der Prostatabiopsie, Schmerzskala 1h nach der PB, Beschwerden 1h nach der PB, Beschwerden sieben bis 14 Tage nach der PB

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgt mithilfe des Programms SPSS Statistics Version 24.0 (IBM 1989-2016, Armonk, New York 10504-1722, USA). Die Inzidenzen der postinterventionellen Urosepsis und des postoperativen Harnwegsinfektes als kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Gruppenvergleich dieser kategorialen Variablen erfolgt im gruppensequenziellen Design mithilfe des einseitigen Z-Tests (durch die Z-Standardisierung der Differenz der Inzidenzen) zum Niveau $\alpha=0.025$. Normalverteilte stetige Variablen werden mit dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD), nicht normalverteilte stetige Variablen mit dem Median sowie dem ersten und dritten Quartil angegeben. Basischarakteristika der kategorialen Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten dokumentiert. Zum Vergleich unabhängiger Gruppen stetiger Variablen wird bei Normalverteilung der ungepaarte t-Test ansonsten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für den Vergleich von kategorialen Variablen wird der Chi²-Test genutzt. Die Signifikanzprüfung erfolgt zweiseitig mit einem Fehler erster Art von $\alpha=0.05$.

2.5 Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Durchführung der perinealen Prostatabiopsien in Lokalanästhesie ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren. Es erfolgten bereits ca. 800 pPB ohne standardmäßige antibiotische Therapie am Vivantes Klinikum am Urban mit einer Infektionsrate von unter 1%. Der Verzicht auf eine antibiotische Prophylaxe bei der Durchführung von pPB war aus Sicht der Patientensicherheit akzeptabel.

Für die Patientengruppe mit einer antibiotischen Prophylaxe wurde ein Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim) appliziert. Cefuroxim wird im Klinikum am Urban standardmäßig für urologische operative Eingriffe als perioperative Antibiose eingesetzt. Das Antibiotikum zeigt ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Allergien auf das Antibiotikum wurden vor dem Studieneinschluss erfragt.

2.6 Studienabbruchkriterien

Postoperative septische Komplikationen, die zu einer Wiederaufnahme ins Krankenhaus führten, wurden während des gesamten Studienzeitraums dokumentiert. Anhand von Zwischenanalysen wurde die Nicht-Unterlegenheit der pPB in LA ohne AP bezüglich der Inzidenz der postoperativen Sepsis evaluiert. Hätte die Inzidenz die Nicht-Unterlegenheit im Rahmen der Zwischenanalysen widerlegt, wäre die Studie abgebrochen worden.

2.7 Datenschutz

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert in einer Studiendatenbank gesammelt. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine zufällige Studiennummer. Die Einwilligungserklärungen, die Zuordnungsliste und die Patientendaten wurden getrennt voneinander gespeichert.

Unmittelbar nach Erhebung wurden die Studiendaten in einer Passwort-geschützten (mit Zugriff nur für den Studienarzt*in) Studiendatenbank auf einem abgesicherten Studienserver dokumentiert. Nach Studienende (18 Monate nach Beginn) werden sämtliche personenbezogene Daten gelöscht.

Das Studienprotokoll wurde durch die Datenschutzbeauftragten der Vivantes-Gruppe geprüft und freigegeben. Die anderen Studienzentren berücksichtigen den Datenschutz nach den jeweiligen ortsgebundenen Vorgaben. Ein Datenaustausch mit den anderen Studienzentren erfolgte nur in aggregierter, anonymer Form.

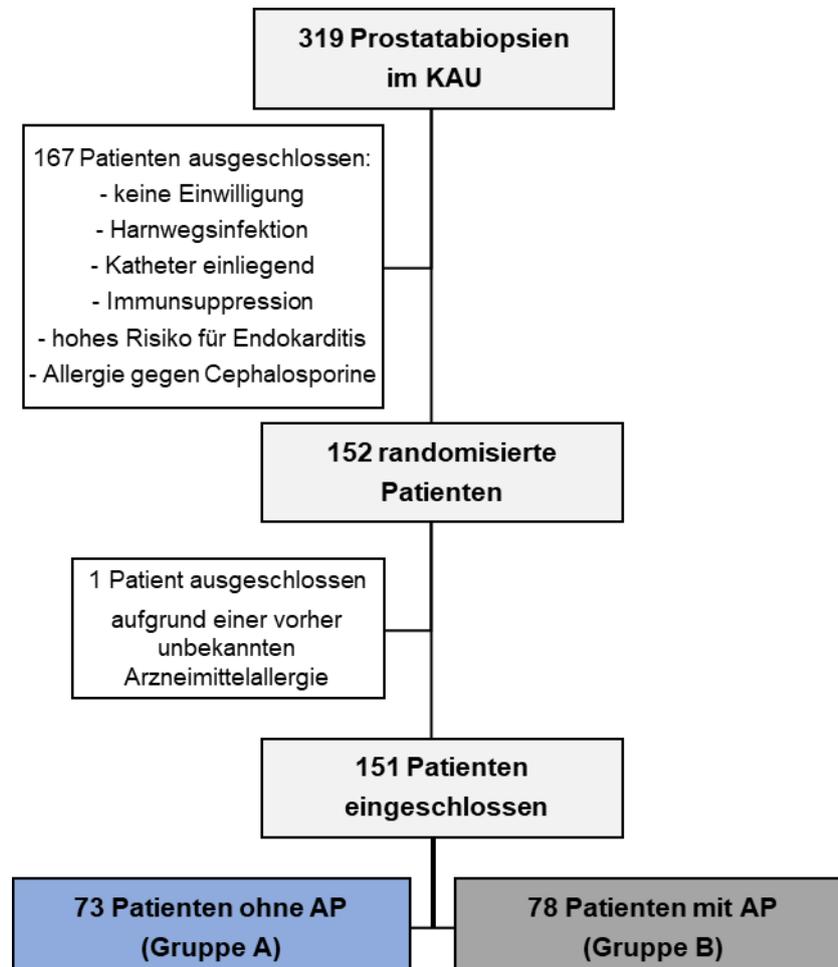
2.8 Ethikvotum

Ein Ethikvotum der Berliner Ärztekammer liegt vor (Eth-27/20, siehe 10.4).

3 Ergebnisse

Während des Beobachtungszeitraums von November 2020 bis Februar 2021 wurden im Klinikum am Urban 319 Prostatabiopsien durchgeführt (Abb. 2). Davon wurden 152 Patienten randomisiert. Die anderen 167 Patienten nahmen an der Studie nicht teil, da sie die Teilnahme ablehnten oder aufgrund folgender Ausschlusskriterien wie Harnwegsinfekte, einliegende Katheter, Immunsuppression, hohes Risiko für eine Endokarditis oder Cephalosporin-Allergien ausgeschlossen wurden. Ein Patient wurde nach der Randomisierung aufgrund einer zuvor unbekanntem Arzneimittelallergie ausgeschlossen. So wurden 151 Patienten (47,3%) in die Studie eingeschlossen. Entsprechend der Randomisierung erhielten 73 Patienten (48,3%) keine antibiotische Prophylaxe periinterventionell (Gruppe A) und 78 Patienten (51,7%) erhielten eine antibiotische Prophylaxe (Gruppe B). Die Antwortquote der Befragung betrug 100%.

Abb. 2 Studienaufbau



3.1 Basischarakteristika

Das mediane Patientenalter betrug in Gruppe A 66 Jahre (IQA 62-73) und in Gruppe B 70 Jahre (IQA 63-75). Die Stichprobenverteilung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im medianen Alter ($p=0,029$).

Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Median in Gruppe A 27kg/m^2 (IQA $25\text{-}29\text{kg/m}^2$) und in Gruppe B 26kg/m^2 (IQA $25\text{-}29\text{kg/m}^2$) ($p=0,821$).

Eine arterielle Hypertonie war mit 45,2% der Patienten aus Gruppe A und 52,6% der Patienten aus Gruppe B die häufigste Vorerkrankung ($p=0,417$).

Thrombozytenaggregationshemmer nahmen 13,7% der Patienten aus Gruppe A und 20,5% der Patienten aus Gruppe B ein ($p=0,289$). Eine orale Antikoagulation wurde bei 6,8% der Patienten in Gruppe A und 10,3% der Patienten in Gruppe B eingenommen ($p=0,566$).

Der initiale PSA-Wert vor der Biopsie betrug im Median $6,93\text{ng/ml}$ (IQA $4,96\text{-}9,61\text{ng/ml}$) in Gruppe A, während er in Gruppe B $7,65\text{ng/ml}$ (IQA $5,14\text{-}10,63\text{ng/ml}$) betrug ($p=0,639$). Der fPSA/PSA-Quotient ergab 0,13 (IQA $0,10\text{-}0,18$) in Gruppe A bzw. 0,14 (IQA $0,10\text{-}0,20$) in Gruppe B ($p=0,574$). Eine mediane PSA-Dichte von $0,16\text{ng/ml/cm}^3$ (IQA $0,11\text{-}0,23\text{ng/ml/cm}^3$) in Gruppe A und von $0,15\text{ng/ml/cm}^3$ (IQA $0,09\text{-}0,24\text{ng/ml/cm}^3$) in Gruppe B wurde ermittelt ($p=0,689$).

Das Prostatavolumen betrug in Gruppe A 40ml (IQA $30\text{-}65\text{ml}$) und in Gruppe B 48ml (IQA $35\text{-}63\text{ml}$) ($p=0,227$).

Die DRU war bei 23,3% der Patienten der Gruppe A und 29,2% der Patienten der Gruppe B suspekt ($p=0,557$).

Die Verteilungen von PI-RADS 2, 3, 4, 5 in der mpMRT waren 6,8%, 24%, 47,9% und 20,5% in Gruppe A und 9,0%, 20,5%, 43,6% und 26,9% in Gruppe B ($p=0,767$, $p=0,565$, $p=0,626$, $p=0,445$).

Pro Patient wurden im Median in beiden Gruppen vier Zielbiopsien (IQA 3-5; $p=0,484$) und sechs systematische Biopsien (IQA 5-7; $p=0,490$) entnommen.

Zur Erstbiopsie stellten sich 69,9% der Patienten aus Gruppe A und 59,0% der Patienten aus Gruppe B vor ($p=0,178$). 20,5% der Patienten aus Gruppe A und 33,3% der Patienten aus Gruppe B erhielten die Zweitbiopsie ($p=0,099$). Bei 9,6% der Gruppe A und 7,7% der Gruppe B wurden zuvor bereits zwei oder mehr als zwei Vorbiopsien durchgeführt ($p=0,775$). Unter aktiver Überwachung befanden sich 5,5% der Patienten in Gruppe A und 16,7% der Patienten in Gruppe

B, die sich zur wiederholten Biopsie vorstellten. In Gruppe B waren signifikant mehr Patienten unter Aktiver Überwachung ($p=0,039$).

Die Basischarakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3 Basischarakteristika

	Gruppe A n = 73	Gruppe B n = 78	p-Wert
Alter (Jahre) <i>Median (IQA)</i>	66 (62-73)	70 (63-75)	0,029*
BMI (kg/m²) <i>Median (IQA)</i>	27 (25-29)	26 (25-29)	0,821
<u>Vorerkrankungen (VE)</u>			
<i>absolute (relative) Häufigkeit</i>			
Diabetes mellitus	5 (6,8%)	8 (10,3%)	0,566
Art. Hypertonie	33 (45,2%)	41 (52,6%)	0,417
KHK	3 (4,1%)	9 (11,5%)	0,132
pAVK	1 (1,4%)	0 (0%)	0,483
VHF	2 (2,7%)	7 (9,0%)	0,169
Hämatologische VE	1 (1,4%)	0 (0%)	0,483
Neurologische VE	4 (5,5%)	4 (5,1%)	1
Onkologische VE	10 (13,7%)	5 (6,4%)	0,176
<u>Blutverdünnende Medikation</u>			
<i>absolute (relative) Häufigkeit</i>			
Thrombozytenaggregationshemmer	10 (13,7%)	16 (20,5%)	0,289
Orale Antikoagulation	5 (6,8%)	8 (10,3%)	0,566
Initialer PSA (ng/ml) <i>Median (IQA)</i>	6,93 (4,96-9,61)	7,65 (5,14-10,63)	0,639
fPSA/PSA-Quotient <i>Median (IQA)</i>	0,13 (0,10-0,18)	0,14 (0,10-0,20)	0,574
PSA-Dichte (ng/ml/cm³) <i>Median (IQA)</i>	0,16 (0,11-0,23)	0,15 (0,09-0,24)	0,689
Prostatavolumen (ml) <i>Median (IQA)</i>	40 (30-65)	48 (35-63)	0,227
DRU auffällig <i>absolute (relative) Häufigkeit</i>	17 (23,3%)	15 (19,2%)	0,557
<u>PI-RADS-Score</u>			
<i>absolute (relative) Häufigkeit</i>			
2	5 (6,8%)	7 (9,0%)	0,767
3	18 (24,7%)	16 (20,5%)	0,565
4	35 (47,9%)	35 (43,6%)	0,626
5	15 (20,5%)	21 (26,9%)	0,445
<u>Anzahl der Biopsien pro Patient</u>			
<i>Median (IQA)</i>			
Anzahl der ZB pro Patient	4 (3-5)	4 (3-5)	0,484
Anzahl der SB pro Patient	6 (5-7)	6 (5-7)	0,490
Erstbiopsie <i>absolute (relative) Häufigkeit</i>	51 (69,9%)	46 (59,0%)	0,178
Zweitbiopsie	15 (20,5%)	26 (33,3%)	0,099
≥ 2 Vorbiopsien	7 (9,6%)	6 (7,7%)	0,775
Aktive Überwachung	4 (5,5%)	13 (16,7%)	0,039*

*statistisch signifikant

3.2 Infektionsrate

In beiden Studiengruppen zeigte sich postinterventionell innerhalb von sieben Tagen keine Infektion. In Gruppe B wurde innerhalb von 14 Tagen nach der PB bei einem Patienten eine COVID-Pneumonie aufgrund einer SARS-CoV2-Infektion nachgewiesen, welche nicht mit der PB assoziiert war.

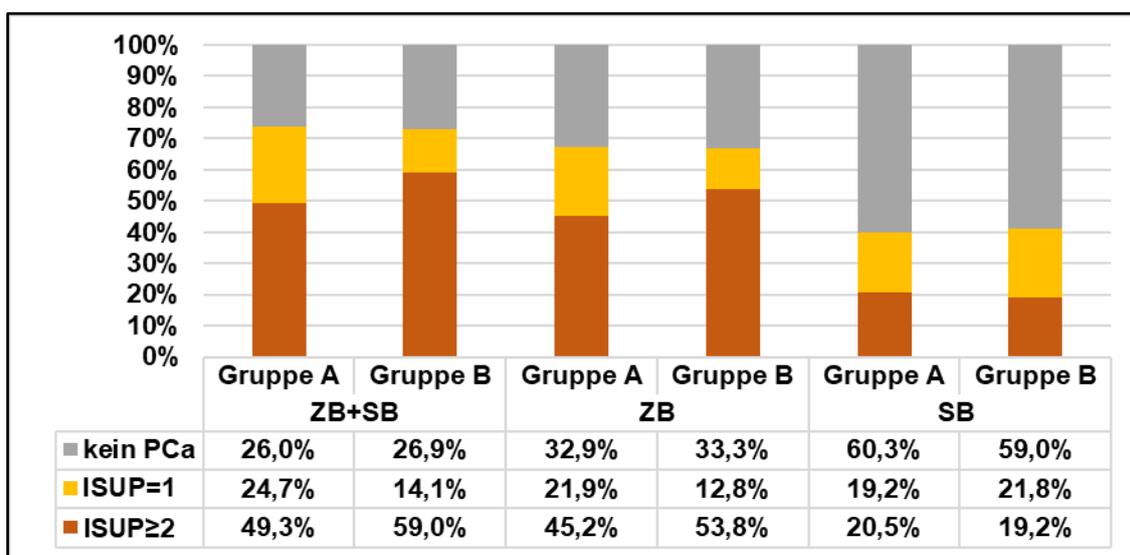
3.3 Prostatakarzinom-Detektionsrate

Die Detektionsrate durch die Kombination aus ZB+SB für klinisch signifikante PCa ISUP \geq 2 betrug in Gruppe A 49,3% und in Gruppe B 59,0% (Abb. 3). Durch die Kombination aus ZB+SB wurden klinisch nicht signifikante PCa (ISUP=1) in Gruppe A in 24,7% der Fälle und in Gruppe B in 14,1% der Fälle nachgewiesen. Kein PCa wurde durch ZB+SB in Gruppe A in 26,0% und in Gruppe B in 26,9% der Fälle nachgewiesen. In der Häufigkeitsverteilung der ISUP-Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die ZB wiesen in Gruppe A in 45,2% und in Gruppe B in 53,8% csPCa nach. Durch ZB wurden ISUP=1 PCa in Gruppe A in 21,9% und in Gruppe B in 12,8% der Fälle nachgewiesen. In 32,9% der Fälle in Gruppe A und in 33,3% der Fälle in Gruppe B wiesen die ZB kein PCa nach.

Die Detektionsrate der SB betrug für csPCa 20,5% in Gruppe A und 19,2% in Gruppe B. Für ISUP=1 PCa betrug sie 19,2% in Gruppe A und 21,8% in Gruppe B. 60,3% SB waren in Gruppe A ohne PCa Nachweis und 59,0% in Gruppe B.

Abb. 3 PCa-Detektionsrate in ZB+SB, ZB, SB für ISUP \geq 2, ISUP=1 und kein PCa



In Gruppe A wurde in fünf Fällen (6,8%) ein PCa in SB detektiert, während die ZB negativ war (Tab. 4). Davon waren zwei ISUP=1 PCa (2,7%) und drei csPCa (4,1%). Bei PCa Nachweis durch die ZB erhielt kein Patient ein Upgrading durch die SB.

In Gruppe B wurde ebenfalls in fünf Fällen (6,4%) ein PCa durch die SB entdeckt, während die ZB kein PCa zeigten (Tab. 5). Wie in Gruppe A hatten zwei Patienten davon ein PCa ISUP=1 (2,6%) und drei Patienten csPCa (3,8%). Ein Upgrading durch SB bei PCa Nachweis in den ZB wurde auch in Gruppe B nicht gefunden.

Tab. 4 Vergleich der ISUP-Verteilung in ZB und SB der Gruppe A

Gruppe A	SB No PCa	SB ISUP 1	SB ISUP 2	SB ISUP 3	SB ISUP 4	SB ISUP 5
ZB No PCa	19	2	2	1	0	0
ZB ISUP 1	7	9	0	0	0	0
ZB ISUP 2	8	2	1	0	0	0
ZB ISUP 3	4	1	3	5	0	0
ZB ISUP 4	5	0	1	0	1	0
ZB ISUP 5	1	0	0	0	0	1

Upgrading durch SB

Upgrading durch ZB

Tab. 5 Vergleich der ISUP-Verteilung in ZB und SB der Gruppe B

Gruppe B	SB No PCa	SB ISUP 1	SB ISUP 2	SB ISUP 3	SB ISUP 4	SB ISUP 5
ZB No PCa	21	2	0	1	2	0
ZB ISUP 1	5	4	1	0	0	0
ZB ISUP 2	5	5	5	0	0	0
ZB ISUP 3	6	3	1	0	0	1
ZB ISUP 4	9	2	0	1	1	0
ZB ISUP 5	0	1	1	0	1	0

Upgrading durch SB

Upgrading durch ZB

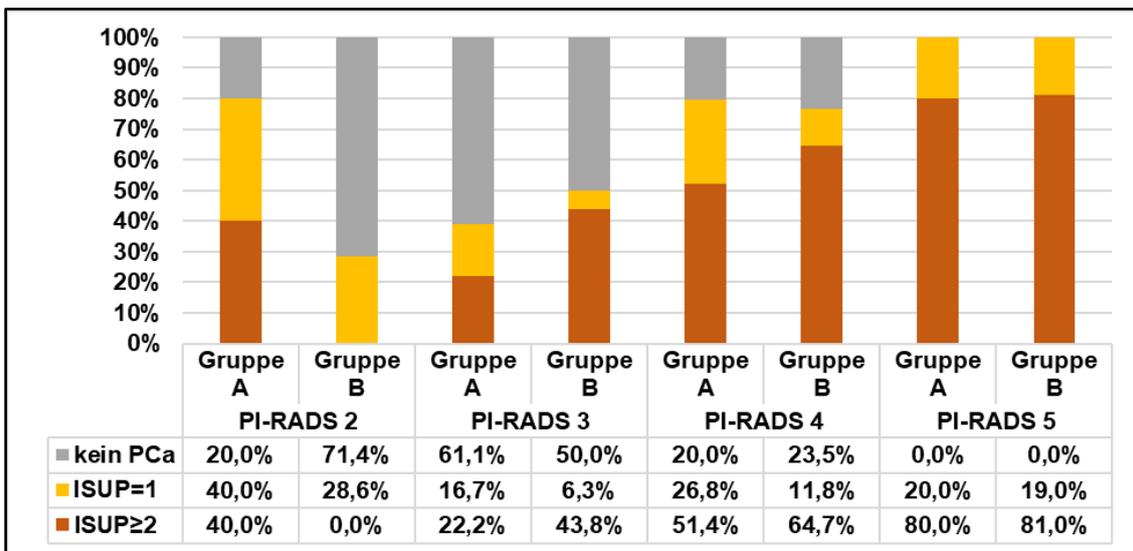
3.3.1 PCa-Detektionsrate in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores

Die Detektionsrate (ZB+SB) für csPCa (ISUP \geq 2) betrug in Gruppe A bei PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 40%, 22,2%, 51,4% und 80%. In Gruppe B wurde für csPCa eine Detektionsrate (ZB+SB) für PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 von 0,0%, 43,8%, 64,7% und 81,0% ermittelt (Abb. 4).

Für klinisch nicht signifikante PCa (ISUP=1) betrug die PCa-Detektionsrate (ZB+SB) in Gruppe A für PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 40,0%, 16,7%, 26,8% und 20,0%. In Gruppe B betrug sie für PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 28,6%, 6,3%, 11,8% und 19,0%.

Im Gruppenvergleich bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abb. 4 PCa-Detektionsrate (ZB+SB) in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores



Die PCa-Detektionsrate der ZB für alle PCa (ISUP 1-5 zusammen) bei PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Läsionen betrug in Gruppe A 40,0%, 22,2%, 80,0% und 100%. In Gruppe B betrug sie 28,6%, 31,3%, 70,6% und 100% (Tab. 6).

Die Detektionsrate der SB für alle PCa in Gruppe A betrug 40,0%, 33,3%, 42,9% und 40,0% für PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Läsionen. In Gruppe B betrug sie 28,6%, 37,5%, 35,3% und 66,7%.

Auch hierbei bestand im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied.

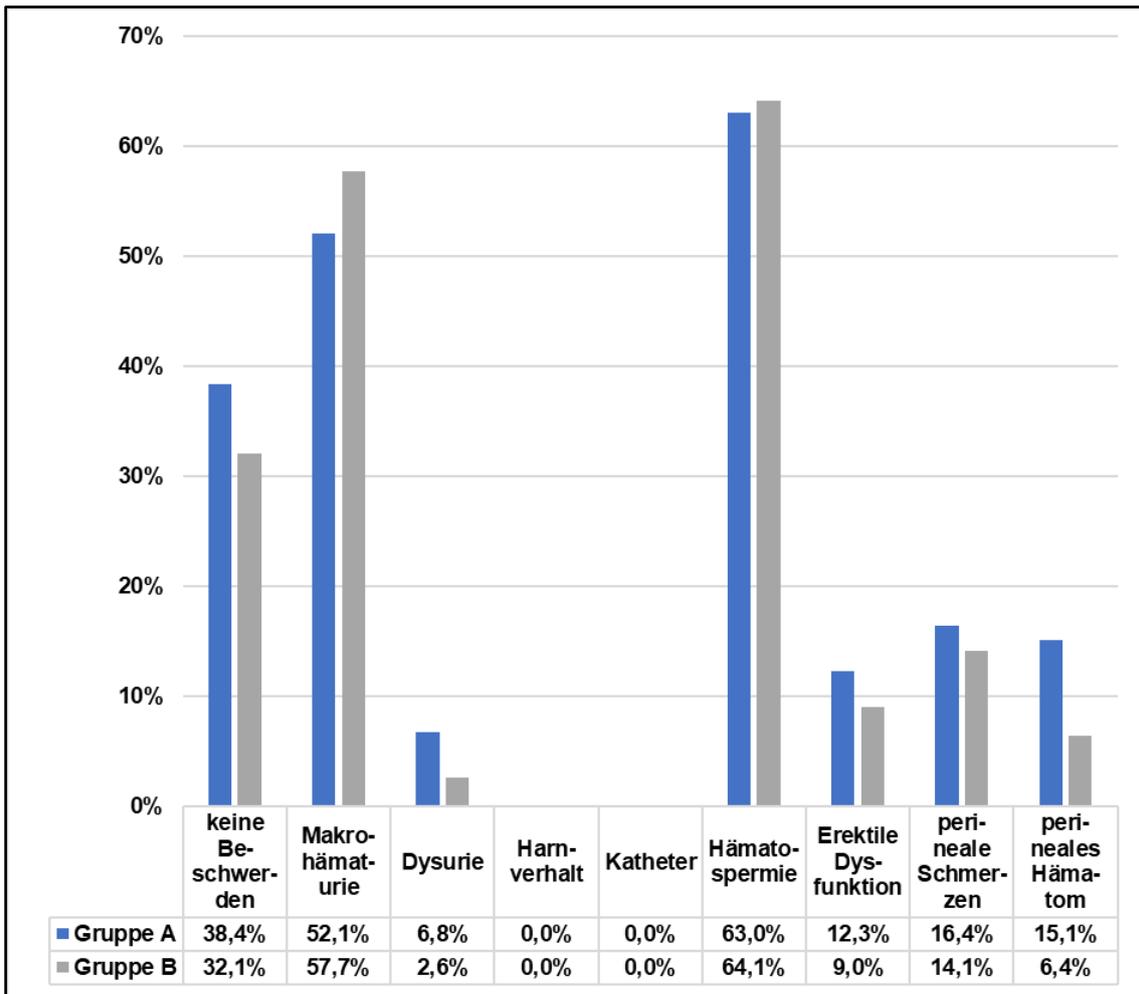
Tab. 6 PCa-Detektionsrate in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores für ZB+SB, ZB und SB

Detektionsrate in Abhängigkeit von PI-RADS <i>absolute (relative) Häufigkeit</i>	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
PI-RADS 2			
- ZB	2 (40,0%)	2 (28,6 %)	1
- SB	2 (40,0%)	2 (28,6 %)	1
PI-RADS 3			
- ZB	4 (22,2%)	5 (31,3%)	0,703
- SB	6 (33,3%)	6 (37,5%)	1
PI-RADS 4			
- ZB	28 (80,0%)	24 (70,6%)	0,413
- SB	15 (42,9%)	12 (35,3%)	0,624
PI-RADS 5			
- ZB	15 (100%)	21 (100%)	1
- SB	6 (40,0%)	14 (66,7%)	0,175

3.4 Darstellung weiterer Komplikationen

Die Klassifizierung „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ des National Cancer Instituts ermöglicht unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen entsprechend ihres Schweregrades und der weiteren Behandlungsnotwendigkeit in Grad 1-5 einzuteilen. In der vorliegenden Studie kam es ausschließlich zu Komplikationen Grad 1, welche mild und selbstlimitierend waren und keiner weiteren medizinischen Behandlung bedurften (62). 38,4% der Patienten aus Gruppe A und 32,1% der Patienten aus Gruppe B hatten keine Beschwerden nach der PB ($p=0,496$) (Abb. 5). Bei 52,1% der Patienten in Gruppe A und 57,7% in Gruppe B trat eine Makrohämaturie auf ($p=0,516$). Eine Krankenhausaufnahme mit weiterer Therapie war dabei in keinem Fall notwendig. Es handelte sich um milde, selbstlimitierende Symptome. Von einer Dysurie berichteten 6,8% der Patienten aus Gruppe A und 2,6% der Patienten aus Gruppe B ($p=0,264$). Zu einem Harnverhalt mit konsekutiver, transurethraler Dauerkatheter-Einlage kam es bei keinem Patienten. 63% der Patienten aus Gruppe A und 64,1% der Patienten aus Gruppe B berichteten von einer Hämatospermie im Anschluss an die PB, welche nach zwei bis drei Wochen regredient war ($p=1,0$). Eine erektile Dysfunktion trat bei 12,3% der Patienten in Gruppe A und 9,0% der Gruppe B auf ($p=0,600$). Von perinealen Schmerzen berichteten 16,4% der Patienten in Gruppe A und 14,1% in Gruppe B ($p=0,821$), während 15,1% der Patienten aus Gruppe A und 6,4% aus Gruppe B ein perineales Hämatom bemerkten ($p=0,113$).

Abb. 5 Häufigkeiten der Komplikationen



3.5 Schmerzempfinden

Mit Hilfe der visuellen Analogskala wurde das Schmerzempfinden während und nach der PB erfasst. Der Schmerz bei der LA wurde im Median sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B mit 2 Punkten (IQA 2-4 in Gruppe A; IQA 1-3 in Gruppe B) angegeben ($p=0,207$) (Tab. 7). Ebenso wurde der Schmerz während der Biopsie in beiden Gruppen im Median mit 2 Punkten (IQA 1-2 in Gruppe A; IQA 1-3 in Gruppe B) bewertet ($p=0,755$). Eine Stunde postoperativ bewerteten die Patienten beider Gruppen im Median den Schmerz mit 0 Punkten. Hierbei ergab sich jedoch ein signifikant erhöhtes Schmerzniveau in Gruppe A ($p=0,035$). Fünf Patienten aus Gruppe A (6,8%) und zwei Patienten aus Gruppe B (2,6%) gaben an nach der PB Schmerzmittel wie Novalgin, Ibuprofen oder Paracetamol eingenommen zu haben.

30,1% der Patienten aus Gruppe A und 41,0% der Patienten aus Gruppe B hatten bereits eine Vorbiopsie erhalten (Tab. 3). Da einige dieser Vorbiopsien in Vollnarkose oder Sedoanalgesie durchgeführt worden waren, konnten nicht von allen dieser Patienten Angaben zu Schmerzen bei der Vorbiopsie gemacht werden. Die Antwortquote aus Gruppe A betrug 68,2% und aus Gruppe B 75,0%. Die Schmerzen bei einer Vorbiopsie wurden von den Patienten aus Gruppe A im Median mit 4 Punkten (IQA 2-6) angegeben und von den Patienten der Gruppe B mit 3 Punkten (IQA 1-5) angegeben ($p=0,191$) (Tab. 7).

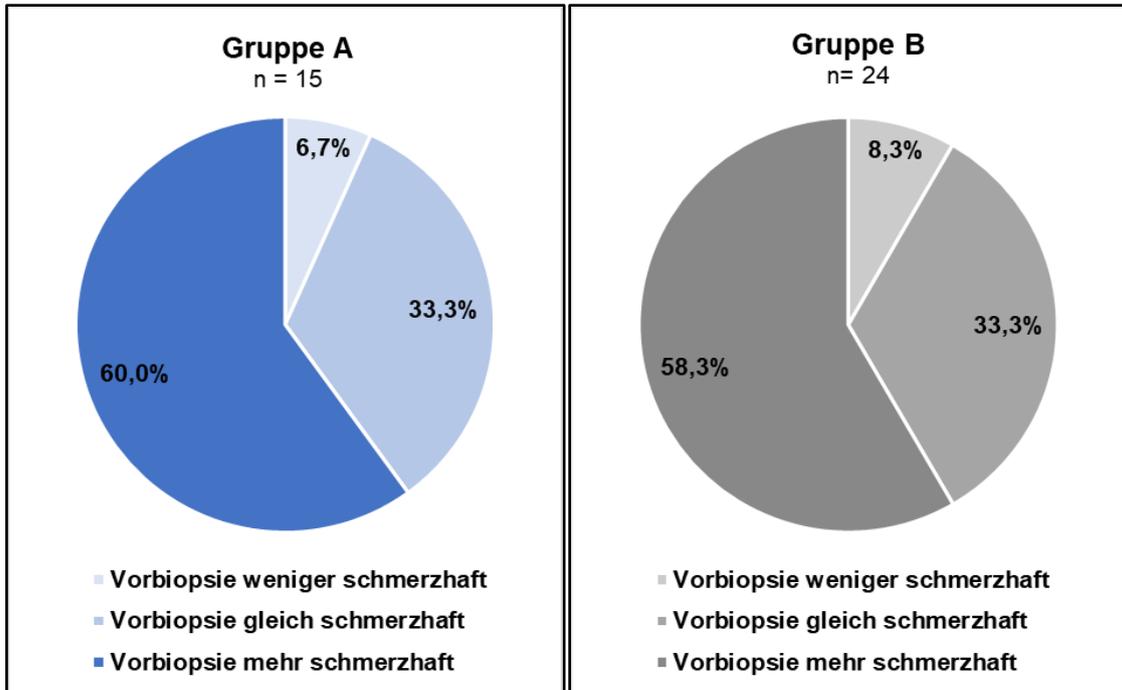
Tab. 7 Schmerzempfinden anhand der NRS

Punkte nach NRS	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Schmerzen bei LA <i>Median (IQA)</i>	2 (2-4)	2 (1-3)	0,207
Schmerzen bei Biopsie <i>Median (IQA)</i>	2 (1-2)	2 (1-3)	0,755
Schmerzen 1h nach Biopsie <i>Median (IQA)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,035*
Schmerzen bei Vorbiopsie <i>Median (IQA)</i>	4 (2-6)	3 (1-5)	0,191

*statistisch signifikant

Von diesen Patienten, die sich zur Rebiopsie vorstellten, berichteten 6,7% aus Gruppe A und 8,3% aus Gruppe B, dass die Vorbiopsie weniger schmerzhaft gewesen sei ($p=1,0$) (Abb. 6). 33,3% aus beiden Gruppen gaben an, dass sie die Vorbiopsie als gleich schmerzhaft empfunden haben ($p=1,0$) und 60% der Patienten der Gruppe A und 58,3% der Gruppe B beschrieben die Vorbiopsie als schmerzhafter ($p=1,0$).

Abb. 6 Schmerzempfinden bei der Vorbiopsie im Vergleich zur jetzigen Biopsie



4 Diskussion

Mit dieser Studie wurde erstmals eine prospektive, randomisiert kontrollierte Untersuchung der Infektionsrate nach perinealer Prostatabiopsie mit und ohne Anwendung einer antibiotischen Prophylaxe durchgeführt. Vor dem Hintergrund von steigenden Antibiotika-Resistenzen und der Folgerung die Gabe von Antibiotika im prophylaktischen Einsatz zu reduzieren, liefert diese Studie klinisch wichtige Ergebnisse.

4.1 Basischarakteristika

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten 1:1 im Block randomisiert, um eine gleiche Verteilung der Patienteneigenschaften auf Gruppe A und B zu erhalten. Trotz 1:1 Blockrandomisierung zeigte sich für das Patientenalter eine ungleiche Verteilung zwischen Gruppe A und B. Die Patienten in Gruppe B waren statistisch signifikant älter als in Gruppe A (70 vs. 66 Jahre, $p=0,029$), wobei die Abweichung des Medians 4 Jahre betrug. In der „Global Prevalence Study of Infections in Urology“ (GPIU), einer multinationalen und multizentrischen europäischen Studie mit 702 eingeschlossenen Patienten, betrug das mediane Patientenalter 66,5 Jahre, ähnlich den Patienten aus Gruppe A, während es in einer Studie von Baba et al., die sich retrospektiv mit der AP bei pPB befassten, 70 Jahre betrug, ähnlich den Patienten aus Gruppe B (37, 59). Die in dieser Studie ermittelten medianen Patientenalter fallen beide trotz des Unterschiedes in einen für PCa-Patienten typischen Bereich. Zu diesem Unterschied kam es aufgrund der kleinen Patientenkohorte der Subgruppenanalyse. Nach Zusammenführung der Patientenpopulationen (Oslo und Berlin) zeigte sich dieser Unterschied in der Gesamtkohorte nicht mehr (5).

In einer Studie von Carignan et al. zu steigenden Infektionsraten nach PB waren die Patienten im Median 66 Jahre alt, wie in der GPIU-Studie und die Patienten der Gruppe A aus der vorliegenden Studie (42). Carignan et al. untersuchten verschiedene Eigenschaften als Prädiktoren für eine postinterventionelle Infektion und stellten heraus, dass das Patientenalter kein Prädiktor für eine Infektion ist. Hingegen Anastasiadis et al. ermittelten ein höheres Patientenalter als Prädiktor für postinterventionelle Komplikationen, worunter auch Infektionen fielen (63). Hier ist jedoch anzumerken, dass sie „höheres Alter“ als ≥ 85 Jahre definierten und dieses Alter im Vergleich zu „niedrigerem Patientenalter“ mit ≤ 55 Jahre untersuchten. Diese Patientengruppen deckten sich damit nicht mit den Patientengruppen der hier vorliegenden Studie. Da in beiden Patientengruppen der vorliegenden Studie trotz Differenz im medianen Patientenalter keine Infektionen auftraten, scheint sich das Patientenalter nicht auf die Infektionsrate ausgewirkt zu haben.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B fiel ebenfalls in der Häufigkeit der Aktiven Überwachung auf. Aus Gruppe B befanden sich mehr Patienten unter Aktiver Überwachung. Ehdai et al. stellten in ihren Untersuchungen ein erhöhtes Infektionsrisiko bei wiederholten Biopsien aufgrund einer Aktiven Überwachung heraus (64). Da in der vorliegenden Untersuchung trotz eines größeren Anteils von Patienten unter Aktiver Überwachung in Gruppe B wie auch in Gruppe A keine Infektionen aufgetreten sind, rückt hier dieser Einflussfaktor in den Hintergrund. Außerdem war in der Verteilung der Patienten, die sich zur Zweitbiopsie und wiederholten Biopsie vorstellten, zwischen Gruppe A und B kein Unterschied. Die Subgruppenanalyse mit im Vergleich kleiner Studienkohorte ist auch hier der Grund für die ungleiche Verteilung der Patienten unter Aktiver Überwachung auf Gruppe A und B.

Darüber hinaus wurden zwischen Gruppe A und B keine Unterschiede in der Verteilung der Basischarakteristika ermittelt. Der initiale PSA-Wert mit einem Mittelwert von 6,93ng/ml in Gruppe A und 7,65ng/ml in Gruppe B zeigte sich als karzinomverdächtig. In einer Untersuchung von Catalona et al. an 6630 Männern wurde ein PSA-Wert von 4ng/ml als Grenzwert herausgestellt (65). PSA-Werte >4ng/ml gelten als karzinomverdächtig. Die initialen PSA-Werte deckten sich mit den Untersuchungen von Wagenlehner et al. und Baba et al. (37, 59). Auch der fPSA/PSA-Quotient zeigte sich in Gruppe A mit 0,13 und in Gruppe B mit 0,14 als karzinomverdächtig. Ein fPSA/PSA-Quotient <0,25 gilt als verdächtig für ein PCa (66). Diese Werte deckten sich mit den Werten von Patin et al. (67). Sie ermittelten in ihren Untersuchungen zum fPSA bei 217 Männern einen fPSA/PSA-Quotienten von 0,12. Die PSA-Dichte in Gruppe A und Gruppe B lag mit 0,16ng/ml/cm³ und 0,15ng/ml/cm³ im Median leicht über dem Grenzwert (Grenzwert 0,15ng/ml/cm³ (68)) und war damit ebenfalls karzinomverdächtig. In einer Untersuchung von Nordström et al. zur PSA-Dichte bei 5291 Männern wurde eine mediane PSA-Dichte von 0.10ng/ml² ermittelt (69), welche nach Untersuchungen von Stephan et al. in Abhängigkeit des PSA-Werts im Bereich von 4-10ng/ml ebenfalls als malignomsuspekt gilt (70). Weitere Basischarakteristika wie Prostatavolumen, Patienten unter Antikoagulation, PI-RADS-Verteilung und Anzahl der Biopsien deckten sich mit den Werten der vergleichenden Literatur (37, 57, 59).

4.2 Infektionen

Diese Studie füllt eine Lücke in der Bewertung der AP bei pPB, da sie nach unserem aktuellen Wissensstand eine der ersten prospektiven, randomisiert kontrollierten Untersuchungen von pPB ohne AP darstellt. Es liegen Daten von insgesamt 151 Patienten vor, von denen 78 Patienten eine pPB ohne AP durchliefen und 73 Patienten in der Kontrollgruppe eine AP mit Cefuroxim erhielten. Dabei traten nach pPB ohne AP keine Infektion auf. Die pPB zeigte keine Unterlegenheit bezüglich der Infektionsrate gegenüber der pPB mit AP. Vor dem Hintergrund

von steigenden Antibiotika-Resistenzen sollte daher die Anwendung einer AP bei pPB überdacht werden (4). In der gesamten Studienkohorte der NORRAP-Studie wurde ebenfalls weder bei den Patienten ohne AP noch bei den Patienten mit AP eine hospitalisierende Infektion verzeichnet. Bei 0,36% der Patienten mit AP trat eine Infektion auf, die ambulant behandelt werden konnte, während bei 1,09% der Patienten ohne AP eine ambulant behandelbare Infektion auftrat (5).

Die pPB ohne AP zeigte keine Unterlegenheit in der postoperativen Infektionsrate im Vergleich zur PB mit AP. Die Primärhypothese besagte, dass die Rate der infektiösen Komplikationen bei Patienten, bei denen eine pPB ohne AP durchgeführt wurde, lediglich bis 4% höher war als bei Patienten, die eine AP erhalten haben. Diese Hypothese wurde durch die vorliegenden Studienergebnisse belegt. Die Grenze der Unterlegenheit wurde basierend auf den bekannten Infektionsraten bei transrektalen PB auf 4% gesetzt. Die transrektale PB ist immer noch die am häufigsten durchgeführte Methode. Die Patienten in eine Gruppe mit pPB ohne AB und eine Gruppe mit tPB zu randomisieren, erschien aufgrund der höheren Infektionsraten bei tPB jedoch als unethisch.

Es ist bereits bekannt, dass die Infektionsrate bei pPB geringer ist als bei tPB (2). In der Literatur wird die Infektionsrate nach tPB mit folgender Hospitalisierung mit 0,0-6,3% angegeben (31). Die Sepsisrate nach tPB betrug 2,8% in einer Analyse von Bruyère et al., in welcher multizentrisch 2718 Patienten eingeschlossen wurden (71). Diese lag trotz einer AP mit Fluorchinolonen höher als die hier nachgewiesene Infektionsrate, wie es bei dem Vergleich der Infektionsrate von tPB und pPB zu erwartet ist.

Nach pPB wurden in der vergleichenden Literatur Infektionsraten von 0,0-1,0% nachgewiesen (2, 37, 39, 56, 72). Grummet et al. ermittelten in einer Literaturrecherche mit 6609 Patienten aus 16 Studien eine Sepsisrate nach pPB von 0,1%, während in ihrer eigenen Untersuchung mit 245 pPB, wie in der vorliegenden Studie, keine Infektion verzeichnet wurde, die eine Wiedervorstellung im Krankenhaus erforderlich machte (2). Kleine Unterschiede in den Raten sind möglicherweise auf unterschiedliche Studiengrößen und unterschiedliche Antibiotika-Anwendungen zurückzuführen. In einer Untersuchung von Stefanova et al. betrug die Infektionsrate nach 1286 pPB 0,3%, wobei eine AP mit Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation angewendet wurde (39). Baba et al. ermittelten eine Infektionsrate von 0,82% unter AP mit Cefazolin (37). Die hier ermittelte Infektionsrate ohne AP (0,0%) war nicht höher als die genannten Infektionsraten mit AP.

Aus retrospektiven Untersuchungen von pPB ohne AP sind Infektionsraten von 1,0% und 0,6% bekannt (40, 56). Hier deutete sich bereits an, dass die Infektionsrate durch den Verzicht einer AP nicht anstieg. In der vorliegenden Studie wurde eine prospektive Fall-Kontroll-Studie angefertigt, die dieses bestätigte. Es zeigte sich, dass eine AP keinen zusätzlichen Gewinn bringt. Die

Infektionsrate bei pPB wurde durch eine AP nicht weiter verringert. Vor dem Hintergrund von steigenden Keimresistenzen sollte deshalb auf eine standardmäßige AP bei pPB verzichtet werden. In besonderen Fällen, beispielsweise bei vorliegenden Risikofaktoren für eine postinterventionelle Infektion, wie eine Prostatitis in der Vorgeschichte, sollte die Anwendung einer AP jedoch in Erwägung gezogen werden (71). In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit Risikofaktoren für eine postinterventionelle Infektion wie einem Infekt-auffälligen Urinstatus, einem einliegenden transurethralen Blasenkatheter, einer Immunsuppression sowie einem erhöhten Endokarditis-Risiko ausgeschlossen. Daher kann anhand dieser Studie eine Aussage über die Sicherheit der pPB ohne AP nur für Patienten ohne Risikofaktoren für eine postinterventionelle Infektion getroffen werden. Ob eine AP im Rahmen von pPB für das Patientenkollektiv mit vorliegenden Risikofaktoren eine Reduktion der Infektionshäufigkeit bewirkt, sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Die Ergebnisse wurden durch eine Befragung im Rahmen eines Sprechstundentermins und durch eine zweite, telefonische Befragung erfasst. Dadurch konnte eine hervorragende Antwortquote von 100% erzielt werden. Durch eine hochwertige ärztliche Aufklärung und eine enge Patientenbindung zu den beteiligten Ärzten konnte eine sehr gute Patientencompliance erzielt werden, die diese Antwortquote zuließ. In der GPIU-Studie wurden die Ergebnisse ebenfalls auf diese Weise erfasst (59). Dort betrug die Rücklaufquote 74,2%.

In vorherigen Untersuchungen zeigte sich, dass die ersten Infektionszeichen bereits zwei Tage und zuletzt 14 Tage nach der PB auftraten (37). Dieser Zeitraum wurde in der hier vorliegenden Studie abgedeckt. Sieben bis 14 Tage nach der PB erfolgte ein ambulanter Nachsorgetermin und es wurde telefonisch mit den Patienten Kontakt aufgenommen. Während des Follow-Up von insgesamt 30 Tagen wurden die Patienten angehalten sich bei später auftretenden Komplikationen im Studienzentrum des Klinikum Am Urban zu melden.

Als Infektionszeichen wurden, wie in der GPIU-Studie, klinische Symptome gewertet. Die Abfrage von Symptomen, die auf eine Infektion hindeuten, ist als gängiges Verfahren akzeptiert und wird in vielen Studien durch Interviews oder Fragebögen (39, 73–75) angewendet. Bei Symptomen wie Fieber und Allgemeinzustandsverschlechterung sowie einer anhaltenden Dysurie und Pollakisurie bestand der Verdacht auf eine Infektion.

Die Patienten, die von einer Dysurie berichteten, gaben an, dass diese nach wenigen Tagen bereits selbstlimitierte. Deshalb war es nicht notwendig postinterventionellen Urinkulturen anzufertigen. Anders als bei Aron et al., die Ciprofloxacin und Tinidazol in der AP bei tPB vergleichend untersuchten, wurden postinterventionell nicht standardmäßig Urinkulturen angefertigt (47). In deren Untersuchung wurden 24 positive Urinkulturen und drei positive Blutkulturen gesichert, wengleich sich bei 33 von 231 Patienten (Infektionsrate 14,3%) eine infektiöse Komplikation

zeigte. Es kam folglich in mehreren Fällen zu einer Infektion als positive Kulturen nachgewiesen wurden. Die Annahme, dass klinische Symptome die Infektion besser anzeigen als die Abnahme einer Urinkultur, erscheint vor diesem Hintergrund berechtigt. Durch eine AP wird die Rate von Bakteriurie und Bakteriämie reduziert, jedoch ist zur Erkennung von Infektionen neben einer mikrobiologischen Analyse die Abfrage von klinischen Symptomen unerlässlich (76).

Bislang gibt es keine einheitliche Empfehlung darüber, welches Antibiotikum zur Prophylaxe bei PB verwendet werden sollte. Loeb et al. gaben in ihrem Review einen Überblick über einige Studien, die verschiedene antibiotische Regime als erweiterte AP oder gezielte AP testeten, ohne dass sich dabei jedoch eine deutliche Überlegenheit einer Antibiotika-Gruppe herausstellte (31). Zudem hielten sie fest, dass eine Einzelgabe der AP suffizient war, während sich durch eine längere Anwendung der AP >24 Stunden kein Vorteil herausstellte (31). Bis März 2019 wurde am häufigsten Ciprofloxacin als AP verwendet (31). Da seit diesem Zeitpunkt Ciprofloxacin in Europa aufgrund der Zulassungsentziehung durch die EMA nicht mehr in der Prophylaxe angewendet werden darf, werden aktuelle europäische Studien nicht mehr mit diesem Medikament durchgeführt. Häufig werden alternativ Cephalosporine genutzt, wie bei Stefanova et al. und Baba et al. (37, 39). Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie Cefuroxim als Einmalgabe intraoperativ angewendet.

In der vorliegenden Studie ist einschränkend anzumerken, dass Daten von 151 Patienten erhoben wurden, was kritisch betrachtet eine kleine Stichprobengröße im Vergleich zu anderen Studien darstellt. Die Stichprobengröße bei Stefanova et al. war mit 1286 Patienten deutlich größer. Dabei wurden vier Infektionsfälle registriert. Vergleicht man die Infektionsraten im Verhältnis zur Stichprobengröße, kam bei Stefanova et al. eine Infektion auf 321 pPB (39). In Untersuchungen von Baba et al. kam eine Infektion auf 121 pPB (Infektionsrate 0,82%, 485 Patienten) (37). Die hier ermittelte Infektionsrate ist somit vergleichbar mit den Raten der benannten Untersuchungen. Die geringe Infektionsrate setzte sich in der Gesamt-Studienkohorte der NORRAP-Studie fort (5).

Ein weiterer limitierender Punkt ist, dass Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen und für eine Bakteriurie, wie bei einliegendem Blasenkatheter, aus der Studie ausgeschlossen wurden. Damit kann keine Aussage über die Notwendigkeit einer AP bei diesen Patienten getroffen werden. Weitere klinische Studien sind dafür notwendig. Die eingeschlossenen Patienten stellen trotzdem eine repräsentative Kohorte dar, was an den Basischarakteristika zu erkennen ist, welche sich mit den Charakteristika für Patienten mit PCa-Verdacht anderer Studien decken.

4.3 Prostatakarzinom-Detektionsrate

Durch die Kombination ZB+SB wurden in Gruppe A 49,3% csPCa detektiert und in Gruppe B wurden durch ZB+SB 59,0% csPCa detektiert. In der Untersuchung von Oderda et al. betrug die Detektionsrate für csPCa 43% (45). Sie ist damit etwas geringer aber vergleichbar mit der hier ermittelten Detektionsrate. Bei Betrachtung der Basischarakteristika der Patienten in der Untersuchung von Oderda et al. fiel keine Abweichung zu den Charakteristika der Patienten der vorliegenden Studie auf. Auch die Verteilung der PI-RADS-Befunde war vergleichbar.

Die Detektionsrate der ZB betrug in den Untersuchungen von Oderda et al. 34% für csPCa. Die hier ermittelten Detektionsraten der ZB betragen in Gruppe A für csPCa 45,2% sowie in Gruppe B 53,8%. Diese Raten waren somit ebenfalls etwas höher als die Detektionsraten bei Oderda et al. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Untersuchung von Oderda et al. in 88,7% die „Koelis Urostation“-Apparatur und nur in 11,3% die Apparatur „Koelis Trinity“ verwendet wurde, wie sie auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Die „Urostation“-Apparatur ist eine ältere Software-Version, bei der ein externes Ultraschallsystem angekoppelt wird, während die „Trinity“-Apparatur ein neueres, selbstständiges Gerät mit integriertem Ultraschall und voll-integrierter Software ist, welches ein präzises und sehr detailliertes Bild der Prostata liefert (45). Durch die Verwendung der neueren Apparatur könnten möglicherweise die ZB noch genauer entnommen werden, sodass in der vorliegenden Studie mehr csPCa nachgewiesen wurden.

Ein deutlicher Unterschied in der Detektionsrate für csPCa zwischen ZB+SB und ZB allein ist weder in der Untersuchung von Oderda et al. noch in der vorliegenden Studie zu erkennen. Diese Beobachtung deutet daraufhin, dass die Detektionsrate der SB geringer war als die Detektionsrate der ZB. Während in der vorliegenden Studie in Gruppe A in 20,5% ein csPCa durch SB nachgewiesen wurde, betrug die Detektionsrate für csPCa der ZB 45,2%. In Gruppe B waren die ZB mit 53,8% mehr als doppelt so häufig positiv auf ein csPCa als die SB mit 19,2%. Hier sind jedoch die Detektionsraten von SB nur eingeschränkt mit denen der ZB vergleichbar, da die SB nicht erneut in die malignomsuspekten Läsionen zielten. In der PRECISION-Studie wurde die Überlegenheit der ZB gegenüber der SB deutlicher herausgestellt (61). Denn hierbei wurden die Patienten 1:1 randomisiert einer FB mit ZB oder einer SB zugeführt, sodass diese Ergebnisse eine direkte Vergleichbarkeit von ZB und SB zulassen (61). Dies gilt insbesondere, da in der Gruppe der FB auf zusätzliche SB verzichtet wurde. 38% csPCa wurden durch ZB nachgewiesen und nur 26% durch SB ($p=0,005$). Diese Aussage wurde durch weitere Untersuchungen gestützt (43, 46).

Ob die FB auf ZB allein reduziert werden kann, war Thema in mehreren Untersuchungen (45, 46, 77, 78). Da durch ZB allein jedoch auch PCa übersehen werden können, kamen mehrere Autoren zu dem Schluss, dass die FB als Kombination von ZB mit SB durchgeführt werden sollte (45, 46,

77, 78). Exterkate et al. ermittelten, dass bei Beschränkungen auf ZB 1,3% der csPCa übersehen wurden, was den zusätzlichen Nutzen von SB in Frage stellt (79). Radtke et al. fanden hingegen heraus, dass durch die ZB allein 12,8% csPCa übersehen würden (78). PCa ISUP 1 wurden durch die ZB sogar in 43,6% nicht detektiert (78). In der vorliegenden Studie wären durch ZB allein in Gruppe A 4,1% csPCa und in Gruppe B 3,8% übersehen worden. Es wären durch ZB alleine folglich mehr PCa übersehen worden als bei Exterkate et al., jedoch weniger als bei Radtke et al.. Klinisch nicht signifikante PCa wurden hier im Vergleich zu den Ergebnissen von Radtke et al. ebenfalls sehr selten von ZB übersehen (Gruppe A 2,7% und Gruppe B 2,6%).

Ein weiterer Punkt, weshalb die FB als Kombination aus ZB+SB durchgeführt werden sollte, ist, dass es durch die SB auch zu einem Upgrading des PCa in eine höhere ISUP-Gruppe kommen kann. In einer Untersuchung von Ahdoot et al. erhielten 2,8% der Patienten durch die SB ein Upgrading zu einem csPCa (80). In einer anderen Untersuchung von Günzel et al. erhielten nur 1,7% der Patienten durch die Ergänzung von SB ein Upgrading zum csPCa (81). In der vorliegenden Studie wurde ein Upgrading durch die SB weder bei ISUP 1-Karzinomen noch bei csPCa (zu einer höheren ISUP-Gruppe) ermittelt. Dieses galt sowohl für Gruppe A als auch für Gruppe B. Ein Grund dafür, dass hier kein Upgrading verzeichnet wurde, kann in der reduzierten Anzahl der SB, die in der vorliegenden Studie nicht erneut in die Zielbiopsien geführt wurde, liegen.

Bei Betrachtung der Detektionsrate in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores ist zu beachten, dass ein PI-RADS 2-Befund nur bei fünf Patienten (6,8%) in Gruppe A und sieben Patienten (9,0%) in Gruppe B vorlag, sodass die Ergebnisse zur Detektionsrate bei PI-RADS 2-Befunden aufgrund der geringen Fallzahl schlechter verglichen werden konnten. Des Weiteren wurde beobachtet, dass die PCa-Detektionsrate für csPCa mit höherem PI-RADS-Score anstieg. Die Detektionsraten der csPCa für PI-RADS 3, 4 und 5 betragen in Gruppe A 22,2%, 51,4%, 80% und in Gruppe B 43,8%, 64,7%, 81%. Gleiches stellte sich in den Untersuchungen der PRECISION-Studiengruppe und den Untersuchungen von Oderda et al. heraus (45, 61). Die Raten der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit den Daten der PRECISION-Studie (PI-RADS 3 12%, PI-RADS 4 60%, PI-RADS 5 83%) und der Untersuchung von Oderda et al. (PI-RADS 3, 4, 5 31%, 66%, 89%).

Syed et al. betonten in ihren Untersuchungen zur Aussagekraft der PI-RADS-Klassifikation, dass 88% der PCa bei einer PI-RADS 4-Läsion und 100% der PCa bei einer PI-RADS 5-Läsion durch die ZB allein erkannt wurden (82). Die Autoren deuten an, dass bei einer PI-RADS 5-Läsion die ZB aufgrund der hohen Detektionsrate ausreicht (82). Arabi et al. fanden heraus, dass bei einer PI-RADS 5-Läsion die SB kein Upgrading lieferte und schlussfolgerten ebenfalls, dass bei PI-RADS 5-Läsionen die ZB genügt (83). Auch in der vorliegenden Studie betrug die Detektionsrate der ZB bei PI-RADS 5-Befunden 100% und ein Upgrading durch SB gab es nicht.

Es ist bekannt, dass zwischen der Stanzzyylinderanzahl einer PB und der Häufigkeit von Komplikationen ein Zusammenhang besteht (38, 57). Wurden weniger Stenzen entnommen, kam es seltener zu Komplikationen. Pepe et al. fanden bei der Entnahme von zwölf Stenzen eine Komplikationsrate von 31,5%, bei 18 Stenzen 41,8% und bei >24 Stenzen 57,4% ($p=0,001$) (38). Dieser Zusammenhang wurde für die Makrohämaturie (38, 57, 84) nachgewiesen sowie für die Hämatospermie (31, 38, 85) und Dysurie (38). Eine Reduktion der Komplikationen kann folglich erreicht werden, indem die Anzahl der Stenzen reduziert wird. So könnte bei PI-RADS 5-Befunden durch die Reduktion der entnommenen Stanzzyylinder auf die ZB allein das Risiko für Komplikationen und möglicherweise auch Infektionen reduziert werden. Diese ist besonders wichtig, da Infektionen und Septitiden immer noch die schwerwiegendsten Komplikationen nach PB sind. Für transrektale Biopsien zeigte sich dabei in Untersuchungen von Ghaffori et al., dass bei der Entnahme von 18 Stanzzyindern im Vergleich zu zwölf Stanzzyindern signifikant mehr Infektionen auftraten (86). In einer anderen Untersuchung von Pradere et al. wurde dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt (87). In Untersuchungen von perinealen Biopsien von Kohl et al. zeigte sich mit höherer Anzahl der Stanzzyylinder keine höhere Infektionsrate (88).

Es sollte daher in weiteren Studien überprüft werden, ob die Reduktion der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder bei suffizienter PCa-Detektion zu einer zusätzlichen Reduktion der Infektionsrate führen kann. Vor dem Hintergrund der bisherigen Untersuchungen (86–88) und den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich jedoch vermuten, dass sich für das Gesamtkollektiv der Patienten kein zusätzlicher Benefit abzeichnet. Dieses könnte des Weiteren bei vorliegenden Risikofaktoren für Infektionen wie Diabetes mellitus, Restharnbildung in der Vorgeschichte und vergrößertem Prostatavolumen (89, 90) untersucht werden und ggf. Anwendung finden.

4.4 Weitere Komplikationen

Mögliche Komplikationen einer pPB sind neben einer Infektion auch Makrohämaturie, Hämatospermie, Beschwerden des unteren Harntrakts wie Dysurie, erektile Dysfunktion sowie perineale Schmerzen und perineale Hämatome. Am häufigsten treten Makrohämaturien und Hämatospermien auf (1). Zu den Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen werden in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Aufgrund verschiedener Biopsietechniken, unterschiedlicher Studiendesigns mit uneinheitlichen Erhebungsbögen sowie abweichender Definitionen der Komplikationen und ungleichen Nachbeobachtungszeiträumen werden zum Teil sehr divergierende Häufigkeiten angegeben, was den Vergleich der Komplikationsraten erschwert (1, 31).

4.4.1 Makrohämaturie

In einem Review zu Komplikationen nach PB ermittelten Borghesi et al. eine Häufigkeitsspanne für Makrohämaturien von 2-84% (1). In der „European Randomized study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC-Studie), mit 5802 eingeschlossenen Patienten, betrug die Rate der Hämaturie nach tPB 22,6% (74). Die aus der vorliegenden Studie hervorgehenden Häufigkeiten der Hämaturie waren mit 52,1% in Gruppe A und 57,7% in Gruppe B höher als in der ERSPC-Studie, während in der ERSPC-Studie der transrektale und hier der perineale Zugang angewendet wurde. Durch die Untersuchungen von Berry et al., die anhand von insgesamt 73630 Stanzbiopsien die Komplikationen von tPB und pPB verglichen, wurde jedoch nachgewiesen, dass sich die Häufigkeit der Makrohämaturie zwischen den beiden Zugängen nicht signifikant unterschied (77).

In Untersuchungen von pPB wurden mit 73,4% noch höhere Hämaturie-Raten (73) ebenso wie deutlich niedrigere Hämaturie-Raten von 10% gemessen (38). Als Grund für die hohe Hämaturie-Rate von 73,4% bei Namekawa et al. wurde die Methodik einer prospektiven Studie mit Patientenfragebogen diskutiert (73). In prospektiven Studien und in Studien mit Datenerhebung durch Fragebögen wurden höhere Komplikationsraten aufgezeichnet als in retrospektiven Studien (31, 38, 91). Vermutlich ist die Selbstreflexion bei der eigenständigen Beantwortung der Fragebögen genauer als in Interviews (73). Bei Pepe et al. wurden durch retrospektiver Datenerhebung nur 10% Hämaturien ermittelt. Die prospektive Studienmethodik könnte auch in der vorliegenden Studie ein möglicher Grund für die höhere Rate der Makrohämaturien sein.

Als Risikofaktor für eine Makrohämaturie wurde in Untersuchungen von Raaijmakers et al. ein großes Prostatavolumen herausgestellt (74). Leider veröffentlichen sie in ihrem Artikel keine genauen Angaben zum Prostatavolumen der Studienpatienten, sodass ein direkter Vergleich der Werte nicht durchgeführt werden kann. Die Prostatavolumina aus der vorliegenden Studie decken sich mit den Angaben von Namekawa et al. und Pepe et al. (38, 73). Alle Volumina liegen eng beieinander (36,5ml vs. 47ml vs. 40ml vs. 48ml), sodass sich die abweichenden Hämaturie-Raten nicht auf diesen Einflussfaktor zurückführen lassen.

Ob Antikoagulantien als Risikofaktoren für eine Makrohämaturie nach PB gelten, wird laut Borghesi et al. kontrovers diskutiert (1, 91, 92). Es gibt Nachweise, die für einen Zusammenhang sprechen. Zum Beispiel fanden Chowdhury et al. einen Zusammenhang zwischen dem Blutungsrisiko und der Einnahme von Aspirin, jedoch keinen Zusammenhang zur Einnahme von Warfarin (84). Allerdings besteht eine Einschränkung dieser Untersuchung in der geringen Anzahl von teilnehmenden Patienten unter Warfarin-Therapie. Die Einnahme der Antikoagulantien wurde für diese Untersuchung, anders als bei Namekawa et al., nicht pausiert. Bei Namekawa et al. wurden die Antikoagulantien entsprechend des pharmakologischen Verhaltens des Medikaments für einen begrenzten Zeitraum vor der Biopsie pausiert (73). Ein

Einfluss durch Antikoagulationen auf die Hämaturie-Rate fanden sie nicht. Eine Unterteilung von Aspirin und anderen Antikoagulantien wurde hier jedoch nicht durchgeführt. Die Untersuchung von Ecke et al. fanden ebenfalls keinen Einfluss von Antikoagulantien auf die Hämaturie-Rate (91). In der vorliegenden Studie nahmen weniger als ein Fünftel der Patienten Antikoagulantien ein. Zudem wurden Antikoagulantien, wie bei Namekawa et al., vor der Biopsie pausiert. Ein Einfluss durch Antikoagulantien auf die Hämaturie war daher unwahrscheinlich.

In den genannten Untersuchungen sowie in der vorliegenden Studie war keine Makrohämaturie therapierelevant (38, 73, 74). Alle Formen waren selbstlimitierend. Daher ist die Makrohämaturie klinisch eher irrelevant.

4.4.2 Hämatospermie

Eine Hämatospermie ist eine selbstlimitierende Nebenwirkung der PB, die in der Regel nicht therapiebedürftig ist und nach wenigen Wochen abklingt. Jedoch wird die Hämatospermie, nach Angaben von Rosario et al., welche die Auswirkung der Komplikationen nach PB auf das Empfinden der Patienten zur PB untersuchten, anders als die Makrohämaturie von den Patienten als stärker beeinträchtigende Komplikation wahrgenommen (75). 22,6% der Patienten empfanden die Hämatospermie als ein moderates bis starkes Problem, während die Makrohämaturie nur von 6,2% der Patienten als moderates bis starkes Problem empfunden wurde.

Borghesi et al. fanden in der Literatur eine Schwankungsbreite der Hämatospermie von 1-92,6%, (1). Eine hohe Hämatospermie-Rate von 92,6% wurde bei Rosario et al. nach tPB aufgezeichnet (75). Niedrigere Hämatospermie-Raten wurden nach pPB mit 10,7% und 14,4% aufgezeichnet (38, 73). Wegelin et al. wiesen nach, dass eine Hämatospermie signifikant häufiger beim transrektalen Zugang auftritt (perineale FB 35,4% vs. transrektale COG-ZB 50%; $p < 0,01$) (57). In der vorliegenden Studie zeigten sich mit 63% und 64,1% (Gruppe A und B) seltener eine Hämatospermie als nach tPB bei Rosario et al. Jedoch wurde eine höhere Hämatospermie-Rate als in den Untersuchungen anderer pPB ermittelt.

Zwischen der Hämatospermie und dem Patientenalter besteht eine inverse Korrelation (74). Jüngere Patienten bemerken häufiger eine Hämatospermie. Als Grund wurde eine verminderte sexuelle Aktivität im höheren Patientenalter vermutet. Die medianen Patientenalter in den genannten Studien zu pPB liegen eng beieinander (63,2 Jahre, 66 Jahre, 68 Jahre, 70 Jahre). Die Hämatospermie-Rate der Patienten mit median jüngstem Patientenalter war jedoch die geringste (38); während die Patienten mit median höchstem Patientenalter am häufigsten von einer Hämatospermie berichteten (Gruppe B der vorliegenden Studie). Die inverse Korrelation des Patientenalters zur Hämatospermie war hier nicht erkennbar.

Die Dauer des Nachbeobachtungszeitraums beeinflusst ebenfalls die Hämatospermie-Rate. Je länger der Zeitraum bis zur Abfrage der Symptome war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, die Hämatospermie in der Ejakulation zu bemerken. Der Nachbeobachtungszeitraum war bei Rosario et al. etwa doppelt so lange wie bei Pepe et al., wodurch diese Beobachtung unterstützt wurde (38, 75). Jedoch war der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie nicht länger als der in der Untersuchung von Pepe et al., sodass hierdurch der Unterschied in der Hämatospermie-Rate nicht erklärt werden kann. Möglicherweise ist die Hämatospermie-Rate bei Pepe et al. durch Patienten, die angegeben haben, keine Hämatospermie gehabt zu haben aufgrund fehlender Ejakulation, fälschlicherweise vermindert. Raaijmakers et al. schlugen vor, den Patienten zunächst zu fragen, ob eine Ejakulation im Nachbeobachtungszeitraum stattgefunden habe, ehe die Abfrage auf Hämatospermie erfolgt (74). So könnte die Angabe der Hämatospermie-Rate die Wirklichkeit besser abbilden. Eine Angabe zur sexuellen Aktivität im Nachbeobachtungszeitraum wurde in keiner der Studien abgegeben. Möglicherweise divergierten die Patientenkohorten durch ihre unterschiedlich ausgeprägte sexuelle Aktivität. Obwohl die Patienten der vorliegenden Studie tendenziell älter waren, verzeichneten sie möglicherweise eine höhere sexuelle Aktivität.

Aufgrund der Anatomie und der Funktion der Prostata erscheint eine Hämatospermie nach Prostatabiopsie obligat. Eine erneute ärztliche Vorstellung war in unserer Kohorte aufgrund der Hämatospermie nicht notwendig.

4.4.3 Dysurie und akuter Harnverhalt

Zu Symptomen des unteren Harntrakts wie beispielsweise Dysurie kann es nach der PB durch Ödembildung und Entstehung einer lokalen Entzündungsreaktion in der Prostata kommen (73). Bei einer bestehenden Prostatahyperplasie kann es dabei zu einem Harnverhalt kommen.

Dysurie wird in der Literatur in 6-25% der Fälle beobachtet (1). In der vorliegenden Studie gaben 6,8% der Patienten aus Gruppe A und 2,6% aus Gruppe B eine Dysurie an. Alle Patienten berichteten, dass diese bereits nach zwei bis fünf Tagen abgeklungen sei, sodass sie als ein vorübergehendes, irritatives Symptom gewertet wurde. Im Vergleich zur Untersuchung von Namekawa et al. traten diese Beschwerden seltener auf. Dort kam es in 15,7% der Fälle zu einer Dysurie (73). Als Risikofaktoren für Dysurie und Harnverhalt wurde ein erhöhter PSA-Wert, erhöhter IPSS-Wert, erhöhtes Prostatavolumen, abnormale DRU und die Einnahme von α -Rezeptor-Blockern herausgestellt (73). Der mediane PSA-Wert bei Namekawa et al. betrug 7,97ng/ml und das Prostatavolumen 36,5ml und deckte sich mit den Werten der vorliegenden Studie. Die Differenz in der Häufigkeit der Dysurie ist damit nicht erklärbar.

Ein akuter Harnverhalt tritt laut Borghesi et al. nach pPB in 1,7–11,1% der Fälle auf. Nach tPB kommt es seltener zu einem akuten Harnverhalt (0,4%-6%) (1, 77). Der Grund dafür ist nicht

ausreichend aufgeklärt. Möglicherweise wird durch den perinealen Zugang ein größeres Ödem in der transurethralen Zone ausgelöst. Bei Namekawa et al. trat nach pPB ein Harnverhalt in 1,1% auf, während sich bei Pepe et al. 6,7% der Patienten aufgrund eines Harnverhalts in der Notaufnahme vorstellten (38, 73). Weitere Studien zu pPB bestätigten diese geringen Häufigkeiten akuter Harnverhalte (5,4% und 1,6%) (39, 56). In der vorliegenden Studie kam es in keinem Fall zu einem akuten Harnverhalt. Ein vergrößertes Prostatavolumen ist ein Risikofaktor für einen interventionsbedürftigen Harnverhalt (73, 74). Namekawa et al. beschrieben, dass bei Patienten mit dieser Komplikation das Prostatavolumen im Median 64,7ml (IQA 30,7-106,1ml) betrug. Dieses Volumen liegt im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie am 75. Perzentil des IQA des Prostatavolumens. Die Patienten der vorliegenden Studie hatten im Vergleich ein geringeres Prostatavolumen, worin begründet sein kann, dass kein Harnverhalt aufgetreten war.

4.4.4 Erektile Dysfunktion

Vor dem Hintergrund von heterogenen Patientenkollektiven und verschiedenen Störfaktoren, wie unterschiedliche Definitionen und Erhebungsbögen einer erektilen Dysfunktion (ED), sind die Daten zur ED in der Literatur sehr heterogen (1, 31). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine ED nach Prostatabiopsie bei 12,3% der Patienten aus Gruppe A und 9% aus Gruppe B. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den beiden Gruppen nicht. In einer Untersuchung von Stavodimos et al. wurde eine höhere ED-Rate von 21,4% (Gruppe A, Kontrollgruppe unter LA mit Sonographie-Gel intrarektal) und 16,6% (Gruppe B, LA mit Lidocain) ermittelt (93). Eine Limitation in den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestand darin, dass nicht der weitverbreitete und standardisierte IIEF-Fragebogen angewandt wurde, sondern die Patienten direkt auf das Vorliegen einer Verschlechterung der Erektion als kategoriale Variable (ja oder nein) befragt wurden. Stavodimos et al. verwendeten den IIEF-Fragebogen, wobei besonders hervorzuheben ist, dass sie diesen Fragebogen zweimalig vor der Biopsie beantworten ließen: zum ersten Mal, als der Patient über die Notwendigkeit einer PB informiert worden war und zum zweiten Mal direkt vor der Durchführung der PB. So konnte dabei mit einem genauen Ausgangswert die Veränderung der Erektionsfunktion präzise ermittelt werden, während in der vorliegenden Studie eine ED nur kategorial abgefragt wurde.

4.5 Schmerzempfinden

Bei der pPB kann eine suffiziente Analgesie durch LA erreicht werden. Zu diesem Ergebnis kamen bereits die Autoren mehrerer Studien (39, 40, 94–96). Laut Brass et al. würden 92% der Patienten die Prozedur weiterempfehlen (96). Sie ermittelten anhand der NRS ein Schmerzlevel von einem Punkt während der pPB. Günzel et al. ermittelten ein medianes Schmerzlevel von zwei

Punkten (40). Ebenfalls von Stevanova et al. wurde ein mildes Schmerzlevel gemessen und auch die Patienten der vorliegenden Studie gaben Schmerzen mit zwei Punkten an (39). Zwischen den Angaben zum Schmerzempfinden der Patienten der Gruppe A und B ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Brass et al. verwendeten Bupivacain zur oberflächlichen Anästhesie der Haut und des subkutanen Gewebes und Lidocain in der Kombination mit Bupivacain für den periprostatistischen Block. Zusätzlich verabreichten sie Instillagel rektal, welches ebenfalls Lidocain enthält, und 100mg Tramadol eine Stunde vor der Biopsie. In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich Lidocain angewendet. Dass unterschiedliche Lokalanästhetika und supportive Mittel verwendet wurden, könnte das etwas geringere Schmerzempfinden bei Bass et al. erklären. Durch die Zugabe von Bupivacain als langwirksames Lokalanästhetikum wird der Rebound des Schmerzes nach einer Stunde abgemildert, nicht jedoch das Schmerzempfinden direkt nach der PB beeinflusst (97). Daher könnte die Verabreichung von Tramadol oral den Unterschied machen. Ein etwas höheres Schmerzlevel wurde von Marra et al. ermittelt. Hier wurden die Schmerzen während der Punktion mit $3,1 \pm 2,3$ im Mittel angegeben. Als möglichen Grund hierfür diskutieren sie, dass die perineale Cutis für jede Stanzzyylinderentnahme erneut punktiert wurde, während in anderen Studien durch die Verwendung von coaxialen Nadeln die Anzahl der kutanen Punktionen geringer war (98). Novella et al. konnten jedoch kein statistisch signifikant geringeres Schmerzempfinden bei Verwendung der coaxialen Nadel herausstellen und so war auch das Schmerzempfinden der Patienten der vorliegenden Studie trotz mehrfacher Punktion der perinealen Cutis geringer als bei Marra et al..

In mehreren Untersuchungen wurde beobachtet, dass der Schmerz während der Applikation der LA etwas höher war als bei der Gewebeentnahme (39, 94, 95, 99). In der vorliegenden Studie wurde der Schmerz während der LA-Applikation gleich wie die Schmerzen bei der Biopsieentnahme empfunden.

Eine Stunde nach der PB lag das Schmerzlevel im Median in Gruppe A und B bei 0. Auffällig war dabei jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der statistischen Auswertung. Die Patienten aus Gruppe A zeigten ein höheres Schmerzempfinden eine Stunde nach der PB als die Patienten aus Gruppe B. Marra et al. fanden heraus, dass das Patientenalter ein Prädiktor für starke Schmerzen bei pPB ist (95). Ein höheres Schmerzempfinden wurde bei jüngeren Patienten aufgezeichnet (95). Diese Beobachtung trifft auch in der vorliegenden Studie zu. Die Patienten aus Gruppe A waren im Median vier Jahre jünger als die Patienten der Gruppe B ($p=0,029$). Als Ursache des geringeren Schmerzempfindens der älteren Patienten wurde eine Abnahme der Schmerzrezeptoren im Alter diskutiert (95).

Die Mehrheit der Patienten der vorliegenden Studie empfanden eine Vorbiopsie als schmerzhafter. Ein Drittel der Patienten empfanden die Biopsie als gleich schmerzhaft wie eine vorherige PB. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Werten bei Günzel et al. (40). Dabei

bezeichneten 58% der Patienten die vorherige PB als schmerzhafter und 26% als gleich schmerzhaft.

Starke Angst vor dem Eingriff und vor Schmerzen (definiert als ≥ 6 anhand der NRS) ist ein Prädiktor für starke Schmerzen (95). Um Patienten zu identifizieren, denen aufgrund wahrscheinlicher starker Schmerzen eine erweiterte Analgesie und ggf. sogar eine Vollnarkose zukommen sollte, schlugen Marra et al. ein „Anxiety Assessment“ vor. Über eine erweiterte Analgesie sollte im Einzelfall entschieden werden. Denn die vorliegenden Ergebnisse zum Schmerzempfinden bei der pPB unterstützen die bereits bekannte Schlussfolgerung, dass die pPB unter LA tolerabel ist.

4.6 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Studie ist die kleine Patientenkohorte mit insgesamt 151 Patienten in der Subgruppenanalyse der NORAPP-Studie, welche nur die Patienten des Klinikums am Urban, Berlin einschließt (5). Die Ergebnisse decken sich jedoch mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte.

Ein weiterer limitierender Punkt der Studie ist, dass die mpMRT von mehr als 20 verschiedenen radiologischen Instituten stammen. Die unterschiedliche Qualität der mpMRT und unterschiedliche Erfahrung der radiologischen Institute mit Prostata-Untersuchungen schlägt sich in der PI-RADS-Befundung nieder. Jedoch spiegelt das die Realität im klinischen Alltag wider und sollte auf der Studien-Ergebnis der postinterventionellen Komplikationen und Infektionen keinen Einfluss haben.

Aufgrund der Tatsache, dass ein reduziertes Schema der SB in der vorliegenden Studie unter Aussparung der Prostataregionen der ZB angewendet wurde, ist die Vergleichbarkeit der Detektionsraten von SB und ZB mit anderen Studien unter diesem Aspekt nur eingeschränkt möglich. Auf die reduzierte Anzahl der Biopsien sind möglicherweise auch die insgesamt geringen Infektionsraten zurückzuführen.

5 Zusammenfassung

Die schwerwiegendste Komplikation nach einer PB ist die postinterventionelle Infektion und Urosepsis. Eine AP wird von den urologischen Fachgesellschaften international empfohlen und das unabhängig vom Zugangsweg der Biopsie. In den vergangenen Jahren stiegen jedoch die Antibiotika-Resistenzen an, sodass eine engere Indikationsstellung für die Anwendung der AP gefordert ist. Die pPB hat durch die Umgehung des Analkanals eine sehr geringe Infektionsrate, so dass die Bedeutung der AP für diese Verfahren in Frage zu stellen ist. In dieser Studie sollte daher überprüft werden, ob bei einer pPB auf eine routinemäßige AP verzichtet werden kann.

Es wurde eine prospektive, randomisiert kontrollierte und einfach verblindete Studie durchgeführt, in der die Ergebnisse von Patienten, die eine pPB ohne AP erhielten, mit den Ergebnissen von Patienten, die eine pPB mit AP erhielten, verglichen wurden. Diese Studie wurde in einem Krankenhaus in Oslo, Norwegen und einem Krankenhaus in Berlin, Deutschland durchgeführt. Die hier dargestellten Ergebnisse bilden die Subgruppenanalyse der Patienten aus Berlin ab. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert. 78 Patienten erhielten eine AP mit 1,5g Cefuroxim i.v. und 73 Patienten erhielten eine Placebo-Infusion, ohne dass dies für den Patienten erkenntlich war. Als primärer Endpunkt galt die Infektionsrate innerhalb 30 Tagen nach der pPB. In einer Nicht-Unterlegenheitsanalyse wurde die Hypothese überprüft, dass nach einer pPB ohne AP nicht häufiger Infektionen auftraten. Als sekundäre Endpunkte wurde die PCa-Detektionsrate, Häufigkeiten weiterer Komplikationen und das Schmerzempfinden untersucht.

Bezüglich der Basischarakteristika unterschieden sich die beiden untersuchten Studiengruppen nur in der Verteilung des Alters und der Aktiven Überwachung. Diese Charakteristika gelten jedoch nicht als Einflussfaktoren für die Infektionsrate. In beiden Patientengruppen trat keine Infektion auf. Die Nichtunterlegenheit der pPB ohne AP bestätigte sich. Die PCa-Detektionsrate betrug in Gruppe A 24,7% für ISUP 1-PCa und 49,3% für csPCa und in Gruppe B 14,1% für ISUP 1-PCa und 59,0% für csPCa. Bei einem Drittel der Patienten traten keine Komplikationen auf. Die häufigsten Komplikationen, wie Hämatospermie (63,0% in Gruppe A; 64,1% in Gruppe B) und Makrohämaturie (52,1% in Gruppe A; 57,7% in Gruppe B), waren mild und selbstlimitierend. Das Schmerzlevel bei der Durchführung der PB in LA betrug im Median 2 der NRS. 60,0% der Patienten in Gruppe A und 58,3% der Patienten in Gruppe B empfanden die jetzige PB weniger schmerzhaft als eine vorherige PB.

Anhand dieser Studie lässt sich schließen, dass eine pPB ohne AP den Patienten ohne erhöhtes Infektionsrisiko angeboten werden kann. Auf diese Weise können AB eingespart werden, um Resistenzbildungen nicht zu fördern. Die Analyse der anderen Komplikationen zeigte ebenfalls, dass die pPB ein sicheres Verfahren ist und mit einem milden Schmerzlevel unter LA toleriert wird.

6 Literatur

1. Borghesi M., Ahmed H., Nam R., Schaeffer E., Schiavina R., Taneja S. et al.: Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol.* 71. 353–365 (2017).
2. Grummet J.P., Weerakoon M., Huang S., Lawrentschuk N., Frydenberg M., Moon D.A. et al.: Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 114. 384–388 (2014).
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): S3-Leitlinie Prostatakarzinom: Langversion 6.2 [AWMF-Registernummer: 043/022OL], 2021, URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 21.02.2022).
4. Feliciano J., Teper E., Ferrandino M., Macchia R.J., Blank W., Grunberger I. et al.: The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 179. 952-955 (2008).
5. Jacewicz M., Günzel K., Rud E., Sandbæk G., Magheli A., Busch J. et al.: Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 22. 1465–1471 (2022).
6. Robert- Koch- Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Aufl. Berlin, 2021.
7. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland, 2023, URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg229156 (abgerufen am: 01.03.2023).
8. Hakenberg O.W.: Prostatakarzinom: Kein harmloser Alterskrebs. *Dtsch Arztlbl.* 33–34 (2020).
9. Zeegers M.P.A., Jellema A., Ostrer H.: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 97. 1894–1903 (2003).
10. Manski D.: Urologielehrbuch.de. pp. 28-30. Ausgabe 2015. Stadtbergen: Dirk Manski, 2015.
11. Humphrey P.A.: Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 60. 59–74 (2012).
12. Humphrey P.A.: Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7 (2017).
13. European Association of Urology: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer, 2020, URL: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (abgerufen am: 26.04.2021).
14. Hupe M.C., Offermann A., Sailer V., Merseburger A.S., Perner S.: Das neue ISUP 2014/WHO 2016 Prostatakarzinom-Grading – Status quo 5 Jahre nach seiner Einführung. *Aktuelle Urol.* 50. 619–624 (2019).

15. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L., Buys S.S., Chia D., Church T.R. et al.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 360. 1310–1319. (2009)
16. Ilic D., Neuberger M.M., Djulbegovic M., Dahm P.: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004720 (2013).
17. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.J., Ciatto S., Nelen V. et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 360. 1320–1328 (2009)
18. Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W.: Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol.* 162. 293–306 (1999).
19. Masieri L., Minervini A., Vittori G., Lanciotti M., Lanzi F., Lapini A. et al.: The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. *Int Urol Nephrol.* 44. 1031–1038 (2012).
20. Faria E.F., Carvalho G.F., dos Reis R.B., Tobias-Machado M., Vieira R.A.C., Reis L.O. et al.: Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels <4.0 ng/mL. *BJU Int.* 110. E653-7 (2012).
21. Carter H.B.: Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA.* 267. 2215 (1992).
22. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V. et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 59. 61–71 (2011).
23. Hoogendam A., Buntinx F., Vet H.C. de: The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 16. 621–626 (1999).
24. Mistry K., Cable G.: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 16. 95–101 (2003).
25. Harris R., Lohr K.N.: Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 137. 917–929 (2002).
26. Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.-P., Franiel T.: PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Rofo.* 185. 253–261 (2013).
27. Schlemmer H.-P.: Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Dtsch Arztlbl.* 115. 47 (2018).
28. Manski D: Prostatakarzinom: Symptome und Früherkennung mit PSA und MRT, 2022, URL: <https://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom-frueherkennung-mrt-pi-rads.html> (abgerufen am: 12.02.2022).

29. Günzel K., Heinrich S., Schlegel J., Ri C., Schostak M., Magheli A. et al.: Etablierung der perinealen MRT-/Ultraschallfusionsbiopsien in Lokalanästhesie ohne standardmäßige, perioperative Antibiotikaphylaxe. *Der Urologe*. 59. 1225–1230 (2020).
30. Berger A.P., Deibl M., Strasak A., Bektic J., Pelzer A.E., Klocker H. et al.: Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*. 69. 134–138 (2007).
31. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U., Catto J., Emberton M., Nam R. et al.: Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 64. 876–892 (2013).
32. Pepe P., Aragona F.: Prostate biopsy: results and advantages of the transperineal approach—twenty-year experience of a single center. *World J Urol*. 32. 373–377 (2014).
33. Pilatz A., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., Omar M.I., Pradere B., Yuan Y. et al.: European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 79. 11–15 (2021).
34. Pradere B., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., Yuan Y., Omar M.I., MacLennan S. et al.: Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 205. 653–663 (2021).
35. Liss M.A., Ehdaie B., Loeb S., Meng M.V., Raman J.D., Spears V. et al.: An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *Journal of Urology*. 198. 329–334 (2017).
36. Forsvall A., Jönsson H., Wagenius M., Bratt O., Linder A.: Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol*. 55. 317–323 (2021).
37. Baba K., Sekine Y., Miyazawa Y., Syuto T., Nomura M., Koike H. et al.: Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: A single-center retrospective study of 485 cases. *J Infect Chemother*. 24. 637–640 (2018).
38. Pepe P., Aragona F.: Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*. 81. 1142–1146 (2013).
39. Stefanova V., Buckley R., Flax S., Spevack L., Hajek D., Tunis A. et al.: Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol*. 201. 1121–1126 (2019).
40. Günzel K., Magheli A., Baco E., Cash H., Heinrich S., Neubert H. et al.: Infection rate and complications after 621 transperineal MRI-TRUS fusion biopsies in local anesthesia without standard antibiotic prophylaxis. *World J Urol*. 39. 3861–3866 (2021).
41. Nam R.K., Saskin R., Lee Y., Liu Y., Law C., Klotz L.H. et al.: Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 189. S12-17 (2013).
42. Carignan A., Roussy J.-F., Lapointe V., Valiquette L., Sabbagh R., Pépin J.: Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*. 62. 453–459 (2012).

43. Hadaschik B.A., Kuru T.H., Tulea C., Rieker P., Popeneciu I.V., Simpfendörfer T. et al.: A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol.* 186. 2214–2220 (2011).
44. Delongchamps N.B., Peyromaure M., Schull A., Beuvon F., Bouazza N., Flam T. et al.: Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol.* 189. 493–499 (2013).
45. Oderda M., Marra G., Albisinni S., Altobelli E., Baco E., Beatrici V. et al.: Accuracy of elastic fusion biopsy in daily practice: Results of a multicenter study of 2115 patients. *Int J Urol.* 25. 990–997 (2018).
46. Kuru T.H., Roethke M.C., Seidenader J., Simpfendörfer T., Boxler S., Alammur K. et al.: Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol.* 190. 1380–1386 (2013).
47. Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P.: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 85. 682–685 (2000).
48. Yang L., Hu J., Wei H., Wang L., Zhong H.: Clinical significance of antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 39. 940–942 (2001).
49. Bootsma A.M.J., Laguna Pes M.P., Geerlings S.E., Goossens A.: Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol.* 54. 1270–1286 (2008).
50. Campeggi A., Ouzaid I., Xylinas E., Lesprit P., Hoznek A., Vordos D. et al.: Acute bacterial prostatitis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: epidemiological, bacteria and treatment patterns from a 4-year prospective study. *Int J Urol.* 21. 152–155 (2014).
51. Stephenson A.L., Wu W., Cortes D., Rochon P.A.: Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 36. 709–721 (2013).
52. Pilatz A., Bonkat G., Wagenlehner F.: Infektionskomplikationen bei Prostatabiopsie 2020 – Was hat sich geändert? *Der Urologe.* 59. 1486–1491 (2020).
53. BfArM: Risikobewertungsverfahren - Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem, 2021, URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html (abgerufen am: 06.04.2021).
54. Jacewicz M., Günzel K., Rud E., Lauritzen P.M., Galtung K.F., Hinz S. et al.: Multicenter transperineal MRI-TRUS fusion guided outpatient clinic prostate biopsies under local anesthesia. *Urol Oncol.* 39. 432.e1-432.e7 (2021).
55. Wetterauer C., Shahin O., Federer-Gsponer J.R., Keller N., Wyler S., Seifert H.H. et al.: Feasibility of freehand MRI/US cognitive fusion transperineal biopsy of the prostate in local anaesthesia as in-office procedure-experience with 400 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 23. 429–434 (2020).
56. Sigle A., Suarez-Ibarrola R., Pudimat M., Michaelis J., Jilg C.A., Miernik A. et al.: Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Urol Oncol.* 39. 782.e1-782.e5 (2021).

57. Wegelin O., Exterkate L., van der Leest M., Kelder J.C., Bosch J.L.H.R., Barentsz J.O. et al.: Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2. 617–624 (2019).
58. Lundström K.-J., Drevin L., Carlsson S., Garmo H., Loeb S., Stattin P. et al.: Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 192. 1116–1122 (2014).
59. Wagenlehner F.M.E., van Oostrum E., Tenke P., Tandogdu Z., Çek M., Grabe M. et al.: Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 63. 521–527 (2013).
60. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis Update (Version 2015), 2021, URL: <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-infektiöse-endokarditis-update-version-2015/> (abgerufen am: 08.04.2021).
61. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M., Panebianco V., Mynderse L.A., Vaarala M.H. et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 378. 1767–1777 (2018).
62. National Cancer Institut: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2017, URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (abgerufen am: 03.03.2023).
63. Anastasiadis E., van der Meulen J., Emberton M.: Hospital admissions after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate in men diagnosed with prostate cancer: a database analysis in England. *Int J Urol.* 22. 181–186 (2015).
64. Ehdaie B., Vertosick E., Spaliviero M., Giallo-Uvino A., Taur Y., O'Sullivan M. et al.: The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 191. 660–664 (2014).
65. Catalona W.J., Beiser J.A., Smith D.S.: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol.* 158. 2162–2167 (1997).
66. Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO (Hrsg.): *Klinikleitfaden Labordiagnostik.* 4. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag, 2009. (Klinikleitfaden).
67. Partin A.W., Catalona W.J., Southwick P.C., Subong E.N., Gasior G.H., Chan D.W.: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total psa, prostate volume, and age. *Urology.* 48. 55–61 (1996).
68. Catalona W.J., Richie J.P., deKernion J.B., Ahmann F.R., Ratliff T.L., Dalkin B.L. et al.: Comparison of Prostate Specific Antigen Concentration Versus Prostate Specific Antigen Density in the Early Detection of Prostate Cancer: Receiver Operating Characteristic Curves. *J Urol.* 152. 2031–2036 (1994).

69. Nordström T., Akre O., Aly M., Grönberg H., Eklund M.: Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 21. 57–63 (2018).
70. Stephan C., Stroebel G., Heinau M., Lenz A., Roemer A., Lein M. et al.: The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer.* 104. 993–1003 (2005).
71. Bruyère F., Malavaud S., Bertrand P., Decock A., Cariou G., Doublet J.D. et al.: Probiotic: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol.* 193. 145–150 (2015).
72. Basourakos S.P., Alshak M.N., Lewicki P.J., Cheng E., Tzeng M., DeRosa A.P. et al.: Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 37. 53–63 (2022).
73. Namekawa T., Fukasawa S., Komaru A., Kobayashi M., Imamura Y., Ohzeki T. et al.: Prospective evaluation of the safety of transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy based on adverse events. *Int J Clin Oncol.* 20. 1185–1191 (2015).
74. Raaijmakers R., Kirkels W.J., Roobol M.J., Wildhagen M.F., Schrder F.H.: 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 (2002).
75. Rosario D.J., Lane J.A., Metcalfe C., Donovan J.L., Doble A., Goodwin L. et al.: Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ.* 344. d7894 (2012).
76. Zani E.L., Clark O.A.C., Rodrigues Netto N.: Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev.* CD006576 (2011).
77. Berry B., Parry M.G., Sujenthiran A., Nossiter J., Cowling T.E., Aggarwal A. et al.: Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int.* 126. 97–103 (2020).
78. Radtke J.P., Kuru T.H., Boxler S., Alt C.D., Popeneciu I.V., Huettenbrink C. et al.: Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol.* 193. 87–94 (2015).
79. Exterkate L., Wegelin O., Barentsz J.O., van der Leest, Marloes G, Kummer J.A., Vreuls W. et al.: Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? *Eur Urol Oncol.* 3. 216–223 (2020).
80. Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E., Lebastchi A.H., Mehravand S., Gomella P.T. et al.: MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 382. 917–928 (2020).
81. Günzel K., Magheli A., Busch J., Baco E., Cash H., Heinrich S. et al.: Evaluation of systematic prostate biopsies when performing transperineal MRI/TRUS fusion biopsy with needle tracking-what is the additional value? *Int Urol Nephrol.* 54. 2477–2483 (2022).

82. Syed J.S., Nguyen K.A., Nawaf C.B., Bhagat A.M., Huber S., Levi A. et al.: Prostate zonal anatomy correlates with the detection of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-targeted biopsy in patients with a solitary PI-RADS v2-scored lesion. *Urol Oncol.* 35. 542.e19-542.e24 (2017).
83. Arabi A., Deebajah M., Yaguchi G., Pantelic M., Williamson S., Gupta N. et al.: Systematic Biopsy Does Not Contribute to Disease Upgrading in Patients Undergoing Targeted Biopsy for PI-RADS 5 Lesions Identified on Magnetic Resonance Imaging in the Course of Active Surveillance for Prostate Cancer. *Urology.* 134. 168–172 (2019).
84. Chowdhury R., Abbas A., Idriz S., Hoy A., Rutherford E.E., Smart J.M.: Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol.* 67. e64-70 (2012).
85. Berger A.P., Gozzi C., Steiner H., Frauscher F., Varkarakis J., Rogatsch H. et al.: Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol.* 171. 1478-1481 (2004).
86. Ghafoori M., Velayati M., Aliyari Ghasabeh M., Shakiba M., Alavi M.: Prostate Biopsy Using Transrectal Ultrasonography; The Optimal Number of Cores Regarding Cancer Detection Rate and Complications. *Iran J Radiol.* 12. e13257 (2015).
87. Pradere B., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., Yuan Y., Omar M.I., MacLennan S. et al.: Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 205. 653–663 (2021).
88. Kohl T., Sigle A., Kuru T., Salem J., Rolfs H., Kowalke T. et al.: Comprehensive analysis of complications after transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis: results of a multicenter trial with 30 days' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 25. 264–268 (2022).
89. Ding X.-F., Luan Y., Lu S.-M., Zhou G.-C., Huang T.-B., Zhu L.-Y. et al.: Risk factors for infection complications after transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. *World J Urol.* 39. 2463–2467 (2021).
90. Shigemura K., Arakawa S., Nakano Y., Hara I., Tanaka K., Fujisawa M.: Larger prostate causes higher frequency of infectious complications in prostate biopsy. *Urol Int.* 76. 321–326 (2006).
91. Ecke T.H., Gunia S., Bartel P., Hallmann S., Koch S., Ruttloff J.: Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. *Urol Oncol.* 26. 474–478 (2008).
92. Ghani K.R., Dundas D., Patel U.: Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int.* 94. 1014–1020 (2004).
93. Stravodimos K.G., Haritopoulos K.N., Alamanis C., Anastasiou I., Constantinides C.: Local anesthesia during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: does it have any effect on sexual function? *Int Urol Nephrol.* 39. 893–896 (2007).
94. Kum F., Elhage O., Maliyil J., Wong K., Faure Walker N., Kulkarni M. et al.: Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int.* 125. 244–252 (2020).

95. Marra G., Zhuang J., Marquis A., Zhao X., Callaris G., Kan Y. et al.: Pain in Men Undergoing Transperineal Free-Hand Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted Biopsies under Local Anesthesia: Outcomes and Predictors from a Multicenter Study of 1,008 Patients. *J Urol.* 204. 1209–1215 (2020).
96. Bass E.J., Donaldson I.A., Freeman A., Jameson C., Punwani S., Moore C. et al.: Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 20. 311–317 (2017).
97. Lee-Elliott C.E., Dundas D., Patel U.: Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *J Urol.* 171. 247–250 (2004).
98. Novella G., Ficarra V., Galfano A., Ballario R., Novara G., Cavalleri S. et al.: Pain assessment after original transperineal prostate biopsy using a coaxial needle. *Urology.* 62. 689–692 (2003).
99. Thurtle D., Starling L., Leonard K., Stone T., Gnanapragasam V.J.: Improving the safety and tolerability of local anaesthetic outpatient transperineal prostate biopsies: A pilot study of the CAMbridge PROstate Biopsy (CAMPROBE) method. *J Clin Urol.* 11. 192–199 (2018).

7 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

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

**Prospektive, randomisiert kontrollierte Untersuchung
zum Vergleich der transperinealen Magnetresonanztomographie-
Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata in Lokalanästhesie
mit und ohne antibiotischer Prophylaxe**

in der Klinik für Urologie, Klinikum am Urban, Berlin, Vivantes GmbH mit Unterstützung durch PD Dr. med. Stefan Hinz und Dr. med. Karsten Günzel ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Berlin, den 26.01.2024

Kristin Sollik

9 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Anlage

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Foto der VAS	16
Abb. 2 Studienaufbau.....	20
Abb. 3 PCa-Detektionsrate in ZB+SB, ZB, SB für ISUP \geq 2, ISUP=1 und kein PCa.....	24
Abb. 4 PCa-Detektionsrate (ZB+SB) in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores	26
Abb. 5 Häufigkeiten der Komplikationen	29
Abb. 6 Schmerzempfinden bei der Vorbiopsie im Vergleich zur jetzigen Biopsie	31

10.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Gleason-Score und ISUP-Gruppe	7
Tab. 2 PI-RADS-Klassifikation	9
Tab. 3 Basischarakteristika	23
Tab. 4 Vergleich der ISUP-Verteilung in ZB und SB der Gruppe A.....	25
Tab. 5 Vergleich der ISUP-Verteilung in ZB und SB der Gruppe B.....	25
Tab. 6 PCa-Detektionsrate in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores für ZB+SB, ZB und SB	27
Tab. 7 Schmerzempfinden anhand der NRS	30

10.3 Studien-Einwilligung

Klinik für Urologie
Dieffenbachstraße 1
10967 Berlin

Name, Vorname: _____



Patienteninformation und Einverständniserklärung

Randomisierte Untersuchung zum Vergleich der perinealen Prostatabiopsie in Lokalanästhesie mit und ohne perioperativer, antibiotischer Prophylaxe

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen besteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Es ist daher eine perineale (durch den Damm) Biopsie der Prostata geplant.

In den letzten Jahren ist eine Zunahme der Resistenzentwicklung von Bakterien auf gängige antibiotische Therapien in der Urologie zu beobachten. Eine wichtige Ursache dieser Resistenzbildungen ist der übermäßige Einsatz von Antibiotika. Das Standardverfahren zur primären Diagnostik eines Prostatakarzinoms sind systematische, transrektale (durch den Darm) ungezielte Prostatabiopsien. Bei dem transrektalen Zugang ist eine antibiotische Prophylaxe aufgrund der Bakterienverschleppung in die Prostata, den Harntrakt und den Blut-Kreislauf notwendig. Dennoch tritt bei einigen Patienten nach der Biopsie eine Infektion auf, die dann teilweise eine erneute Krankenhausbehandlung notwendig macht. Aktuell werden Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) als antibiotische Prophylaxe empfohlen. Die Antibiotika zeigen zunehmend Resistenzen gegen Bakterien und es kann zu Nebenwirkungen (im Bereich der Sehnen, Muskeln, Gelenke und des Nervensystems) durch das Medikament kommen. Bei der perinealen Prostatabiopsie (durch die Haut zwischen Hodensack und After) ist dagegen eine Antibiotika-Gabe nicht unbedingt notwendig. Verschiedene Studien konnten bereits die Durchführbarkeit von perinealen Biopsien mit einer lokalen Betäubung und dem Verzicht einer antibiotischen Prophylaxe zeigen.

Durch eine präinterventionelle, multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata und der Etablierung von MRT/Ultraschall fusionierten Biopsien der Prostata konnte die Detektionsrate und die Detektionssicherheit von Prostatakarzinomen deutlich gesteigert werden. Mit der Durchführung von perinealen MRT/Ultraschall Fusionsbiopsien in Lokalanästhesie sind daher eine Minimierung der postinterventionellen Infektionsgefahr, die Einsparung der Antibiotika-Gabe, der Verzicht auf eine anästhesiologische Begleitung und eine Steigerung der Detektionssicherheit möglich. Seit Mai 2019 erfolgen im Vivantes Klinikum am Urban alle Prostatabiopsien über einem perinealen Zugang in Lokalanästhesie.

Mit dieser Studie wird überprüft, ob auf eine antibiotische Prophylaxe bei der Durchführung der perinealen Prostatabiopsie verzichtet werden kann. Hierfür werden die Patienten in 2 Gruppen nach dem Zufall unterteilt. Die eine Studiengruppe erhält vor der Prostatabiopsie ein Antibiotikum (Cephalosporin) und die anderen Studienteilnehmer erhalten lediglich eine Kochsalzlösung. Antibiotika der Wirkstoffgruppe der Cephalosporine sind gut verträglich. In seltenen Fällen kann es zu allergischen Reaktionen auf das Medikament kommen. Daher werden im Vorfeld der Biopsie bekannte Allergien abgefragt. Die Probanden werden über den applizierten Wirkstoff nicht informiert. Die beiden Studiengruppen werden dann im weiteren Verlauf bezüglich des Auftretens von Infekten und anderen Komplikationen nach der Biopsie verglichen.

Die perineale MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ohne antibiotische Prophylaxe erfolgt am Vivantes Klinikum

Am Urban bereits seit 05/2019. Anhand von 500 Patienten mit einer Infektionsrate von kleiner 1% ergibt sich für die Patienten in der Kohorte ohne antibiotische Prophylaxe kein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen. Während der gesamten Studiendauer werden die Komplikationen analysiert und die Sicherheit für die Patientengruppe ohne antibiotische Prophylaxe bewertet. Sollte sich dennoch eine relevante Erhöhung der Infektionsrate in der Patientengruppe ohne antibiotische Prophylaxe zeigen, wird die Studie abgebrochen.

Bei dem verwendeten Verfahren der pPB in LA handelt es sich um ein etabliertes Verfahren. Daher wird der Versicherungsschutz über die Vivantes Betriebshaft-/Berufshaftpflichtversicherung abgedeckt.

Es wurde bisher keine randomisierte Studie zur Bewertung der perinealen Prostatabiopsie ohne Antibiotikaprophylaxe durchgeführt. Wenn diese Studie eine akzeptable Inzidenz von Sepsis und Infektionen nach der Biopsie ohne den Einsatz von Antibiotika zeigt, sollte die regelmäßige Anwendung einer Antibiotikaprophylaxe vor der perinealen Prostatabiopsie überdacht werden. Die Reduzierung der Antibiotikaapplikation ist heute eine wichtige Herausforderung und ein Kernaspekt der antimikrobiellen Betreuung. Der übermäßige und unangemessene Einsatz von Antibiotika wird als wichtigste Ursache für bakterielle Resistenzen angesehen.

An dieser Studie werden ab Juni 2020 bis Juni 2021 ungefähr 900 Personen teilnehmen.

Hinweise zum Datenschutz

Für die Durchführung der Studie ist die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten erforderlich. Bei der Verarbeitung dieser Daten beachten wir die Anforderungen des Datenschutzes, insbesondere der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Welche Datenverarbeitungen finden statt?

Für die Studie werden wir anhand einer Anamnese, der Krankenakte und Vorbefunden ihre Patientendaten erfassen (dies beinhaltet auch Gesundheitsdaten, also Daten, die Aufschluss über Ihren Gesundheitszustand geben). Zusätzlich werden wir ca. 7 bis 21 Tagen nach der Prostatabiopsie telefonisch mit Ihnen Kontakt aufnehmen und mögliche Komplikationen durch die Prostatabiopsie abzufragen. Ihre Daten werden pseudonymisiert (d.h. unter Verwendung einer Kennung, aber ohne Nutzung Ihres Namens) in einer Studiendatenbank dokumentiert. Ihre Daten werden für die Dauer der Studie (12 Monate Einschlusszeit + 6 Monate Auswertung) gespeichert und dann nach statistischer Auswertung gelöscht, sofern nicht gesetzliche Speicherpflichten dem entgegenstehen.

Für die statistische Auswertung werden wir von einem Dienstleister unterstützt. Dieser erhält keine personenbezogenen Daten. Andere Übertragungen Ihrer Daten finden nicht statt.

Ein Austausch mit anderen Forschern und eine Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie findet nur in einer Form statt, die keinen Rückschluss auf Ihre Person erlaubt.

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage der Datenverarbeitung ist Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie (Art. 6 Abs. 1 lit. a, Art. 9 Abs. 2 lit. a DSGVO).

Die Erteilung der Einwilligung ist freiwillig und kann von Ihnen jederzeit widerrufen werden. Wir beenden dann die Verarbeitung Ihrer Daten und löschen alle gespeicherten Daten von Ihnen, soweit wir nicht gesetzlich zur Speicherung verpflichtet sind.

Sollten Sie sich gegen eine Teilnahme an der Studie entscheiden entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

Ihre Rechte

Ihnen steht jederzeit das Recht auf Auskunft über die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten durch uns zu. Zudem haben Sie das Recht Ihre bei uns gespeicherten Daten berichtigen oder löschen zu lassen, sofern die gesetzlichen Voraussetzungen dafür vorliegen. Ist eine Löschung Ihrer Daten nicht möglich (z.B. wegen gesetzlicher Aufbewahrungspflichten) werden Ihre Daten für einen weiteren Zugriff gesperrt. Zusätzlich besteht für Sie die Möglichkeit Ihre gespeicherten Daten in einem gängigen, maschinenlesbaren Format zu erhalten und durch uns an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen.

Soweit wir Ihre Daten auf Grundlage von berechtigten Interessen verarbeiten, haben Sie das Recht, jederzeit Widerspruch gegen die Verarbeitung Ihrer Daten einzulegen aus Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben.

Kontaktadressen

Verantwortlich für die Datenverarbeitung im Rahmen dieser Studie ist:

Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH

Aroser Allee 72 – 76

13407 Berlin

datenschutz@vivantes.de

Für die Geltendmachung Ihrer genannten Rechte wenden Sie sich bitte an diese Kontaktadresse.

Wir haben einen Datenschutzbeauftragten benannt. Diesen erreichen Sie unter den oben genannten Kontaktdaten mit dem Stichwort „z.Hd. Datenschutzbeauftragter“.

Sie haben auch das Recht sich an eine Datenschutz-Aufsichtsbehörde zu wenden. Die für uns zuständige Aufsichtsbehörde ist die Berliner Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit, Friedrichstr. 219, 10969 Berlin, mailbox@datenschutz-berlin.de. Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Dr. Karsten Günzel

Oberarzt

Klinik für Urologie

Dieffenbachstraße 1

10967 Berlin

Karsten.Guenzel2@vivantes.de

Klinik für Urologie
Dieffenbachstraße 1
10967 Berlin

Name, Vorname: _____



Einwilligungserklärung

Randomisierte Untersuchung zum Vergleich der perinealen Prostatabiopsie in Lokalanästhesie mit und ohne perioperativer, antibiotischer Prophylaxe

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

- Ich bin von Herrn / Frau (Dr. med.) _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Patienteninformation (oder Probandeninformation) und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

(Datum u. Unterschrift des Patienten/Probanden)

(Datum u. Unterschrift des Studienarztes)

10.4 Ethikvotum

ETHIK-KOMMISSION



ÄRZTEKAMMER BERLIN

ÄRZTEKAMMER BERLIN Friedrichstraße 16 · 10969 Berlin

Körperschaft des
öffentlichen Rechts

Persönlich / vertraulich

Ansprechpartner: Frau Jasper

Herrn Dr. med. Karsten Günzel
Vivantes Klinikum am Urban
Dieffenbachstraße 1
10967 Berlin

Telefon 0 30 / 4 08 06 – 26 46
Zentrale 0 30 / 4 08 06 – 0
Fax 0 30 / 4 08 06 – 22 98

www: aerkammer-berlin.de

Bitte stets angeben:
Unser Zeichen
Eth-27/20

Berlin, 05.08.2020

Berufsethische und berufsrechtliche Beratung zu Forschungsvorhaben nach § 15 Absatz 1 Berufsordnung

Titel: Randomisierte Untersuchung zum Vergleich der perinealen Prostatabi-
opsie in Lokalanästhesie mit und ohne perioperativer antibiotischer
Prophylaxe

Antragsteller: Herr PD Dr. med. Karsten Günzel

Antrag vom: 14.07.2020

Sehr geehrter Herr Dr. Günzel,

der Arbeitsausschuss II der Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin hat Ihren Antrag vom 14.07.2020 auf der Grundlage der von Ihnen vorgelegten Unterlagen geprüft und in der Sitzung am 05.08.2020 berufsethisch und berufsrechtlich beraten.

V O T U M

Gegen den Beginn des Vorhabens in der vorliegenden Form bestehen

- () keine grundlegenden berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.
- (x) keine grundlegenden berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken. Jedoch sind die in der Anlage enthaltenen Empfehlungen zu berücksichtigen.
- () grundlegende berufsethische / berufsrechtliche Bedenken (siehe ggf. Begründung unter I.)

I.

Grundlagen der Beratung sind

- die berufsrechtlichen Regelungen
- die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen
- die Empfehlungen der ICH-Guideline for Good Clinical Practice.

E-Mail: ek@aekb.de
Dokument mit qualifizierter elektronischer Signatur
ausschließlich an: eZugang@aekb.de

Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG

Konto Nr. 0001134000 IBAN DE48 3006 0601 0001 1340 00
BLZ 300 606 01 BIC (SWIFT-Code) DAAE DE DD

II.

Wir gehen davon aus, dass Sie unser Votum den weiteren an der Studie beteiligten Ärzten zur Kenntnis bringen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung der an der Studie beteiligten Ärzte bleibt durch die Stellungnahme der Ethik-Kommission unberührt.

Des Weiteren bitten wir darum, über Änderungen der Berliner Prüfzentren, alle nachträglichen Änderungen (abgesehen von rein formellen) des Prüfplans und seiner Anhänge sowie einen Abbruch der Studie unterrichtet zu werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt die Eintragung des Vorhabens in ein durch die WHO anerkanntes Register, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS).

Bitte stellen Sie der Ethik-Kommission nach Beendigung der Studie einen zusammenfassenden Bericht zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Stefan Müller-Lissner
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anlage

Anlage zum Votum vom 05.08.2020

Titel: Randomisierte Untersuchung zum Vergleich der perinealen Prostatabiopsie in Lokalanästhesie mit und ohne perioperativer antibiotischer Prophylaxe

Empfehlungen

Auf die bestehende Versicherung sollte in der Patienteninformation hingewiesen werden

Zum Prüfplan:

- Die Angaben zum primären Endpunkt (postoperative Komplikationsraten) sollten präzisiert werden.
- Die zeitliche Definition für „postoperativ“ fehlt.
- Es sollte erläutert werden, was unter Datenaustausch in „aggrierter“ Form (Pkt. 3.5.17) zu verstehen ist.
- Unter Punkt 3.5.8, vorletzter Spiegelstrich, sollte der Begriff „Studienmedikament“ gegen den Begriff „Antibiotikum“ ausgetauscht werden.



**Sitzung der Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin
Arbeitsausschuss Forschung II
pandemiebedingt im Rahmen einer Telefonkonferenz**

am 05.08.2020 in der Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin

An der Sitzung der Ethik-Kommission nahmen folgende Mitglieder teil:

Prof. Dr. med. Stefan Müller-Lissner	(Vorsitzender) Facharzt für Innere Medizin
PD Dr. med. Dr. rer. nat. Werner Hopfenmüller	Med. Statistik, Biometrie
Prof. Dr. jur. Christian Pestalozza	Jurist
PD Dr. med. Georg Art	Facharzt für Chirurgie
Martina Piotr	Laiin