

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie  
des St.-Antonius Hospitals gGmbH, Eschweiler  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen  
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Steffens

**Venöse Thromboembolie nach retropubischer radikaler Prostatektomie  
Ergebnisse einer retrospektiven Datenanalyse an einem deutschen  
Prostatakarzinomzentrum**

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

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Nicolas Montgomery Hall

geb. am: 28.03.1989 in Darmstadt

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2 Englische Zusammenfassung.....	2
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>3</b>
2.1 Venöse Thromboembolie.....	3
2.1.1 Pathophysiologie der venösen Thrombose.....	3
2.1.2 Epidemiologie der tiefen venösen Thrombose .....	4
2.1.3 Diagnostik der tiefen venösen Thrombose .....	5
2.1.4 Therapie der tiefen venösen Thrombose .....	8
2.1.5 Pathophysiologie der Lungenarterienembolie.....	9
2.1.6 Epidemiologie der Lungenarterienembolie.....	10
2.1.7 Diagnostik der Lungenarterienembolie.....	11
2.1.8 Therapie der Lungenarterienembolie .....	14
2.1.9 Risikoabschätzung und Prophylaxe der venösen Thromboembolie .....	16
2.2 Prostatakarzinom .....	18
2.2.1 Symptomatik und natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms .....	18
2.2.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....	19
2.2.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	19
2.2.4 Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	20
2.2.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	21
2.2.6 Therapie des Prostatakarzinoms .....	22
2.2.7 Prostatakarzinom und venöse Thromboembolien.....	26
<b>3 Konkrete Fragestellung .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Patienten und Methodik .....</b>	<b>29</b>
4.1 Prostatakarzinomzentrum.....	29
4.2 Patientenkollektiv.....	29
4.3 Operation und postoperativer Verlauf.....	30
4.4 Datenerhebung.....	30
4.5 Ethik.....	34
4.6 Statistik.....	34
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
5.1 Auftreten venöser Thromboembolien .....	35
5.2 Patientenalter.....	35

5.3	Body-Mass-Index .....	35
5.4	AB0-Blutgruppe .....	36
5.5	Tumorstadium nach UICC.....	36
5.6	ASA-Klassifikation .....	36
5.7	Dauer des Krankenhausaufenthalts .....	36
5.8	Operationsdauer .....	36
5.9	Lymphadenektomie und Anzahl entfernter Lymphknoten.....	37
5.10	Antiandrogene Therapie.....	37
5.11	Vorbestehende Antikoagulation, perioperative Bridging-Therapie und medikamentöse VTE-Prophylaxe.....	37
5.12	Frühere venöse Thromboembolie.....	38
5.13	Nikotinabusus.....	38
5.14	Auftreten von Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation .....	38
5.15	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	39
5.16	Auftreten einer Lymphozele.....	39
5.17	Notwendigkeit von Revisionseingriffen .....	39
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
6.1	Auftreten venöser Thromboembolien .....	44
6.2	Patientenalter.....	45
6.3	Body-Mass-Index.....	45
6.4	AB0-Blutgruppe .....	46
6.5	Tumorstadium nach UICC.....	46
6.6	ASA-Klassifikation .....	46
6.7	Dauer des Krankenhausaufenthalts .....	47
6.8	Operationsdauer .....	47
6.9	Lymphadenektomie und Anzahl entfernter Lymphknoten.....	47
6.10	Antiandrogene Therapie.....	48
6.11	Vorbestehende Antikoagulation, perioperative Bridging-Therapie und medikamentöse VTE-Prophylaxe.....	48
6.12	Frühere venöse Thromboembolie.....	49
6.13	Nikotinabusus.....	49
6.14	Auftreten von Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation .....	50
6.15	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	50
6.16	Auftreten einer Lymphozele.....	50
6.17	Notwendigkeit von Revisionseingriffen .....	51
6.18	Limitationen .....	51
6.19	Fazit .....	52

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>75</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	75
8.2	Tabellenverzeichnis .....	75
8.3	Publikationen.....	76
8.4	Danksagung .....	77
8.5	Lebenslauf .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CI	95%-Konfidenzintervall
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CT	Computertomographie
CTPA	Computertomographische Pulmonalisangiographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
DRU	Digitale Rektale Untersuchung
HDR	High-Dose-Rate
IPK	Intermittierende Pneumatische Kompression
LDR	Low-Dose-Rate
LE	Lungenarterienembolie
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LND	Lymphadenektomie
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTPS	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe
NMH	Niedermolekulare Heparine
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds-Ratio

PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PKZ	Prostatakarzinomzentrum
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RPE	Radikale Prostatovesikulektomie
sPESI	simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktionierte Heparine
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V/P-SPECT	Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie

# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 Deutsche Zusammenfassung**

Die radikale Prostatovesikulektomie stellt eine kurative Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom dar. Aufgrund diverser methodischer Weiterentwicklungen ist sie unlängst zu einem etablierten Operationsverfahren mit guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen avanciert. Allerdings zählen derartige tumorchirurgische Operationen im Bereich des kleinen Beckens zu Hochrisikoeingriffen bezüglich möglicher thromboembolischer Komplikationen. Vor dem Hintergrund der von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. geförderten uroonkologischen Zentrumsbildung wird diesen zentrumsspezifischen Daten zur peri- und postoperativen Behandlungs- und Ergebnisqualität nach radikaler Prostatovesikulektomie ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der vorliegenden Dissertation werden folgerichtig die Auftretensrate venöser Thromboembolien sowie deren möglichen dispositionellen Risikofaktoren nach offener operativer radikaler retropubischer Prostatovesikulektomie analysiert. In dem von OnkoZert zertifizierten Prostatakarzinomzentrum wurde hierzu ein Gesamtkollektiv von insgesamt 767 Patienten zwischen Januar 2008 und Dezember 2019 mithilfe des klinikinternen Tumordokumentationssystems standardisiert untersucht.

Neben deskriptiver Statistik erfolgte eine multivariate logistische Regression zur Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten venöser thromboembolischer Komplikationen.

Bei insgesamt 16 (2,1%) radikal prostatektomierten Patienten konnte eine venöse Thromboembolie während des stationären Klinikaufenthaltes detektiert werden; hiervon erlitten 15 (93,8%) Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose und 6 (37,5%) Patienten eine Lungenarterienembolie.

Unter den analysierten patienteneigenen Risikofaktoren konnten Nicht-0-Blutgruppen als Risikofaktor für venöse thromboembolische Komplikationen identifiziert werden ( $p=0,03$ ). Weiterhin waren Blutverluste, die zu konsekutiven Transfusionen führten ( $p=0,04$ ), Komplikationen, die Revisionseingriffe nach sich zogen ( $p=0,04$ ) sowie eine postoperative Lymphozelenbildung ( $p<0,001$ ) mit einem erhöhten Risiko venöser Thromboembolien assoziiert.

Die eigene Datenanalyse stellt somit einen Beitrag zur Steigerung der Patientensicherheit dar, da bei Vorliegen oben genannter Risikokonstellationen engmaschig und prospektiv auf Symptome venöser Thromboembolien geachtet, eine frühzeitige Diagnostik eingeleitet und zukünftig eine auf individuelle Risikofaktoren abgestimmte Thromboseprophylaxe initiiert werden kann.

## 1.2 Englische Zusammenfassung

### ***Venous thromboembolism following retropubic radical prostatectomy: Results of a retrospective data analysis at a German prostate cancer center***

The radical prostatectomy represents a curative treatment option for localized prostate cancer. Due to numerous methodological advancements and modifications, it has recently evolved into a safe and standardized surgical procedure with good oncological as well as functional outcomes. However, such surgical operations in the pelvic region are considered high-risk interventions regarding potential thromboembolic complications. In the context of uro-oncological center formation supported by the German Cancer Society, center-specific data on peri- and postoperative treatment and outcome quality after radical prostatectomy are given high importance.

In the present dissertation, the incidence rate of venous thromboembolisms and their potential patient-specific risk factors following open radical retropubic prostatectomy are consequently analyzed. A total cohort of 767 patients treated between January 2008 and December 2019 in the OncoCert-certified Prostate Cancer Center was examined using the clinic's internal tumour documentation system.

In addition to descriptive statistics, multivariate logistic regression was performed to identify risk factors for the occurrence of venous thromboembolic complications. Among a total of 16 (2.1%) patients who underwent radical prostatectomy, venous thromboembolism was detected during the inpatient hospital stay; of these, 15 (93.8%) patients experienced deep vein thrombosis, and 6 (37.5%) patients suffered from pulmonary artery embolism.

Among the analyzed patient-specific risk factors, non-O blood groups were identified as a risk factor for venous thromboembolic complications ( $p=0.03$ ). Furthermore, blood loss leading to consecutive transfusions ( $p=0.04$ ), complications necessitating revision procedures ( $p=0.04$ ), and postoperative lymphocele formation ( $p<0.001$ ) were associated with an increased risk of venous thromboembolism.

The data analysis contributes to enhancing patient safety, as close and prospective monitoring for symptoms of venous thromboembolism can be initiated in the presence of the mentioned risk constellations, enabling early diagnosis, and facilitating the initiation of thromboprophylaxis tailored to individual risk factors in the future.

## **2 Einleitung**

Der nachfolgende Abschnitt bildet die Grundlage für das Verständnis der weiteren Arbeit. Zunächst wird das Krankheitsbild der venösen Thromboembolie mitsamt der zugehörigen Diagnostik und Therapie anhand aktueller Literatur erläutert. Im Anschluss wird das Prostatakarzinom mit Fokus auf die operative Therapie mittels retropubischer radikaler Prostatovesikulektomie erörtert, da sich die untersuchten Patienten in dieser Studie dieser Operation unterzogen haben.

### **2.1 Venöse Thromboembolie**

Der Begriff der venösen Thromboembolie (VTE) umfasst die venöse Thrombose sowie die Lungenarterienembolie (LE) als zwei Manifestationsformen derselben Erkrankung (Kasper & Lindhoff-Last 2015, Linnemann *et al.* 2023). Die VTE zählt zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen und ist weltweit die dritthäufigste kardiovaskulär bedingte Todesursache (Linnemann *et al.* 2023). Im Folgenden sollen die Entitäten der venösen Thrombose und der LE genauer betrachtet werden.

#### **2.1.1 Pathophysiologie der venösen Thrombose**

Die venöse Thrombose beschreibt eine intravasale Blutgerinnung, die zur Bildung eines Koagels innerhalb einer Vene führt. Dieser kann die Gefäßstrombahn teilweise oder vollständig verlegen. Grundsätzlich können alle venösen Gefäße von einer Thrombose betroffen sein, am häufigsten tritt die venöse Thrombose jedoch an der unteren Extremität auf (Linnemann *et al.* 2023, Mackman 2008). Es wird unterschieden in Thrombosen des tiefen Venensystems und Thrombosen des epifaszialen Venensystems, welche auch als Thrombophlebitis bezeichnet werden (Linnemann *et al.* 2023). Im Folgenden bezieht sich der Begriff der tiefen Venenthrombose (TVT), sofern nicht anders bezeichnet, auf die Thrombose des tiefen Beinvenensystems.

Venöse Thrombosen entstehen aufgrund von den als Virchow-Trias bezeichneten Störungen der Blutgerinnung, Veränderungen des Gefäßendothels sowie einer Verringerung der Blutflussgeschwindigkeit (Virchow 1856). Die Entstehung einer TVT beginnt meist im Bereich von Venenklappen der Unterschenkelvenen und kann im Verlauf zu den proximalen Venen ascendieren (Nicolaidis *et al.* 1971, Stone *et al.* 2017). Thromben in venösen Gefäßen sind in der Regel fibrinreich und enthalten Erythrozyten (Chandrashekar *et al.* 2018). Im weiteren Verlauf kommt es zunächst zu einer entzündlichen Reaktion und zur langsamen Rekanalisation des okkludierten Gefäßes (Baldwin *et al.* 2013). Schädigung der Venenklappen durch die entzündlichen Prozesse kann einen Reflux innerhalb der venösen Gefäße und eine venöse Hypertonie verursachen. Dies und eine ggf. anhaltende Obstruktion des venösen Gefäßes sind die Grundlage für das häufig auftretende postthrombotische Syndrom, welches

mit Symptomen wie Schmerzen und Schwellung der betroffenen Extremität, Schweregefühl, Ödemen, Hyperpigmentierung, Lipodermatosklerose und in schweren Fällen Ulzerationen einhergeht (Kahn 2016). Alle der hier beschriebenen Stadien können symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen.

### **2.1.2 Epidemiologie der tiefen venösen Thrombose**

Die tiefe venöse Thrombose ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von 45 bis 162 pro 100.000 Personen pro Jahr mit einer stark ansteigenden Inzidenz mit zunehmendem Patientenalter (Cushman *et al.* 2004, Heit 2015, Naess *et al.* 2007, Wendelboe & Raskob 2016). In höherem Alter scheint die TVT häufiger bei Männern aufzutreten (Anderson *et al.* 1991, Cushman *et al.* 2004, Naess *et al.* 2007), während bei jüngeren Patienten in manchen Studien eine höhere Inzidenz bei Frauen gefunden wurde (Naess *et al.* 2007, Oger *et al.* 2000), was allerdings in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (Anderson *et al.* 1991, Cushman *et al.* 2004). Weiterhin zeigen sich Unterschiede in der Inzidenz der TVT abhängig von der ethnischen Herkunft. So treten TVT in der asiatischen und lateinamerikanischen Bevölkerung signifikant seltener auf als bei Kaukasiern und Afrikanern (Klatsky *et al.* 2000, White *et al.* 1998).

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE und damit auch für eine TVT sind ein Mangel an Protein S, Protein C und Antithrombin sowie die Faktor-V-Leiden-Mutation (Phillippe 2017). Weiterhin haben Personen der Blutgruppe 0 ein niedrigeres Risiko, eine TVT zu erleiden als Personen mit einer Nicht-0-Blutgruppe (Dentali *et al.* 2012, Franchini & Makris 2013).

Es existieren zahlreiche erworbene Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE, die mit einer Störung der Komponenten der Virchow-Trias einhergehen (Stone *et al.* 2017). Dazu zählen Konditionen, die mit einer verringerten Mobilisierung des Patienten einhergehen, wie lange Flug- und Busreisen, Ruhigstellung der unteren Extremität, Hospitalisierung und Unterbringung in Pflegeeinrichtungen, Operationen, (Querschnitts-)Lähmung, Trauma oder Schlaganfall (Heit *et al.* 2016, Kesieme *et al.* 2011, Phillippe 2017, Stone *et al.* 2017). Schwangerschaft und Wochenbett, Übergewicht (Phillippe 2017, Stone *et al.* 2017) und Rauchen (Al-Nasser 2020, Anand 2017, Zhang *et al.* 2014) zählen ebenso zu erworbenen Risikofaktoren. Weiterhin geht eine Vielzahl von Erkrankungen mit einem erhöhten Thromboserisiko einher: Herzinsuffizienz, Varikosis, frühere VTE, maligne Tumorleiden, nephrotisches Syndrom, rheumatologische Erkrankungen und akute Infektionen wie beispielsweise COVID-19 (Kesieme *et al.* 2011, Kollias *et al.* 2021, Phillippe 2017, Stone *et al.* 2017). Nicht zuletzt erhöhen auch verschiedene ärztliche Therapien das Risiko für eine TVT. Hierbei spielen medikamentöse Therapien wie hormonelle Kontrazeption, Chemotherapie und

Kortikosteroide ebenso eine Rolle wie Operationen, mechanische Beatmung und das Vorhandensein von zentralvenösen Kathetern (Phillippe 2017).

Von den genannten Risikofaktoren sind maligne Tumorerkrankungen von besonderer Bedeutung: Krebspatienten haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein rund siebenfach erhöhtes VTE-Risiko und etwa 20-30% der Erstmanifestationen von VTE betreffen Krebspatienten, wobei für Prostatakarzinome im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ein relativ niedriges VTE-Risiko beschrieben wird (Timp *et al.* 2013).

Die 7-Tages-Sterblichkeit von Patienten mit TVT ohne begleitende LE liegt bei 0,66% bis 3,7% (Heit *et al.* 1999, Lecumberri *et al.* 2011), die 5-Jahres-Sterblichkeit bei 25-39% (Beyth *et al.* 1995, Prandoni *et al.* 1996), wobei die Todesursache in den allermeisten Fällen nicht eine VTE ist.

Ein postthrombotisches Syndrom tritt in 20-50% der Fälle auf, wobei ein schwerer Verlauf mit Ulzerationen bei 5-10% der Fälle eintritt (Kahn 2016).

Postoperative TVT treten bei Patienten ohne durchgeführte Thromboseprophylaxe abhängig von der Art der Operation und Schwere der Erkrankung in 15-60% der Fälle auf, wobei die Rate bei Ersatz des Knie- und Hüftgelenks und Osteosynthesen von hüftgelenknahen Frakturen am größten ist (Geerts *et al.* 2004). Für Patienten nach retropubischer radikaler Prostatovesikulektomie wurde eine Rate von 1,0-15,7% berechnet (Tikkinen *et al.* 2018), wobei die unter Durchführung von Prophylaxemaßnahmen ermittelten Werte zwischen 0,8-15,7% liegen (Naik *et al.* 2019). Postoperative TVT können bereits häufig unmittelbar nach einer Operation nachgewiesen werden, verlaufen etwa zur Hälfte asymptomatisch und zeigen sich in etwa 35% der Fälle spontan rückläufig (Flanc *et al.* 1968, Kakkar *et al.* 1969, Maynard *et al.* 1991).

### **2.1.3 Diagnostik der tiefen venösen Thrombose**

Zur Diagnostik der TVT stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Als Grundlage dienen Anamnese und klinische Untersuchung. Diese werden ergänzt durch Laboruntersuchungen und bildgebende oder nuklearmedizinische Verfahren, die eine Thrombose direkt oder indirekt nachweisen können.

#### *Anamnese und klinische Untersuchung*

Eine gezielte Anamnese zu bestehenden Symptomen und Risikofaktoren ist die Grundlage für weitergehende Untersuchungen für die Diagnose einer venösen Thrombose. Die Leitsymptome der venösen Thrombose sind (asymmetrische) Überwärmung, Schwellung, Ödeme, (Druck-)Schmerz und eine Erweiterung von Kollateralvenen der betroffenen Extremität, wobei sich die klinische Untersuchung allein nur eingeschränkt zum Nachweis oder Ausschluss einer venösen Thrombose eignet (Goodacre *et al.* 2005). Klinische Zeichen wie

das Homans-Zeichen (Wadenschmerz bei Dorsalflexion im Sprunggelenk) sind ebenfalls wenig zuverlässig (Cranley *et al.* 1976). Bessere Ergebnisse erzielt die Anwendung validierter Scores, wie dem Score nach Wells (Wells 2007, Wells *et al.* 1997), die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thrombose anhand von klinischen Kriterien und bestehenden Risikofaktoren strukturiert ermitteln und damit wegweisend für die weitere Diagnostik sind (Goodacre *et al.* 2005, Linnemann *et al.* 2023).

### *D-Dimer-Test*

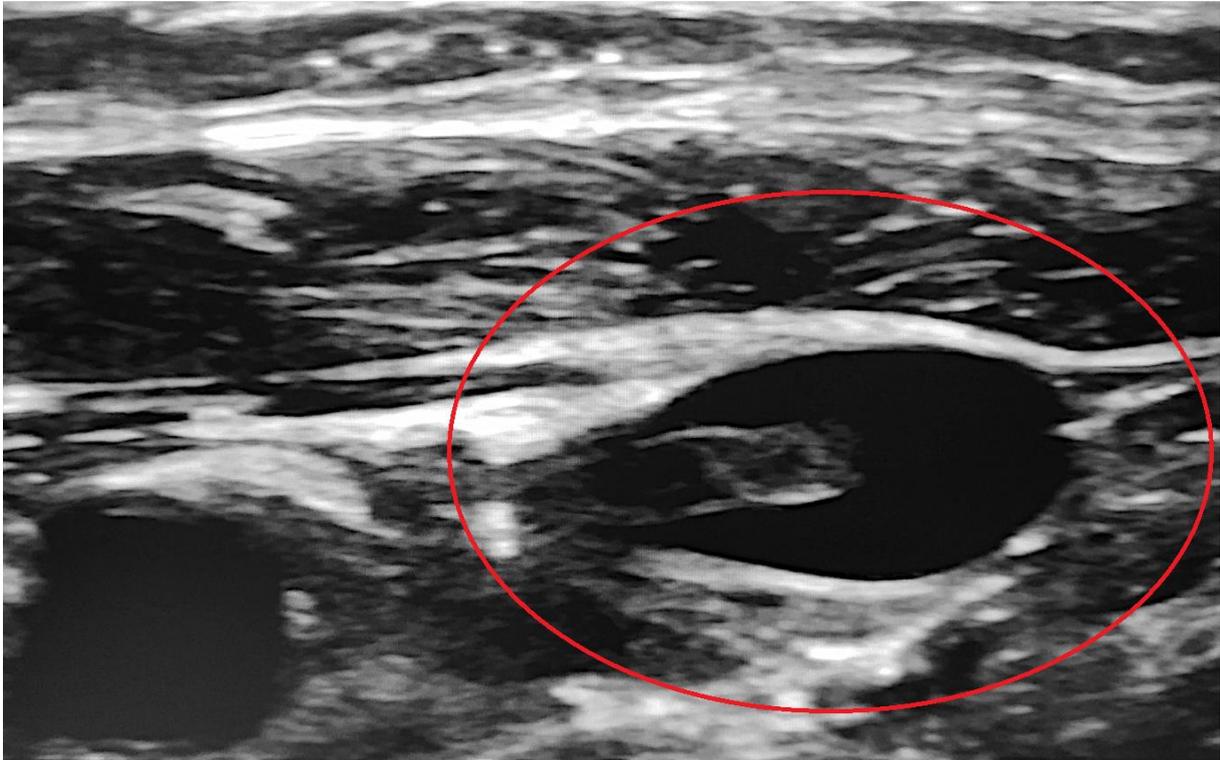
Das D-Dimer-Antigen ist ein Marker für den Abbau von Fibrin. Es wird durch die Spaltung von quervernetztem Fibrin durch Plasmin freigesetzt und kann durch handelsübliche Tests im Blut nachgewiesen werden (Adam *et al.* 2009). Ein positiver D-Dimer-Antigen-Nachweis ist ein sensibler Hinweis für die Aktivierung der Blutgerinnung und damit einhergehender Fibrinolyse und tritt damit auch bei VTE auf. Da es jedoch auch im Rahmen zahlreicher Konditionen wie Trauma, Operationen, Entzündungsreaktionen, Schwangerschaft oder maligner Tumorerkrankungen (Stone *et al.* 2017) zu einer Erhöhung der D-Dimer-Antigene im Blut kommt, ist diese Untersuchung wenig spezifisch und eignet sich deshalb in erster Linie zum Ausschluss einer VTE bei Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für deren Vorliegen (Aguilar & del Villar 2007). Insbesondere zum Nachweis einer VTE bei postoperativen Patienten ist ein D-Dimer-Test daher nicht zuverlässig geeignet.

Zur Bestimmung des D-Dimer-Antigens stehen eine Reihe unterschiedlicher Testverfahren zur Verfügung, darunter Enzyme-linked immunosorbent assay, Latex agglutination assay und Manual whole-blood agglutination (Adam *et al.* 2009).

### *Sonographie*

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität, flächendeckender Verfügbarkeit und schnellen Anwendbarkeit ist die Sonographie das bildgebende Verfahren der ersten Wahl zur Diagnose der TVT (Linnemann *et al.* 2023). Hierbei steht als einfachste Möglichkeit die Kompressionssonographie zur Verfügung, bei der die Venen der unteren Extremität an einzelnen Orten oder im gesamten Verlauf unter Druck mit dem Schallkopf auf vollständige Komprimierbarkeit überprüft werden (Needleman *et al.* 2018). Eine Konsensuskonferenz der amerikanischen Society of Radiologists in Ultrasound empfiehlt die primäre Anwendung der vollständigen Duplexsonographie, welche die Kompressionssonographie mit Farbdoppler-Bildern und Spektraldoppler-Flussprofilen kombiniert (Needleman *et al.* 2018). Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie nennt die alleinige Kompressionssonographie als mögliche Alternative, wenn die Expertise zur duplex-unterstützten vollständigen Sonographie nicht verfügbar ist, empfiehlt dann allerdings bei unauffälligen Befunden eine Wiederholungsuntersuchung innerhalb von vier bis sieben Tagen, um eine ausreichende Sensitivität zu erreichen

(Linnemann *et al.* 2023). Sensitivität und Spezifität der Sonographie liegen je nach Verfahren bei 90,1% bis 97,9%, bzw. bei 97,3% bis 99,8% (Bhatt *et al.* 2020).



**Abbildung 1:** Sonographische Darstellung einer Thrombose der Vena jugularis interna mit Teilokklusion des Gefäßlumens (rote Markierung).

### *Phlebographie*

Die konventionelle kontrastmittelgestützte Phlebographie ist der Goldstandard für den Nachweis einer TVT (Stone *et al.* 2017). Bei dieser Untersuchung wird über eine kanülierte Fußvene nach Anlegen eines proximalen Tourniquets ein Röntgenkontrastmittel injiziert und anschließend werden mehrere Röntgenaufnahmen des Venensystems angefertigt, anhand derer Diagnose oder Ausschluss einer TVT erfolgen (Kesieme *et al.* 2011, Stone *et al.* 2017). Nachteile dieser Untersuchung sind die Invasivität und Schmerzhaftigkeit, Strahlenbelastung, fehlende flächendeckende Verfügbarkeit und abnehmende Routine bei der Durchführung der Untersuchung sowie Kontraindikation bei Kontrastmittelallergie und Niereninsuffizienz (Hach & Hach-Wunderle 2003, Kesieme *et al.* 2011, Min *et al.* 2016, Stone *et al.* 2017). Aufgrund dieser Nachteile wird die Phlebographie zunehmend von der Sonographie verdrängt und wird in der aktuellen deutschen Leitlinie nur für spezielle Indikationen empfohlen (Linnemann *et al.* 2023).

### *Computertomographische Venographie*

Die Venographie mittels Computertomographie (CT) basiert auf der intravenösen Gabe von Röntgenkontrastmittel und anschließendem Anfertigen der CT-Schnittbilder, anhand derer das

Gefäßsystem beurteilt werden kann. Die Vorteile dieser Untersuchung sind die flächendeckende Verfügbarkeit und im Vergleich zur Phlebographie einfacheren Durchführbarkeit und die Möglichkeit der kombinierten Anwendung mit pulmonaler Angiographie zur Detektion einer möglicherweise begleitend vorliegenden LE. Weiterhin kann die CT-Venographie Hinweise auf ggf. vorliegende extravaskuläre Ursachen der TVT liefern (Min *et al.* 2016, Stone *et al.* 2017, Thomas *et al.* 2008). Insbesondere vor geplanten invasiven Eingriffen ist die Schnittbildgebung zur Therapieplanung sinnvoll (Linnemann *et al.* 2023). Nachteile sind insbesondere die hohe Strahlenbelastung und die Notwendigkeit der Gabe von Röntgenkontrastmitteln mit den gleichen Einschränkungen wie bei der Phlebographie (Min *et al.* 2016, Stone *et al.* 2017). Die CT-Venographie hat eine Sensitivität und Spezifität von 89-100% bzw. 94-100% für die Diagnose einer TVT (Min *et al.* 2016).

#### *Magnetresonanztomographische Venographie*

Magnetresonanztomographie (MRT) bietet eine weitere nicht-invasive Möglichkeit der Diagnose von TVT mittels Schnittbildgebung. Die MRT-Venographie bietet Vorteile bei Patientengruppen, bei denen Sonographie und Phlebographie technisch schwierig durchzuführen sein können, wie beispielsweise bei ausgeprägter Adipositas, ohne die Strahlenbelastung und Notwendigkeit der Gabe von Röntgenkontrastmitteln einer CT-Venographie (Abdalla *et al.* 2015). Ein weiterer Vorteil, ähnlich zur CT-Venographie, ist die Möglichkeit der Beurteilung extravaskulärer Strukturen zum Nachweis extravaskulärer Ursachen einer TVT (Min *et al.* 2016). Nachteile sind der hohe Kostenaufwand, eine mangelnde flächendeckende Verfügbarkeit und Kontraindikation bei Patienten mit nicht-MRT-kompatiblen Devices (Kesieme *et al.* 2011, Min *et al.* 2016). Sensitivität und Spezifität der MRT-Venographie liegen bei 89-95%, bzw. 94-97% (Abdalla *et al.* 2015).

#### *Sonstige Verfahren*

Neben den bisher genannten diagnostischen Möglichkeiten gibt es noch eine Reihe weiterer Verfahren zur Diagnose der TVT, die allerdings im heutigen klinischen Alltag keine Bedeutung mehr haben, weshalb hier nicht weiter auf die einzelnen Verfahren eingegangen werden soll. Der Vollständigkeit halber seien sie aber genannt: Impedanz-Plethysmographie (Kesieme *et al.* 2011), Technetium-99m-RBC-Venographie (Pinson *et al.* 1991) und Iod-125-Fibrinogen-Scan (Kakkar *et al.* 1970).

### **2.1.4 Therapie der tiefen venösen Thrombose**

Die Therapie der tiefen venösen Thrombose besteht aus mehreren Elementen. Umgehend nach Diagnosestellung soll gemäß aktuellen Leitlinien eine therapeutische Antikoagulation erfolgen mit dem Ziel, das Risiko für eine Embolisierung des Thrombus zu reduzieren, das

Wachstum des Thrombus zu bremsen und den Schweregrad eines auftretenden postthrombotischen Syndroms zu mildern (Linnemann *et al.* 2023, Wells *et al.* 2014). An die akute Antikoagulationstherapie schließt sich eine Erhaltungstherapie in ggf. reduzierter Dosierung an, um Frührezidive zu vermeiden. Diese wird für drei bis sechs Monate fortgeführt und bei Patienten mit anhaltenden Risikofaktoren für ein Rezidiv im Sinne einer Sekundärprophylaxe ggf. auch länger (Linnemann *et al.* 2023, Min *et al.* 2016, Ortel *et al.* 2020, Wells *et al.* 2014). Zur Antikoagulation eignen sich unter Berücksichtigung der spezifischen Indikationen und Kontraindikationen niedermolekulare Heparine (NMH), unfraktionierte Heparine (UFH), Vitamin-K-Antagonisten (VKA), Pentasaccharide und direkte orale Antikoagulantien (DOAK) (Linnemann *et al.* 2023, Nutescu *et al.* 2016).

Zusätzlich zur Antikoagulation ist eine Kompressionstherapie des betroffenen Beines mittels Kompressionsverbands oder -strumpfs indiziert, sowohl um akute Beschwerden zu lindern als auch das Risiko eines postthrombotischen Syndroms zu reduzieren (Linnemann *et al.* 2023, Partsch & Blättler 2000, Prandoni *et al.* 2004).

Rekanalisierende Maßnahmen können nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden und kommen vor allem bei Patienten mit iliofemorale Thrombosen in Frage. Hierbei stehen kathetergestützte mechanische und pharmakologische Therapien zur Verfügung, eine systemische Thrombolyse wird wegen des hohen Blutungsrisikos nicht empfohlen (Linnemann *et al.* 2023, Min *et al.* 2016, Ortel *et al.* 2020). Ziel der rekanalisierenden Therapie ist die Reduktion von pulmonaler Embolisierung und des Auftretens eines postthrombotischen Syndroms (Sharifi 2010, Ortel *et al.* 2020).

In Einzelfällen kann die Implantation eines Vena cava-Filters sinnvoll sein, um pulmonale Embolisierungen zu verhindern (Jiang *et al.* 2017, Young *et al.* 2010).

### **2.1.5 Pathophysiologie der Lungenarterienembolie**

Eine Lungenarterienembolie (LE) entsteht durch die Embolisierung eines venösen Thrombus und dessen Verschleppung durch den Blutstrom in die pulmonalarterielle Strombahn. Die LE stellt eine potentiell tödliche Manifestationsform der venösen Thromboembolie dar (Giordano *et al.* 2017). Andere Ursachen für eine Verlegung von Lungenarterien stellen Tumore, Fett oder Luft dar, diese sind jedoch für die vorliegende Arbeit nicht relevant. Durch den vollständigen oder teilweisen Verschluss von Lungenarterien kommt es zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand und damit zu einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast, wobei das Ausmaß der Auswirkungen auf den rechten Ventrikel entscheidend für das Outcome ist (Essien *et al.* 2019). Hämodynamische Auswirkungen sind ab einer Verlegung von 25-30% der pulmonalarteriellen Strombahn zu erwarten (McIntyre & Sasahara 1971). So kommt es zunächst zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes, wodurch der Blutfluss

durch die noch perfundierten Gefäße erhöht und so der systemische Blutdruck stabilisiert wird. Diese Adaptionsmechanismen sind jedoch begrenzt und es kommt durch eine Verlängerung der rechtsventrikulären Kontraktion sowie einen ggf. auftretenden Rechtsschenkelblock zu einer Desynchronisierung der ventrikulären Aktivität und damit zu einer verminderten diastolischen Füllung des linken Ventrikels. Dies kann zu einer systemischen Hypotension mit hämodynamischer Instabilität und Schock führen, was mit einem schlechten Outcome verbunden ist (Konstantinides *et al.* 2019). Etwa 10% der Lungenarterienembolien verläuft fulminant mit einem raschen letalen Ausgang, allerdings lässt sich bereits bei etwa der Hälfte der hämodynamisch stabilen Patienten mit LE eine rechtsventrikuläre Dysfunktion nachweisen, was mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (Kearon 2003). Infolge der kardiozirkulatorischen Störungen kann es zu Störungen des Gasaustauschs kommen, was sich vor allem durch Hypoxämie bemerkbar macht, welche mit dem Ausmaß der pulmonalarteriellen Okklusion korreliert (Konstantinides *et al.* 2019, McIntyre & Sasahara 1971). Kleinere distale LE können zu Lungeninfarkten mit alveolären Blutungen, Hämoptysen und Pleuritis führen, welche häufig nur geringe Auswirkungen auf die respiratorische Funktion haben (Konstantinides *et al.* 2019). Wird die Akutphase der LE überlebt, kommt es in den nächsten Wochen in der Regel zu einer Resorption des Embolus (Kearon 2003). In etwa 2-5% der Fälle kommt es zu einer unzureichenden Resorption und es entwickelt sich eine chronische pulmonalarterielle Hypertonie (Zhang *et al.* 2018).

### **2.1.6 Epidemiologie der Lungenarterienembolie**

Die LE ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von 39-115 Fällen und einer assoziierten Mortalität von 9-32 Todesfällen pro 100.000 Personen und Jahr (Wendelboe & Raskob 2016). Autopsiestudien an im Krankenhaus verstorbenen Patienten zeigen LE in 13-26% der Patienten, wobei diese in 6-10% der Fälle die Todesursache darstellen und in vielen Fällen klinisch unentdeckt bleiben (Sandler & Martin 1989, Lindblad *et al.* 1991).

Das Risiko einer pulmonalarteriellen Embolisierung ist bei proximalen TVT höher als bei isolierten distalen (Kearon 2003). Asymptomatische LE liegen bei 35-66% der Patienten mit symptomatischer TVT vor (Stoeva *et al.* 2019), während bei nur etwa der Hälfte der Patienten mit symptomatischer LE eine TVT nachgewiesen werden kann, vermutlich weil es in den anderen Fällen zu einer vollständigen Embolisierung des Thrombus kommt (Becattini *et al.* 2016, Giordano *et al.* 2017).

Die Einteilung der Patienten mit LE in Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko-Gruppen, abhängig vom Vorliegen von Rechtsherzbelastungszeichen, bzw. Rechtsherzbelastungszeichen und hämodynamischer Instabilität, erlaubt eine genauere Einschätzung des Outcomes (Essien *et al.* 2019). Die 1-Jahres-Überlebensrate in der Niedrigrisiko-Gruppe

liegt bei über 95%, während die Sterblichkeit in der Intermediär- bzw. Hochrisiko-Gruppe bei 5-15%, respektive bis zu 50% liegt (Giordano *et al.* 2017).

Da die LE eine Folge der TVT ist, ergeben sich die gleichen bereits oben beschriebenen genetischen und erworbenen Risikofaktoren für eine TVT.

LE nach größeren operativen Eingriffen treten abhängig von der Art der Operation in 0,3-30% der Fälle auf und stellen die häufigste vermeidbare Todesursache bei postoperativen Patienten dar (Temgoua *et al.* 2017).

### **2.1.7 Diagnostik der Lungenarterienembolie**

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung stehen eine Reihe weiterer diagnostischer Verfahren zur Verfügung, um eine LE zu diagnostizieren und deren Schweregrad zu beurteilen. Die Bandbreite reicht hier von laborchemischen Methoden über Elektrokardiographie bis zu radiologischen und nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren.

#### *Anamnese und klinische Untersuchung*

Eine gezielte Anamnese zu Symptomatik und Risikofaktoren der LE bildet die Grundlage für die weiteren Untersuchungen. Das klinische Bild der LE ist vielfältig und reicht von völlig asymptomatischen Patienten bis hin zu obstruktivem Schock und Kreislaufstillstand. Generell ist die Symptomatik häufig unspezifisch, die Leitsymptome sind jedoch Dyspnoe, Thoraxschmerz, (Prä-) Synkopen und Hämoptysen (Konstantinides *et al.* 2019). Zeichen der Hypoxämie und eine verringerte arterielle Sauerstoffsättigung treten häufig auf. Klinische Scores wie der Wells Score (Wells *et al.* 2000) oder der vereinfachte Geneva Score (Klok *et al.* 2008) helfen, die Wahrscheinlichkeit für eine LE einzuschätzen und die Notwendigkeit weiterer Diagnostik zu beurteilen.

#### *Elektrokardiographie*

Neben ihrem Wert für differentialdiagnostische Überlegungen bei Dyspnoe und Thoraxschmerz kann die Elektrokardiographie Hinweise auf das Vorliegen einer LE liefern. Wegweisend sind hierbei elektrokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung wie Rechtsschenkelblock, P-pulmonale, Rechtsachsenabweichung, T-Negativierungen in V1-V4 oder S1Q3T3-Typ. Unspezifischere Anzeichen einer LE können Sinustachykardie und Vorhofflimmern sein (Konstantinides *et al.* 2019, Qaddoura *et al.* 2017).

#### *D-Dimer-Test*

Der D-Dimer-Test wurde bereits bei der Diagnostik der TVT detailliert beschrieben. Auch bei der LE eignet sich die Bestimmung der D-Dimere vor allem zum Ausschluss der Erkrankung

bei niedriger Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, wobei der prädiktive Wert bei der LE höher einzuschätzen ist als bei der TVT (Hach-Wunderle *et al.* 2015).

#### *Laborchemische kardiale Biomarker*

Kardiale Biomarker können bei Einschätzung des Schweregrads einer LE helfen. Erhöhte Serum-Troponin-Werte sind ein Zeichen für Myokardschäden und mit einer schlechteren Prognose bei einer LE assoziiert (Konstantinides *et al.* 2019).

Bei Dehnung von Kardiomyozyten kommt es zur Ausschüttung von B-Typ natriuretischem Peptid (BNP) und N-terminalem proBNP (NT-proBNP), welches hoch-sensitiv und hoch-spezifisch für die Detektion einer Rechtsherzbelastung ist (Essien *et al.* 2019). Dementsprechend sind normwertige BNP- und NT-proBNP-Spiegel mit einer guten Prognose assoziiert (Konstantinides *et al.* 2019).

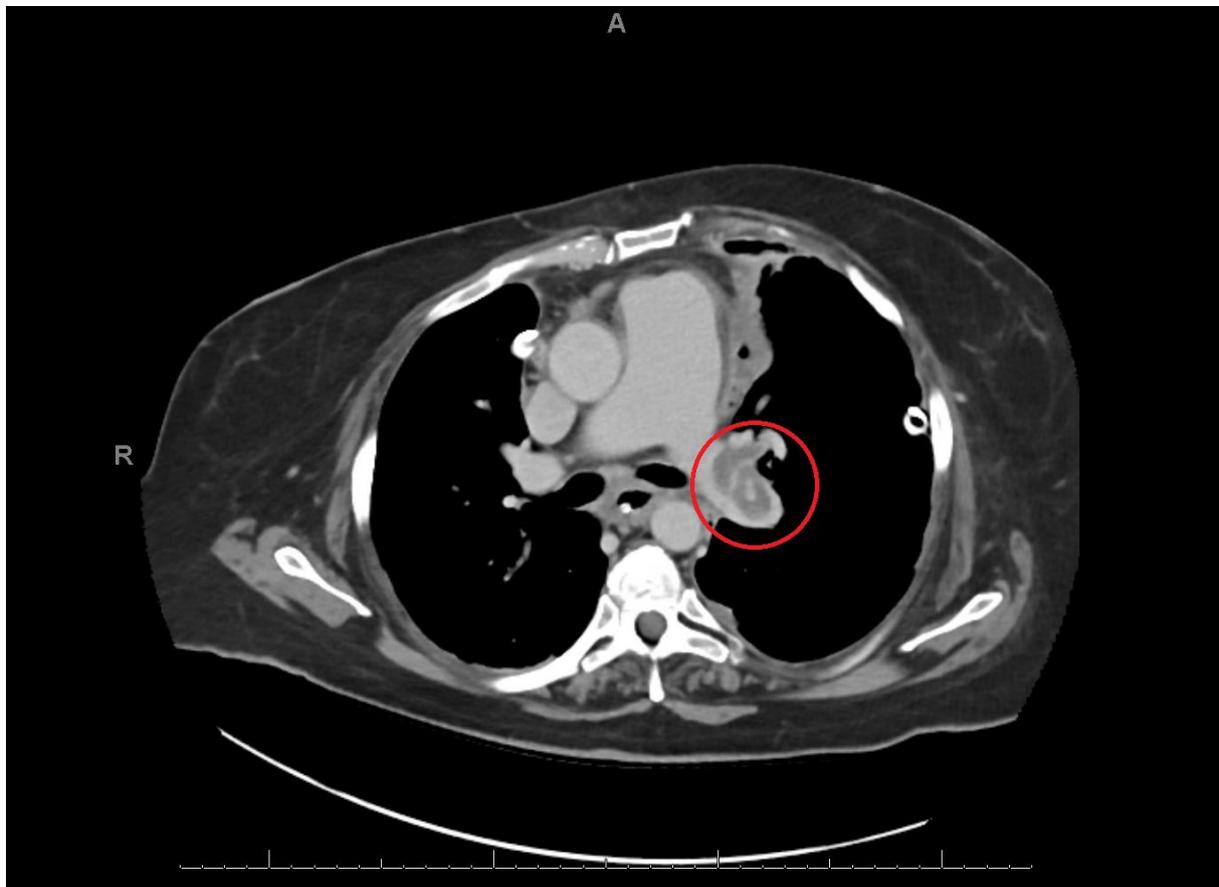
#### *Echokardiographie*

Die Echokardiographie kann eine LE in der Regel nicht direkt nachweisen, sie kann jedoch Rechtsherzbelastungszeichen zeigen, die insbesondere im Rahmen schwerer Verläufe von LE auftreten. Dadurch können schnell und nicht-invasiv Therapieentscheidungen beeinflusst werden, was mit einer verringerten Mortalität einhergeht und daher sollte die Echokardiographie zu den Routineuntersuchungen im Rahmen der LE-Diagnostik gehören (Linnemann *et al.* 2023). In der Echokardiographie darstellbare Hinweise für eine LE sind rechtsventrikuläre Dilatation, intrakavitäre Thromben im rechten Herzen, Erweiterung der V. cava mit verminderter Atemmodulation, reduzierte systolische Bewegung des Trikuspidalklappenrings, rechtsventrikuläre Wandbewegungsstörung (McConnell-Zeichen) und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit erhöhtem pulmonalarteriellem Druck. Weiterhin bietet die Echokardiographie wichtige Hinweise bei der Differentialdiagnostik bei Dyspnoe und Thoraxschmerz (Konstantinides *et al.* 2019).

#### *Computertomographische Pulmonalisangiographie*

Die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) ist das Verfahren der Wahl zur Diagnose der LE, einerseits, weil sie mit 82-88% bzw. 92-95% eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, andererseits weil sie flächendeckend und schnell verfügbar ist (Konstantinides *et al.* 2019). Bei der CTPA werden nach intravenöser Injektion eines Röntgenkontrastmittels CT-Schnittbilder angefertigt, in denen die Pulmonalarterien bis wenigstens auf Segmentebene direkt visualisiert werden können (Righini & Robert-Ebadi 2018). Bei Ausschluss einer LE bietet die CTPA häufig weitere Informationen zur Differentialdiagnose (Konstantinides *et al.* 2019). In der CT nachweisbare Rechtsherzbelastungszeichen korrelieren mit einer schlechteren Prognose (Meinel *et al.*

2015). Nachteile des Verfahrens sind insbesondere die hohe Strahlenbelastung und die Notwendigkeit der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln mit den damit verbundenen bereits beschriebenen Risiken und Kontraindikationen (Konstantinides *et al.* 2019).



**Abbildung 2:** Computertomographische Darstellung einer zentralen LE. In der roten Markierung deutlich sichtbare Kontrastmittelaussparung als Korrelat eines pulmonalarteriellen Thrombus.

#### *Ventilations-Perfusions-Szintigraphie*

Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/P-SPECT) ist ein etabliertes nuklearmedizinisches Verfahren zur Diagnose der LE. Hierbei werden nach intravenöser Injektion bzw. Inhalation radioaktiv markierter Substanzen tomographische Aufnahmen der Lungen-Ventilation und Perfusion angefertigt und miteinander verglichen. Ein Mismatch der Aufnahmen (Perfusionsdefekt bei erhaltener Ventilation) ist ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen einer LE (Schümichen *et al.* 2018). Bei kombinierter Anwendung mit computertomographischen Aufnahmen (V/P-SPECT/CT) ist zusätzlich eine Beurteilung der Lungenmorphologie mit entsprechenden differentialdiagnostischen Aussagen möglich. Bei kreislaufstabilen Patienten ist die V/P-SPECT als zur CTPA gleichwertiges Verfahren anzusehen, vorrangig zum Einsatz kommen soll sie bei Kontraindikationen oder ungünstiger Risiko-Nutzen-Abwägung der CTPA (Schümichen *et al.* 2018). Sensitivität und Spezifität der V/P-SPECT liegen bei 88-99% bzw. 89-98% (Hess *et al.* 2016, Kan *et al.* 2015). Bei der V/P-

SPECT/CT können diese Werte nochmals auf 91-100% und 91-100% gesteigert werden (Hess *et al.* 2016). Weitere Vorteile der V/P-SPECT sind die im Vergleich zur CTPA geringere Strahlenbelastung, Nicht-Notwendigkeit der Injektion von Röntgenkontrastmittel und das fast vollständige Fehlen von Kontraindikationen, während insbesondere das Fehlen einer flächendeckenden Rund-um-die-Uhr-Verfügbarkeit als Nachteil anzusehen ist (Hess *et al.* 2016, Konstantinides *et al.* 2019).

#### *Magnetresonanztomographie*

Magnetresonanztomographie (MRT) und MRT-Angiographie stellen mögliche Alternativen in der Diagnostik der LE dar, jedoch ist die bisherige Studienlage noch nicht aussagekräftig genug und die bislang berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten zu niedrig, sodass aktuelle Leitlinien keine generelle Empfehlung für dieses Verfahren aussprechen (Konstantinides *et al.* 2019, Lim *et al.* 2018, Linnemann *et al.* 2023).

#### *Pulmonalisangiographie*

Die Pulmonalisangiographie galt lange Zeit als der Goldstandard zur Diagnose der LE, inzwischen wurde sie jedoch durch weniger invasive Verfahren wie der CTPA weitgehend abgelöst und wird nur noch in Einzelfällen durchgeführt (Konstantinides *et al.* 2019, Linnemann *et al.* 2023). Die Pulmonalisangiographie basiert auf konventionellen Röntgenaufnahmen, die nach Injektion von Röntgenkontrastmittel über einen im Truncus pulmonalis platzierten Katheter in die Lungenarterien angefertigt werden, um eine LE als Füllungsdefekt oder Abbruch einer Arterie nachzuweisen. Der mit der Durchführung des Verfahrens verbundene Aufwand und die mit der Invasivität einhergehenden Risiken sind ausschlaggebende Nachteile der Pulmonalisangiographie (Konstantinides *et al.* 2019).

#### *Lungensonographie*

Die transthorakale Lungensonographie ist geeignet LE nachzuweisen. LE zeigen sich hierbei meist als keilförmige echoarme Strukturen (Mathis & Dirschmid 1993). Im Vergleich zu den Referenzmethoden CTPA und Szintigraphie sind Sensitivität und Spezifität der Lungensonographie mit 72-88% und 79-95% eher niedrig (Chen *et al.* 2022), allerdings stellt die Sonographie eine potentielle Alternative dar, wenn CTPA und Szintigraphie kontraindiziert oder nicht verfügbar sind (Squizzato *et al.* 2013). Zum Ausschluss einer LE ist eine alleinige Lungensonographie jedoch nicht geeignet (Linnemann *et al.* 2023).

### **2.1.8 Therapie der Lungenarterienembolie**

Zur Behandlung der LE stehen, abhängig von Schweregrad und Stadium der Erkrankung, verschiedene Therapien zur Auswahl. Folglich ist eine Risikostratifizierung zu Beginn der

Therapie erforderlich, um eine angemessene Therapie einleiten zu können (Konstantinides *et al.* 2019, Linnemann *et al.* 2023). Neben der initialen Einschätzung des Patienten anhand von klinischen Befunden und Hinweisen für Kreislaufinstabilität soll bei kreislaufstabilen Patienten eine weitere Risikoeinschätzung erfolgen, wobei unter Zusammenschau der Befunde von zuvor beschriebenen diagnostischen Verfahren sowie Vorerkrankungen und Risikofaktoren des Patienten eine Klassifizierung in solche mit niedrigem und solche mit intermediärem Risiko erfolgen kann (Konstantinides *et al.* 2019). Kreislaufinstabile Patienten gelten als Patienten mit hohem Risiko. Zur Objektivierung eignen sich klinische Scores wie der häufig verwendete Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (Aujesky *et al.* 2005) oder der simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) (Jiménez *et al.* 2010). Die Details zur Bestimmung und Auswertung von PESI und sPESI sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Im Folgenden werden die therapeutischen Optionen der LE näher erläutert. Kreislaufstabilisierende Maßnahmen bilden die Basis bei hämodynamisch instabilen Patienten mit LE. Im Falle eines Kreislaufstillstandes bei vermuteter oder nachgewiesener LE sollen Wiederbelebensmaßnahmen nach aktuellen Leitlinien durchgeführt werden (Lott *et al.* 2021, Soar *et al.* 2021). Bei vorhandenem, jedoch instabilem Kreislauf sollen je nach Bedarf Sauerstoffgabe, assistierte oder kontrollierte Beatmung, Gabe von Vasopressoren und Volumensubstitution erfolgen (Konstantinides *et al.* 2019). Die Anwendung einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung kann erwogen werden.

Ähnlich wie bei der Therapie der TVT gilt auch für die LE, dass eine initiale Antikoagulation zur Reduktion des Thrombuswachstums und damit des Risikos für einen tödlichen Verlauf gefolgt von einer Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe durchgeführt wird (Witt *et al.* 2018). Bei Patienten mit mittlerer oder hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE soll die initiale Antikoagulation bereits vor dem sicheren diagnostischen Nachweis erfolgen (Konstantinides *et al.* 2019), da eine frühzeitige Antikoagulation mit einer verbesserten Prognose einhergeht (Smith *et al.* 2010). Die Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe soll für wenigstens drei Monate durchgeführt werden (Boutitie *et al.* 2011, Linnemann *et al.* 2023). Im Wesentlichen gelten hinsichtlich der Antikoagulation bei LE für die Akut- und Erhaltungstherapie die gleichen Vorgaben wie bei der TVT. Der relevante Unterschied ist die initiale Antikoagulation bei kreislaufinstabilen Patienten mit geplanter medikamentöser Thrombolyse oder invasiver Reperfusionstherapie, hier soll Heparin zum Einsatz kommen (Linnemann *et al.* 2023).

Eine Reperfusionstherapie zur Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion kann auf medikamentösem oder mechanischem Wege erfolgen, wobei auch eine Kombination aus beiden Therapien möglich ist (Linnemann *et al.* 2023). Insbesondere bei Patienten mit kompromittiertem Kreislauf wird eine Reperfusionstherapie empfohlen (Ortel *et al.* 2020). Die systemische Thrombolyse stellt die Reperfusionstherapie der ersten Wahl dar (Ortel *et al.*

2020), da sie trotz eines erhöhten Risikos für Blutungskomplikationen die Mortalität und Rezidivwahrscheinlichkeit senkt (Marti *et al.* 2015). Für die systemische Thrombolyse existiert eine Vielzahl an absoluten und relativen Kontraindikationen, sodass bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit akuter LE diese Therapie nicht durchgeführt wird (Spirk *et al.* 2012). Vor allem in diesen Fällen bieten die kathetergestützte mechanische Thrombolyse und die chirurgische Thrombektomie therapeutische Alternativen (Engelberger & Kucher 2011, Konstantinides *et al.* 2019, Linnemann *et al.* 2023).

**Tabelle 1:** Risikoklassifikation der Lungenarterienembolie anhand des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und des simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Parameter	PESI	sPESI	Mortalitätsrisiko anhand der Summe der Punkte	
			PESI	sPESI
Alter	Alter in Jahren	+1 Punkt, wenn Alter >80 Jahre		
Männliches Geschlecht	+10 Punkte	-	≤65 Punkte: sehr niedriges Risiko	0 Punkte: niedriges Risiko
Krebserkrankung	+30 Punkte	+1 Punkt	66-85 Punkte: niedriges Risiko	
Chronische Herzinsuffizienz	+10 Punkte	+1 Punkt	86-105 Punkte: mittleres Risiko	≥1 Punkt: hohes Risiko
Chronische Lungenerkrankung	+10 Punkte		106-125 Punkte: hohes Risiko	
Herzfrequenz ≥110/min	+20 Punkte	+1 Punkt	>125 Punkte: sehr hohes Risiko	
Systolischer Blutdruck <100mmHg	+30 Punkte	+1 Punkt		
Atemfrequenz ≥30/min	+20 Punkte	-		
Körpertemperatur <36°C	+20 Punkte	-		
Veränderter Bewusstseinszustand	+60 Punkte	-		
Arterielle Sauerstoffsättigung <90%	+20 Punkte	+1 Punkt		

### 2.1.9 Risikoabschätzung und Prophylaxe der venösen Thromboembolie

Wie bereits zuvor beschrieben geht eine Vielzahl von Erkrankungen, Verletzungen, Operationen und weiterer Bedingungen mit einem erhöhten Risiko für venöse

Thromboembolien einher. Daher ist eine VTE-Prophylaxe bei vielen Patienten sinnvoll. Die Indikationsstellung und Art der VTE-Prophylaxe unterscheiden sich im internationalen Vergleich teilweise deutlich. Zur Ermittlung der Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe sollen expositionelle und dispositionelle (patienteneigene) Faktoren berücksichtigt werden und eine Einteilung in Risikogruppen erfolgen (Encke *et al.* 2015). Dazu eignet sich im Zusammenhang mit operativen Eingriffen der häufig verwendete Caprini-Score, der unter anderem auch für uroonkologische Operationen validiert wurde. Durch Bestimmung des Scores kann standardisiert anhand der vorliegenden Risikofaktoren eine Risikoabschätzung für das Auftreten einer VTE durchgeführt werden (Caprini 2005, Caprini *et al.* 2001, Frankel *et al.* 2020, Tang *et al.* 2021).

Die Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe können in Basismaßnahmen, physikalische und medikamentöse Prophylaxe unterteilt werden (Encke *et al.* 2015).

Die Basismaßnahmen umfassen Frühmobilisation, Bewegungsübungen und eine Anleitung des Patienten zu eigenständigen Übungen und kommen prinzipiell für Patienten aller Risikogruppen in Frage (Encke *et al.* 2015).

Die physikalische VTE-Prophylaxe dient dem Ziel, die Blutflussgeschwindigkeit in den Venen zu erhöhen und damit ein Element der Virchow-Trias zu bekämpfen (Encke *et al.* 2015). Dazu stehen als etablierte Verfahren medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS) und die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) zur Auswahl. MTPS und IPK sind geeignet das Risiko von VTE zu reduzieren (Ho & Tan 2013, Kujath & Hoffmann 2013, Sachdeva *et al.* 2018), im direkten Vergleich scheint die Anwendung von IPK effektiver zu sein als MTPS (Morris & Woodcock 2010), weshalb IPK im amerikanischen Raum bevorzugt wird, während europäische Leitlinien die beiden Verfahren als gleichwertig betrachten bzw. keine Empfehlung für IPK aussprechen (Kujath & Hoffmann 2013, Encke *et al.* 2015, Lauvrak *et al.* 2016, National Guideline Centre 2018, Anderson *et al.* 2019). Die Anwendung von neuromuskulärer elektrischer Stimulation zur VTE-Prophylaxe ist hinsichtlich des Nutzens nicht ausreichend erforscht, stellt aber bei Patienten mit Kontraindikationen für andere physikalische Maßnahmen eine Alternative dar (Hajibandeh *et al.* 2017). Der Nutzen von physikalischer zusätzlich zu medikamentöser VTE-Prophylaxe ist bislang nicht abschließend geklärt (Arabi *et al.* 2019, Mandavia *et al.* 2015, Milinis *et al.* 2018, Pavon *et al.* 2016). Deshalb wird in der deutschen Leitlinie die Anwendung physikalischer Prophylaxemaßnahmen bei Anwendung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe weder empfohlen noch wird davon abgeraten (Encke *et al.* 2015). Die amerikanische Leitlinie dagegen empfiehlt im Falle einer medikamentösen VTE-Prophylaxe grundsätzlich die Kombination mit physikalischer VTE-Prophylaxe (Anderson *et al.* 2019).

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe beruht auf der Gabe gerinnungshemmender Substanzen. Sie ist der alleinigen physikalischen VTE-Prophylaxe überlegen, ist jedoch mit

einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen verbunden (Encke *et al.* 2015, Eppsteiner *et al.* 2010). Es stehen unfraktionierte und niedermolekulare Heparine, Heparinoide, Pentasaccharide, DOAK und VKA zur Auswahl (Encke *et al.* 2015). Im Rahmen abdominopelviner operativer Eingriffe sowie in der Tumorchirurgie wird grundsätzlich eine VTE-Prophylaxe mit NMH empfohlen, bei eingeschränkter Nierenfunktion soll UFH zum Einsatz kommen, eine Alternative stellen Pentasaccharide dar (Encke *et al.* 2015, Farge *et al.* 2019). DOAK sind neben Heparinen und Pentasacchariden vor allem bei Tumorpatienten unter Chemotherapie und bei großen unfallchirurgischen und orthopädischen Eingriffen anzuwenden (Lenchus 2016, Farge *et al.* 2019). Bei akuten internistischen Erkrankungen sind NMH und Pentasaccharide die Medikamente der Wahl zur VTE-Prophylaxe (Haas 2019). Während die aktuelle amerikanische Leitlinie bei Patienten nach RPE keine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfiehlt (Anderson *et al.* 2019), ist diese in der deutschen Leitlinie für 3-4 Wochen empfohlen (Encke *et al.* 2015). Die Anwendung von physikalischer VTE-Prophylaxe ist laut beider Leitlinien empfohlen, bzw. möglich.

## **2.2 Prostatakarzinom**

Das Adenokarzinom der Prostata ist ein bösartiger, vom Drüsengewebe der Prostata ausgehender Tumor. Es gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes und ist für einen Großteil der krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Durch Früherkennungsmaßnahmen und kurative Therapieansätze konnte die durch das Prostatakarzinom verursachte Mortalität in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden (Jemal *et al.* 2011, Pernar *et al.* 2018). Therapeutisch stehen neben kurativen Behandlungskonzepten, der operativen Therapie sowie strahlentherapeutischen Verfahren, auch die Aktive Überwachung sowie das Watchful Waiting zur Verfügung.

### **2.2.1 Symptomatik und natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms**

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom ist häufig asymptomatisch, jedoch können Symptome wie Miktionsbeschwerden, Hämaturie, Hämatospermie oder Erektionsstörungen auftreten (Merriell *et al.* 2018, Rosario & Rosario 2022). In fortgeschrittenen Stadien können Folgen wie ein Dickdarmverschluss durch lokales Tumorwachstum auftreten (Jonosky *et al.* 2020, Kwok 2020). Da eine Fernmetastasierung des Prostatakarzinoms in etwa 90% der Fälle ossär erfolgt, können Schmerzen, Einengungen des Spinalkanals und pathologische Knochenfrakturen mit den sich daraus ergebenden Symptomen die Folge sein (Klier 2019). Der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms ist meist langsam, insbesondere bei älteren Männern sind asymptomatische Prostatakarzinome häufig (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Autopsiestudien konnten zeigen, dass bei bis zu drei Vierteln der Männer über 85 Jahren neoplastische Veränderungen der Prostata vorliegen, von denen ein Großteil zu

Lebzeiten nicht diagnostiziert wurde (Merriell *et al.* 2018). In einer Studie an 223 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kam es während des mittleren Beobachtungszeitraumes von 14 Jahren in etwa einem Drittel zu einer lokalen Tumorprogression und in 13% zur Metastasierung, 74% der Patienten verstarben, jedoch lediglich 11% an den Folgen des Prostatakarzinoms (Johansson 1996).

Das metastasierte Prostatakarzinom ist die häufigste Todesursache für Prostatakarzinom-assoziierte Todesfälle (Wang *et al.* 2018). Metastasen treten dabei häufig zunächst in regionären Lymphknoten auf und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert, im Verlauf kann es zu Metastasierung vor allem in Knochen, Leber und Lunge kommen (Datta *et al.* 2010).

### **2.2.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Bei Männern stellt das Prostatakarzinom weltweit die zweithäufigste (Mattiuzzi & Lippi 2019), in Deutschland sogar die häufigste Krebserkrankung dar und ist nach dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle für die häufigsten krebsbedingten Todesfälle in Deutschland verantwortlich (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2021). Etwa 12-13% der Männer in westlichen Industrienationen erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom, während 2,5-3% der Männer an einem Prostatakarzinom versterben (Barry & Simmons 2017, Bott *et al.* 2003, Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2021). Das Prostatakarzinom ist dabei eine Erkrankung des älteren Mannes mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 - 72 Jahren (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2021). Dank Früherkennungsmaßnahmen und kurativen Therapieansätzen ist die Mortalität des Prostatakarzinoms in den letzten Jahrzehnten gesunken (Jemal *et al.* 2011, Pernar *et al.* 2018).

Als Risikofaktoren sind vor allem das Alter, schwarze Hautfarbe und familiäre Vorbelastung zu nennen (Jemal *et al.* 2011, Johns & Houlston 2003, Zeegers *et al.* 2003). Das Auftreten von Prostatakarzinomen ist mit Tumorsyndromen wie dem Lynch-Syndrom und dem hereditären Brust- und Eierstockkrebs assoziiert (Mohler *et al.* 2019).

### **2.2.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms**

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird die aktuelle TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) verwendet (Brierley *et al.* 2016) (s. Tabelle 2). Dabei wird das Prostatakarzinom in die Stadien lokal begrenzt (T1-2, N0, M0), lokal fortgeschritten (T3-4, N0, M0) und fortgeschritten bzw. metastasiert (N1 und/oder M1) eingeteilt (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Alternativ kann die Einteilung des Tumorstadiums nach UICC erfolgen, s. Tabelle 2 (Brierley *et al.* 2016). Eine weitere für die Prognose nach operativer

Therapie wichtige Unterteilung erfolgt anhand des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens eines tumorfreien chirurgischen Resektionsrandes (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die Differenzierung des Prostatakarzinoms erfolgt mithilfe des Gleason Scores (Epstein *et al.* 2016, Gleason 1966), bei dem für definierte Wachstumsmuster in der histopathologischen Untersuchung Punktwerte (Grade) von 1-5 vergeben werden. Der Gleason-Score ergibt sich aus der Summe der Grade der beiden häufigsten Wachstumsmuster und erlaubt Aussagen über die Prognose des Tumors (Samaratunga *et al.* 2016). Weiterhin kann das lokal begrenzte Prostatakarzinom anhand der Tumorausdehnung, des Gleason-Scores und des Serum-PSA-Spiegels bezüglich des Rezidivrisikos in Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppen eingeteilt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023).

**Tabelle 2:** TNM-Klassifikation, klinische und UICC-Stadien des Prostatakarzinoms

Stadium	Beschreibung	Klinische Einteilung	UICC-Stadium
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor	Lokal begrenztes Prostatakarzinom	I
T1a	Zufallsbefund eines Karzinoms in <5% des Präparats		
T1b	Zufallsbefund eines Karzinoms in >5% des Präparats		
T1c	Befund durch Stanzbiopsie		
T2	Tumor auf Prostata beschränkt		
T2a	Tumorbefall von ≤50% eines Seitenlappens	II	
T2b	Tumorbefall von >50% eines Seitenlappens		
T2c	Tumorbefall beider Seitenlappen		
T3	Prostatakapselüberschreitendes Tumorstadium	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	III
T3a	Extrakapsuläre Tumorausbreitung		
T3b	Tumorbefall der Samenblasen		
T4	Infiltration von Nachbarorganen über Samenblase hinaus		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom	IV
M1	Fernmetastasen		
M1a	Nichtregionärer Lymphknotenbefall		
M1b	Knochenmetastasen		
M1c	Andere Fernmetastasen		

#### 2.2.4 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Für das Prostatakarzinom existieren Früherkennungsmaßnahmen, deren Anwendung aktuell kontrovers diskutiert wird, da dadurch auch asymptomatische Karzinome entdeckt werden, die nie symptomatisch geworden wären (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023). Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, Männer anlassbezogen über die Möglichkeit der Früherkennung zu informieren (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Diese kann durch Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) und ergänzend mittels digitaler rektaler

Untersuchung (DRU) erfolgen, bei auffälligen Befunden wird weitere Diagnostik in Form einer Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Der ungezielte Einsatz des PSA-Screenings wird aktuell nicht empfohlen, da eine geringe Reduktion der durch das Prostatakarzinom bedingten Mortalität mit Überdiagnose und Übertherapie erkauft wird, ohne dabei die Gesamtsterblichkeit zu verringern. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko kann es jedoch zur Anwendung kommen (Grossman *et al.* 2018, Mottet *et al.* 2023, Parker *et al.* 2020).

### **2.2.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms besteht neben klinischen und laborchemischen Untersuchungen aus bildgebenden Verfahren und der Entnahme von Biopsien.

#### *Anamnese und klinische Untersuchung*

Neben allgemeiner Anamnese und körperlicher Untersuchung gehören vor allem die Frage nach Risikofaktoren und die digitale rektale Untersuchung (DRU) zu den klinischen Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms. Insbesondere der DRU wird bei der klinischen Untersuchung ein hoher Stellenwert zugewiesen, da ein Großteil der Karzinome in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert ist und daher durch die DRU erkannt werden kann (Rosario & Rosario 2022). So werden etwa 18% der Prostatakarzinome allein durch die DRU erkannt (Richie *et al.* 1993).

#### *Prostata-spezifisches Antigen*

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein in der Prostata produziertes Glykoprotein, dessen Serum-Spiegel spezifisch für die Prostata, jedoch nicht tumorspezifisch ist (Pezaro *et al.* 2014). Demnach kann der PSA-Spiegel sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis und anderen nicht-malignen Erkrankungen erhöht sein, dennoch ist es ein besserer Prädiktor für ein Prostatakarzinom als die DRU oder transrektale Sonographie (Mottet *et al.* 2017). Neben dem absoluten Wert kann auch der Verlauf des PSA-Spiegels zur Diagnostik genutzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019). Trotzdem wird der Stellenwert des PSA weiterhin kontrovers diskutiert (Merriell *et al.* 2018). Das PSA als Tumormarker findet neben dem Einsatz zur Früherkennung des Prostatakarzinoms auch Anwendung in dessen Verlaufskontrolle (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Pezaro *et al.* 2014).

#### *Prostatastanzbiopsie*

Die ultraschallgestützte Prostatastanzbiopsie gilt als der Goldstandard in der Diagnose des Prostatakarzinoms (Merriell *et al.* 2018). Hierbei werden transrektal oder transperineal systematisch 10-12 Stanzzyylinder bilateral aus Apex, Mitte und Basis der Prostata gewonnen

und anschließend histopathologisch auf das Vorliegen von neoplastischen Veränderungen untersucht (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023). Die gezielte Probeentnahme aus ausschließlich sonographisch suspekten Arealen zeigt schlechtere Detektionsraten als ein systematisches Vorgehen. Die sogenannte MRT-Fusionsbiopsie, bei der gezielt in der MRT-Bildgebung auffällige Bereiche der Prostata Sonographie-gesteuert biopsiert werden, ggf. in Kombination mit einer systematischen ultraschallgestützten Biopsie, entdeckt allerdings mehr signifikante Karzinome als die ultraschallgestützte Biopsie allein (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

#### *Bildgebende Untersuchungsverfahren*

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) kann als Ergänzung der diagnostischen Verfahren eingesetzt werden, wobei die Zuverlässigkeit der TRUS allein zur Diagnosestellung des Prostatakarzinoms limitiert ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die Testgütekriterien der TRUS sind vergleichbar mit denen der DRU (Smith *et al.* 1997).

Einen zunehmenden Stellenwert für die Primärdiagnose des Prostatakarzinoms nimmt die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata ein (Franiel *et al.* 2021). Zum Staging sollen je nach Tumorausdehnung, Gleason-Score und Symptomatik unterschiedliche bildgebenden Verfahren angewendet werden. Während bei Niedrigrisiko-Karzinomen keine Bildgebung durchgeführt werden soll, wird bei fortgeschritteneren Befunden die Metastasensuche mittels CT, MRT, Positronen-Emissions-Tomographie und/oder Knochenszintigraphie empfohlen, die MRT kann hierbei auch zum lokalen Staging zur Anwendung kommen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023, Parker *et al.* 2020).

#### **2.2.6 Therapie des Prostatakarzinoms**

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich einerseits nach vorliegendem Tumorstadium und Risikoprofil, andererseits nach Lebenserwartung und Komorbiditäten und nicht zuletzt den Wünschen des Patienten (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023, Parker *et al.* 2020). Eine kurative Therapie ist nur beim nicht-metastasierten, organbegrenzten Prostatakarzinom möglich (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Hierfür stehen neben radikaler Prostatovesikulektomie, pelviner Lymphadenektomie, perkutaner Strahlentherapie, Brachytherapie und verschiedener fokaler Therapieoptionen auch die (neo-)adjuvante hormonablativ Therapie und die Aktive Überwachung („Active Surveillance“) zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die Therapie des metastasierten und rezidivierten Prostatakarzinoms ist für das weitere Verständnis der vorliegenden Arbeit nicht weiter relevant, weshalb auf dieses Thema hier nicht weiter eingegangen wird.

### *Aktive Überwachung*

Die Aktive Überwachung oder auch „Active Surveillance“ ist eine Therapiealternative bei Prostatakarzinomen mit sehr niedrigem Risikoprofil, die aufgrund des in der Regel langsamen Fortschreitens des Karzinoms in Frage kommt. Hierbei erfolgen regelmäßige Kontrollen in Form von PSA-Bestimmung, DRU, MRT-Untersuchungen und Biopsieentnahmen, um im Falle eines Tumorprogresses rechtzeitig auf ein anderes kuratives Therapieverfahren auszuweichen (Mottet *et al.* 2023, Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Parker *et al.* 2020). Hierdurch soll eine Übertherapie vermieden werden.

### *Radikale Prostatovesikulektomie*

Die radikale Prostatovesikulektomie (RPE) ist ein operatives Therapieverfahren zur primären Behandlung des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Zur Durchführung der RPE kommen mehrere Verfahren, bzw. operative Zugangswege in Betracht: die retropubische, die perineale, die laparoskopische und die Roboter-assistierte laparoskopische Methode (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023). Bisher konnte keine Überlegenheit eines der Verfahren nachgewiesen werden (Ilic *et al.* 2017, Lim *et al.* 2013, Tooher *et al.* 2006). Wenn aus onkologischer Sicht vertretbar und technisch möglich, sollte den Patienten ein nerverhaltendes Vorgehen bei der RPE angeboten werden, um das Risiko einer postoperativen erektilen Dysfunktion zu verringern (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Da in der vorliegenden Studie von den genannten operativen Alternativen lediglich die retropubische offen-operative RPE zum Einsatz kam, soll diese Operation im Folgenden näher erläutert werden. Typische Komplikationen der RPE sind erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und andere Miktionsstörungen, Urin-Leckage, therapierelevante Blutungen, venöse Thromboembolien, Lymphozelenbildung und Rektumverletzungen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Der Ablauf der nerverhaltenden retropubischen Prostatovesikulektomie wurde mehrfach detailliert beschrieben und soll hier erneut zusammengefasst werden (Budäus *et al.* 2009, Graefen & Huland 2004, Graefen *et al.* 2006, Walsh *et al.* 1983):

Die Lagerung des Patienten erfolgt in leicht überstreckter Rückenlage. Nach Einbringen eines transurethralen Katheters erfolgt die mediane Unterbauchlaparotomie. Anschließend kann das Spatium retropubicum stumpf dargestellt werden. Nach Abschieben des periprostatistischen Fettes kann die endopelvine Faszie durchtrennt und danach schonend die Levatormuskulatur abgeschoben werden. Nun erfolgt die Symphysen-nahe scharfe Durchtrennung der puboprostatistischen Bänder. Nach Unterbinden des Plexus santorini am Übergang von Prostata zum Blasenhalss wird der Plexus durchtrennt. Unter Schonung des Sphinkter externus wird nun der restliche Plexus santorini umstochen und damit Blutstillung erzielt. Zum nerverhaltenden Vorgehen wird nun beidseits die parapelvine Faszie etwa 2 Zentimeter vom Gefäß-Nerven-

Strang inzidiert und dann kleinschrittig mit Overholt-Klemmen unterfahren und der unterfahrene Teil der Faszie geklippt und durchtrennt, wobei das Gefäß-Nerven-Bündel nach lateral weggehalten wird. Im Anschluss werden unter weiterer Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels die membranöse Urethra zunächst ventral mit dem Sphinkter externus scharf durchtrennt und Anastomosennähte vorgelegt. Nach Zurückziehen des Blasenkatheters folgen die weitere Durchtrennung der Urethra und Vorlegen der restlichen Anastomosennähte. Danach wird unter dem Apex die Denonvillier-Faszie beidseits mit Abstand zum Gefäß-Nerven-Bündel inzidiert und die Samenblasen werden freigelegt. Anschließend werden die Gefäße an der Spitze und lateralen Wand der Samenbläschen und das Vas deferens geklippt und durchtrennt. Nun wird die Blase kranial der Prostata eröffnet und diese dicht an der Trigonalleiste abgesetzt und entfernt. Der Blasenauslass wird unter Evertierung der Schleimhaut vernäht und nach Einlegen eines Blasenkatheters wird die Anastomose mithilfe der vorgelegten Nähte geknotet. Nach Einlegen einer Drainage erfolgt der Wundverschluss und damit der Abschluss der Operation.

#### *Pelvine Lymphadenektomie*

Die pelvine Lymphadenektomie (LND) als operatives Verfahren kann im Zusammenhang mit einer RPE erfolgen. Dabei dient die Entfernung und histopathologische Untersuchung der Lymphknoten in erster Linie einem exakten Staging, um bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen eine systemische Therapie einleiten zu können (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Parker *et al.* 2020). Je nach Ausmaß der Lymphadenektomie wird zwischen der limitierten LND, Standard LND, extendierten LND und seltener auch super-extendierten LND unterschieden (Fossati *et al.* 2017, Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Während bei der limitierten LND die Lymphknoten der Fossa obturatoria entfernt werden, gehört zur Standard LND auch die zusätzliche Entfernung von Lymphknoten entlang der A. iliaca externa. Im Rahmen der extendierten und super-extendierten LND werden zusätzlich die Gebiete der A. iliaca interna, bzw. der Aa. iliaca interna und communis, die Präsakralregion und ggf. weitere Gebiete in die Lymphadenektomie miteingeschlossen (Fossati *et al.* 2017, Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Mottet *et al.* 2023). Die Rate an positiven Befunden steigt mit der Anzahl an entnommenen Lymphknoten, weshalb in der Regel die Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten empfohlen wird, um eine ausreichende Sensitivität zu erreichen (Chalouhy *et al.* 2019, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Taylor *et al.* 2019). Gleichzeitig steigen die Operationsdauer und die Rate an intra- und postoperativen Komplikationen wie Blutungen, Lymphozelen und venösen Thromboembolien mit dem Ausmaß der Lymphadenektomie (Fossati *et al.* 2017, Chalouhy *et al.* 2019). Ein Nutzen der pelvinen Lymphadenektomie für das Gesamtüberleben konnte bislang nicht bewiesen werden, jedoch scheint das krebspezifische Überleben leicht verbessert zu sein (Fossati *et al.* 2017, Leitlinienprogramm

Onkologie 2021). Der Nutzen der Lymphadenektomie muss also sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewogen werden, weshalb sie derzeit für Patienten mit niedrigem Risiko für Lymphknotenmetastasen nicht empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Parker *et al.* 2020). Ist eine Indikation zur Lymphadenektomie gegeben, scheint die extendierte LND den weniger invasiven Varianten überlegen zu sein (Fossati *et al.* 2017, García-Perdomo *et al.* 2018).

#### *Perkutane Strahlentherapie*

Die perkutane Strahlentherapie stellt eine weitere primäre Therapieoption des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms dar und kann bei Tumoren mit niedrigem Risikoprofil eigenständig und bei solchen mit höherem Risikoprofil in Kombination mit einer hormonablativen Therapie durchgeführt werden (Mottet *et al.* 2023, Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die perkutane Strahlentherapie ist bezüglich des Überlebens, des Auftretens von Metastasen und Tumorprogression mit der RPE vergleichbar (Hamdy *et al.* 2016). Typische Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie sind gastrointestinale Komplikationen wie Diarrhoe, Blutungen und Ulzerationen, urogenitale Komplikationen wie Miktionsbeschwerden, erektile Dysfunktion, Obstruktionen, Hämaturie und Fistelbildung und das Auftreten von sekundären Malignomen an Blase, Colon und Rektum (Matta *et al.* 2019, Mottet *et al.* 2017).

#### *Brachytherapie*

Die Brachytherapie ist ein weiteres strahlentherapeutisches Verfahren, das zur primären Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms geeignet ist. Eine Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und/oder hormonablativer Therapie ist stadienabhängig möglich (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Unterschieden wird zwischen der low-dose-rate (LDR) und der high-dose-rate (HDR) Brachytherapie. Die LDR-Brachytherapie stellt ein minimalinvasives Verfahren dar, bei dem radioaktive Seeds mit niedriger Energieabgabe permanent in die Prostata implantiert werden, dieses Verfahren kommt bei Tumoren mit niedrigem Risikoprofil in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Peinemann *et al.* 2011). Das Outcome nach LDR-Brachytherapie ist vergleichbar mit dem nach RPE (Peinemann *et al.* 2011). Bei der HDR-Brachytherapie werden in mehreren Sitzungen Strahlenquellen mit hoher Strahlendosis temporär in die Prostata eingebracht (Crook *et al.* 2020). Die HDR-Brachytherapie wird in der Regel in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie zur Erhöhung der applizierten Strahlendosis angewendet, jedoch zeigen sich auch bei der Monotherapie von Tumoren niedrigen Risikoprofils vielversprechende Ergebnisse (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Viani *et al.* 2021). Typische Komplikationen der

Brachytherapie sind Irritationen des Harntrakts, erektile Dysfunktion und Proktitis (Norderhaug *et al.* 2003).

#### *(Neo-)Adjuvante Hormonablationstherapie*

Da das Wachstum des Prostatakarzinoms testosteronabhängig ist, spricht es im nicht-metastasierten Stadium in der Regel auf eine Hormonentzugsbehandlung an (Pfitzenmaier & Altwein 2009, Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die medikamentöse Hormonablationstherapie mit LHRH-Analoga, LHRH-Blockern oder Antiandrogenen hat heutzutage die operative in Form der bilateralen Orchiectomie weitgehend abgelöst (Cornford *et al.* 2017, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Pfitzenmaier & Altwein 2009). Da eine kurative Therapie durch alleinige Hormonentzugsbehandlung nicht erreichbar ist, ist sie bei kurativen Therapiekonzepten als (neo-)adjuvante Therapieform möglich und wird vor allem bei Karzinomen mit mittlerem und hohem Risikoprofil als Ergänzung einer Strahlentherapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Nebenwirkungen der Hormonentzugsbehandlung sind Hitzewallungen, Abbau von Muskelmasse, Osteoporose, depressive Verstimmungen, Gynäkomastie und ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien und kardiale Erkrankungen (Guo *et al.* 2018, Klil-Drori *et al.* 2016, Pfitzenmaier & Altwein 2009).

#### **2.2.7 Prostatakarzinom und venöse Thromboembolien**

Maligne Tumorerkrankungen erhöhen über eine verstärkte Aktivierung von Blutplättchen und Gerinnungsfaktor X, Leberfunktionsstörungen und autoimmune Prozesse grundsätzlich das Risiko für VTE (Piazza 2013). Eine Überexpression des Tissue-Factors, einem Kofaktor der Gerinnungskaskade, durch das Gewebe von Prostatakarzinomen bedingt ebenfalls eine Zunahme der Gerinnungsaktivität (Babiker *et al.* 2007). Erhöhte D-Dimer- und Fibrinogenspiegel im Blut, welche auch beim Prostatakarzinom nachweisbar sind, sind ein Hinweis für eine erhöhte Gerinnungsneigung (Alevizopoulos *et al.* 2017). Für das Prostatakarzinom konnte weiterhin eine Erhöhung des VTE-Risikos über Polyphosphat-Aktivierung des Gerinnungsfaktors XII nachgewiesen werden (Nickel *et al.* 2015).

Allerdings erhöht nicht nur das Prostatakarzinom an sich das Risiko für eine VTE, sondern auch durch die Therapie können VTE verursacht werden. So geht die Hormonablationstherapie des Prostatakarzinoms mit einer erhöhten Thromboseneigung einher (Lu *et al.* 2019, O'Farrell *et al.* 2016). Auch nach operativer Therapie ist das Risiko einer VTE deutlich erhöht, wobei minimalinvasive Verfahren wie die laparoskopische oder roboter-assistierte RPE mit einer geringeren Risikoerhöhung einhergehen als die offen-operative retropubische RPE (Krimphove *et al.* 2020, Tikkinen *et al.* 2018).

### 3 Konkrete Fragestellung

Die radikale Prostatovesikulektomie (RPE) ist eine von mehreren kurativen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, welche durch mehrfache Weiterentwicklungen zu einem sicheren und standardisierten Operationsverfahren mit guten onkologischen wie auch funktionellen Ergebnissen avanciert ist. Allerdings zählen derartige tumorchirurgische Operationen im Bereich des kleinen Beckens zu Hochrisikoeingriffen bezüglich möglicher thromboembolischer Komplikationen.

Die venöse Thromboembolie (VTE) gehört zu den häufigsten potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen nach RPE (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Dementsprechend hoch ist der Bedarf an Forschung zur Identifikation von Risikofaktoren, deren Auswirkung auf das VTE-Risiko und Entwicklung zielgerichteter Therapie- und Prophylaxemaßnahmen. Insbesondere der Optimierung der VTE-Prophylaxe sollte höhere Aufmerksamkeit zuteilwerden, um die VTE-bedingte perioperative Morbidität und Mortalität zu reduzieren und dabei eine potentielle Übertherapie zu verhindern. Die verfügbare Literatur und Empfehlungen der Fachgesellschaften offenbaren einen Dissens in Bezug auf die optimale Strategie zur Prophylaxe von VTE nach RPE, die Vorgehensweisen unterscheiden sich im internationalen Vergleich teils deutlich. So empfiehlt die deutsche AWMF S3-Leitlinie zur Prophylaxe der VTE eine 3- bis 4-wöchige medikamentöse und ggf. physikalische VTE-Prophylaxe, während sich die Leitlinie der American Society of Hematology zum gleichen Thema gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nach RPE ausspricht (Anderson *et al.* 2019, Encke *et al.* 2015). Ein Großteil der in den genannten Leitlinien berücksichtigten Studien war dabei nicht ausschließlich auf Patienten nach RPE ausgerichtet, sondern betrachtete Patienten nach verschiedenen pelvinen Operationen, woraus die Empfehlungen für Patienten nach RPE abgeleitet wurden. Die unterschiedlichen daraus abgeleiteten Empfehlungen offenbaren einen Mangel an Daten, die gezielt im Zusammenhang mit der radikalen Prostatovesikulektomie gewonnen wurden.

Die vorliegende Dissertationsschrift dient daher dem Ziel, die aktuelle Rate an VTE nach retropubischer RPE zu ermitteln und dabei Patientengruppen zu identifizieren, die in besonderem Maße bedroht sind, eine VTE zu erleiden, um so eine Grundlage für folgende prospektive Studien zu legen, welche dazu beitragen, die Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe zu präzisieren und zu vereinheitlichen.

Prostatakarzinomzentren in Deutschland bieten geeignete Rahmenbedingungen, um systematisch dieser Fragestellung nachzugehen, da hier einerseits die vorliegende Infrastruktur Forschungsprojekte ermöglicht und andererseits eine ausreichend hohe Anzahl radikaler Prostatovesikulektomien durchgeführt wird und dabei zudem einheitliche Qualitätsstandards gewährleistet werden (Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Krebshilfe 2018). Aus diesem Grund wurde das Prostatakarzinomzentrum Eschweiler ausgewählt, um

anhand der verfügbaren Routinedaten aus der Patientenversorgung dieser Fragestellung nachzugehen.

Die eigene Datenanalyse stellt zudem einen Beitrag zur Steigerung der Patientensicherheit dar, da bei Vorliegen hiermit identifizierter Risikokonstellationen engmaschig und prospektiv auf Symptome venöser Thromboembolien geachtet, eine frühzeitige Diagnostik eingeleitet und zukünftig eine auf individuelle Risikofaktoren abgestimmte Thromboseprophylaxe initiiert werden kann.

## **4 Patienten und Methodik**

### **4.1 Prostatakarzinomzentrum**

Um alle Bereiche der Krebsfrüherkennung und -therapie aufeinander abzustimmen und damit eine Verbesserung der Versorgung krebskranker Menschen in Deutschland zu erreichen, rief das Bundesministerium für Gesundheit 2008 in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren den Nationalen Krebsplan ins Leben (Bundesministerium für Gesundheit 2017). In diesem Rahmen spielt die Zertifizierung interdisziplinärer und multiprofessioneller Zentren zur Krebsbekämpfung durch die DKG eine wichtige Rolle (Kowalski *et al.* 2017). Hierbei handelt es sich um Netzwerke ambulanter und stationärer Einrichtungen, in denen alle an der Behandlung von Krebspatienten beteiligten Fachrichtungen eng zusammenarbeiten. Durch die Zertifizierung soll eine leitliniengerechte Tumorthherapie sichergestellt werden. Weiterhin gehört auch die Beteiligung an Studien zur Versorgungsforschung zu den Aufgaben eines zertifizierten Krebszentrums (Deutsche Krebsgesellschaft 2017).

Das Prostatakarzinomzentrum (PKZ) Eschweiler wurde bereits im Jahre 2008 als eines der ersten PKZ in Deutschland durch die DKG zertifiziert und seither jährlich rezertifiziert. Zugrundeliegend war die Zertifizierung und Rezertifizierung der gesamten urologischen Klinik und der Praxis für Strahlentherapie bezüglich der Prostatakrebsbehandlung nach DIN EN SO 9001:2008 und DIN EN SO 9001:2015 durch den TÜV SÜD. Zu den weiteren Kooperationspartnern gehören mehrere niedergelassene urologische Facharztpraxen, das Institut für Pathologie, Krankenhaus Düren GmbH für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Düren GbR, das ServiceZentrum Häusliche Pflege (SZHP) am St.-Antonius-Hospital und das Stationäre Hospiz am St. Augustinus Krankenhaus Düren (St.-Antonius-Hospital Eschweiler 2023).

Die Qualitätssicherung erfolgt durch die im St.-Antonius-Hospital gGmbH installierte Qualitätsmanagement-Abteilung (QM).

Die Datenauswertung erfolgte anhand des klinikinternen elektronischen Tumordokumentationssystems sowie den klinikinternen (digitalen) Patientenakten. Intra- und postoperative Parameter wie beispielsweise Transfusions-, Komplikations- und Reinterventionsrate ließen sich auf diese Weise zuverlässig beurteilen.

### **4.2 Patientenkollektiv**

In der klinikinternen Datenbank wurden alle volljährigen Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2019 im Prostatakarzinomzentrum Eschweiler einer radikalen Prostatovesikulektomie (OPS 5-604) unterzogen haben. Das hieraus ermittelte Patientenkollektiv bestand aus 767 Patienten. Der Beobachtungszeitraum war der primäre stationäre Krankenhausaufenthalt. Die Patienten erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur

Weiterverarbeitung der routinemäßig erfassten Daten im Rahmen der Qualitätssicherung des DKG-zertifizierten PKZ.

### **4.3 Operation und postoperativer Verlauf**

Die Operation erfolgte im Normalfall am Tag der stationären Aufnahme durch einen von vier Operateuren, von denen zwei entsprechend der Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft als Prostatakarzinom-Operateure anerkannt sind. Bis 2014 wurden die Patienten postoperativ routinemäßig auf die Intermediate Care Station aufgenommen. Die Verlegung von der Intermediate Care Station erfolgte bei unauffälligem postoperativem Verlauf sowie regelrechten Laborparametern standardmäßig am 1. postoperativen Tag. Ab 2014 wurden Patienten ohne schwere Komorbiditäten nach einer mehrstündigen postoperativen Überwachung im Aufwachraum im Regelfall noch am OP-Tag auf die Normalstation verlegt. Ein zügiger oraler Kostaufbau sowie eine physiotherapeutisch begleitete Mobilisation der operierten Patienten wurden regelhaft umgesetzt. Am 7. postoperativen Tag erfolgte die Durchführung eines Zystogramms, um die Dichtigkeit der Anastomose radiologisch zu prüfen. Bei unauffälligem Befund wurde anschließend der intraoperativ eingebrachte transurethrale Dauerkatheter entfernt und der Patient bei regelrechten Laborwerten und unauffälliger Operationswunde am darauffolgenden Tag entlassen.

### **4.4 Datenerhebung**

Anhand der vorliegenden Patientenliste erfolgte die Durchsicht der (digitalen) Patientenakten durch zwei unabhängige Untersucher. Im Anschluss erfolgte die stichprobenartige Überprüfung der Daten auf Korrektheit und Plausibilität im Vier-Augen-Prinzip.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Patientenalter (in Jahren)
- Body-Mass-Index (BMI)
- ASA-Klassifikation
- ABO-Blutgruppe
- Tumorstadium nach UICC
- Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit in Minuten)
- Dauer des Krankenhausaufenthalts (in Tagen)
- Durchführung einer Lymphadenektomie und Anzahl entnommener Lymphknoten
- Antiandrogene Therapie
- vorbestehende therapeutische Antikoagulation und Durchführung einer perioperativen Bridging-Therapie

- Durchführung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe
- Auftreten einer VTE, Zeitpunkt der VTE und Differenzierung nach TVT und LE
- frühere VTE
- Nikotinabusus
- Auftreten von Komplikationen und Einteilung nach Clavien-Dindo-Klassifikation
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten
- Auftreten einer Lymphozele
- Notwendigkeit von Revisionseingriffen

Der Caprini-Score zur Abschätzung des VTE-Risikos konnte nicht ermittelt werden, da er für die untersuchten Patienten nicht routinemäßig erhoben wurde und anhand der vorliegenden Daten eine nachträgliche Bestimmung nicht vollumfänglich möglich war (Caprini 2005, Caprini *et al.* 2001).

Ausgesuchte einzelne Parameter werden im Folgenden zur besseren Verständlichkeit näher beschrieben:

- Die ASA-Klassifikation ist eine häufig verwendete Einteilung von Patienten in 6 Kategorien zur Abschätzung des perioperativen Risikos (ASA Committee on Economics 2020) (s. Tabelle 3). Die Eingruppierung der Patienten wurde der Anästhesiedokumentation entnommen.

**Tabelle 3:** ASA-Klassifikation des perioperativen Risikos

ASA	Definition
ASA I	Normaler, sonst gesunder Patient
ASA II	Patient mit milder Systemerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	Hirntoter Organspender

- Die AB0-Blutgruppe bezeichnet das für Bluttransfusionen wichtigste Oberflächenantigen der Erythrozyten (Landsteiner 1901). Die AB0-Blutgruppen A, B,

AB und 0 wurden ermittelt und für die weitere statistische Verarbeitung in die zwei Gruppen 0 und Nicht-0 zusammengefasst, wobei letztere die Blutgruppen A, B und AB enthält.

- Die Bestimmung des Tumorstadiums nach UICC erfolgt in vier Graden, die auf der TNM-Klassifikation beruhen (s. 2.2.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms)
- Es wurde bestimmt, ob intraoperativ eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde und in diesen Fällen ebenfalls die Anzahl entnommener Lymphknoten.
- Alle Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts eine antiandrogene Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhielten, unabhängig davon, ob diese bereits vor Krankenhausaufnahme bestand, wurden als solche mit bestehender antiandrogener Therapie gewertet.
- Eine therapeutische Antikoagulation wird bei verschiedenen Indikationen eingesetzt, wofür mehrere zuvor genannte Medikamentenklassen zur Verfügung stehen. Bei geplanter Operation unter Antikoagulationstherapie muss anhand der patientenbezogenen Risikofaktoren und des Blutungsrisikos des Eingriffs entschieden werden, ob die Antikoagulation pausiert werden kann, oder ob eine Bridging-Therapie mit NMH oder UFH erfolgen muss (von Heymann & Koscielny 2016, Feurstein *et al.* 2023). Es wurde bei den jeweiligen Patienten ermittelt, ob perioperativ eine Bridging-Therapie durchgeführt wurde.
- Es wurde ermittelt, ob die Patienten postoperativ eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhielten. Ob ebenfalls eine nicht-medikamentöse Prophylaxe durchgeführt wurde, war den vorliegenden Patientenakten nicht zu entnehmen.
- Es wurden der postoperative Nachweis einer VTE und der Zeitpunkt der Diagnosestellung in Tagen postoperativ bestimmt. Weiterhin wurde untersucht, ob der VTE eine TVT, eine LE oder beide Entitäten zugrunde lagen.
- Alle Patienten, die im standardisierten Fragebogen zur Narkoseaufklärung die Frage nach Thrombosen oder Embolien positiv beantwortet hatten, wurden als solche mit früherer VTE gewertet.
- Alle Patienten, die im standardisierten Fragebogen zur Narkoseaufklärung die Frage nach Rauchen positiv beantwortet hatten, wurden als solche mit aktivem Nikotinabusus gewertet.
- Für der Einteilung der postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo *et al.* 2004) verwendet (s. Tabelle 4). Diese Klassifikation teilt postoperative Komplikationen anhand der zur Therapie erforderlichen Maßnahmen in sieben Schweregrade ein und ist für urologische Eingriffe validiert (Mitropoulos 2018). Es wurden nur die Komplikationen der Kategorien IIIa bis V erfasst. Die vorgesehene Ergänzung „d“ bei Komplikationen mit bleibenden Schäden wurde nicht eingesetzt, da

aus den zur Verfügung stehenden Daten der langfristige Verlauf nicht abschließend beurteilt werden konnte. Zusätzlich wurden in dieser Studie weitere ausgewählte Komplikationen erfasst, die ggf. in die Kategorien I und II fallen oder durch die Clavien-Dindo-Klassifikation nicht explizit erfasst sind. Dies waren neben TVT und LE auch Komplikationen, bei denen ein möglicher Zusammenhang mit der Entstehung von VTE untersucht werden sollte: transfusionspflichtiger Blutverlust und Auftreten einer Lymphozele. Für die Korrelationsanalyse bezüglich des Auftretens von VTE wurden die Fälle um die Komplikationen bereinigt, die auf einer VTE oder deren direkten Folgen beruhten.

**Tabelle 4:** Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit von pharmakologischer Behandlung oder operativer, endoskopischer oder radiologischer Intervention
II	Komplikationen, die eine pharmakologische Behandlung, Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung erfordern
III	Komplikationen, die eine operative, endoskopische oder radiologische Intervention erfordern
IIIa	Interventionen ohne Vollnarkose
IIIb	Interventionen in Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Intensivtherapie erfordern, einschließlich zerebraler Komplikationen
IVa	Einzelne Organdysfunktion einschließlich Dialyse
IVb	Multiorgandysfunktion
V	Tod des Patienten

- Es wurde bestimmt, ob die Patienten postoperativ aufgrund einer Anämie mindestens ein Erythrozytenkonzentrat erhielten.
- Jeder Patient, bei dem postoperativ eine Lymphozele nachgewiesen wurde, wurde, unabhängig von deren Größe und Lokalisation, als Fall einer aufgetretenen Lymphozele gewertet.
- Zu den Patienten mit der Notwendigkeit von Revisionseingriffen zählten alle, bei denen postoperativ mindestens eine endoskopische oder offen chirurgische Intervention durchgeführt wurde. Dieser Parameter wurde bestimmt, um zusätzlich zu den

Komplikationen der Grade IIIa und IIIb der Clavien-Dindo-Klassifikation auch alle höhergradigen Komplikationen erfassen zu können, die eine Intervention erforderlich machten.

#### **4.5 Ethik**

Alle in dieser Studie durchgeführten Prozeduren erfolgten in Übereinstimmung mit den institutionellen und nationalen Standards für Wissenschaftsethik und unter Einhaltung der Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen in Helsinki 1964 und ihren späteren Anpassungen (World Medical Association 2013) sowie vergleichbaren ethischen Standards. In Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien war ein Ethikvotum nicht erforderlich, da die Studie im Rahmen der klinikinternen Qualitätssicherung durchgeführt wurde.

#### **4.6 Statistik**

Die erfassten Daten wurden in tabellarischer Form in einer Microsoft Excel®-Datenbank (Microsoft Corporation 2018) gespeichert und anschließend mithilfe einer fortlaufenden Patientennummer pseudonymisiert. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit RStudio in der Produktversion 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing 2022). Import der Microsoft Excel®-Datenbank in RStudio erfolgte mit der Funktion `openxlsx` (Schauberger & Walker 2021). Die Aufbereitung der Daten erfolgte mit dem in RStudio enthaltenen „The R Base Package“ und dem Paket „dplyr“ (Wickham *et al.* 2022). Bei der statistischen Analyse der Daten kamen „The R Base Package“ und das ebenfalls in RStudio enthaltene „stats“ Paket zum Einsatz.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Statistik der erhobenen Parameter. Anschließend wurden die Parameter mittels logistischer Regression auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer VTE hin untersucht. Dabei wurde zunächst univariate Analyse angewandt. Im Falle einer signifikanten Korrelation wurde die Krankenhausverweildauer im Sinne einer multivariaten Analyse mit in die Untersuchung einbezogen, um den Effekt unterschiedlicher Beobachtungszeiträume bei verschiedenen Krankenhausaufenthaltsdauern zu berücksichtigen und dem mutmaßlichen Effekt Rechnung zu tragen, dass bei Auftreten einer VTE aufgrund des komplikativen Verlaufs tendenziell ein längerer Krankenhausaufenthalt zu erwarten ist. Die graphische Darstellung der Ergebnisse als Forest-Plot sowie die Erstellung der Tabellen erfolgte mit Microsoft Excel® (Microsoft Corporation 2018).

## **5 Ergebnisse**

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden routinemäßig erfasste Daten von 767 radikal prostatektomierten Patienten retrospektiv ausgewertet, die sich im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2019 im Prostatakarzinomzentrum Eschweiler einer offen-operativen radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie unterzogen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die aktuelle Rate postoperativer VTE nach RPE zu ermitteln und dabei Patientengruppen zu identifizieren, die in besonderem Maße bedroht sind, eine VTE zu erleiden, um so eine Grundlage für folgende prospektive Studien zu legen, welche dazu beitragen, die Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe zu präzisieren und zu vereinheitlichen.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der deskriptiven Analyse dargestellt. Anschließend werden zu den einzelnen untersuchten Parametern sowohl die Resultate der deskriptiven Statistik als auch der Korrelationsanalyse abgebildet. Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

### **5.1 Auftreten venöser Thromboembolien**

Bei 2,1% der 767 Patienten (n=16) konnte während des stationären Aufenthaltes eine VTE nachgewiesen werden. Dabei erfolgte in 93,8% der Fälle (n=15) der Nachweis einer TVT sowie in 37,5% der Fälle (n=6) der Nachweis einer LE. TVT traten in 93,3% der Fälle (n=14) unilateral und in 6,7% der Fälle (n=1) bilateral auf.

Die Diagnosestellung einer VTE erfolgte im Median am 10. (Min. = 1.; Max. = 19.) postoperativen Tag. Dabei wurden TVT im Median am 10. (Min. = 2.; Max. = 19.) und LE am 5. (Min. = 1.; Max. = 17.) postoperativen Tag diagnostiziert.

### **5.2 Patientenalter**

Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug im Median 66 (Q1 = 60; Q3 = 70) Jahre. Das Alter der Patienten, bei denen eine VTE diagnostiziert wurde, betrug im Median 65,5 (Q1 = 61,75; Q3 = 70) Jahre. Eine signifikante Korrelation des Patientenalters zum Auftreten einer VTE konnte nicht festgestellt werden (s. Tabelle 5).

### **5.3 Body-Mass-Index**

Der mittlere BMI der Patienten betrug 27,16 (Q1 = 25; Q3 = 29,41) kg/m<sup>2</sup>. Der BMI der Patienten, bei denen eine VTE diagnostiziert wurde, betrug im Median 28,56 (Q1 = 25, 11; Q3 = 30,12) kg/m<sup>2</sup>. Eine signifikante Korrelation des BMI zum Auftreten einer VTE konnte nicht detektiert werden (s. Tabelle 5).

#### **5.4 AB0-Blutgruppe**

41,5% (n=318) der Patienten hatten AB0-Blutgruppe 0. Die übrigen 58,5% (n=449) verteilten sich auf die Blutgruppen A, B und AB, welche im Folgenden als Nicht-0 bezeichnet werden. Unter den Patienten der Blutgruppen Nicht-0 traten in 3,3% (n=15) der Fälle VTE auf. Die univariate logistische Regression zeigte für Patienten der Blutgruppen Nicht-0 ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, eine VTE zu erleiden (OR= 10,96; CI [2,20; 198,64]; p = 0,02). Auch in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer konnte eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Patienten der Blutgruppen Nicht-0 nachgewiesen werden (OR = 18,32; CI [2,76; 949,84]; p = 0,03) (s. Tabelle 5 und Abbildung 3).

#### **5.5 Tumorstadium nach UICC**

In der untersuchten Stichprobe fanden sich Tumoren der Tumorstadien I bis IV gemäß UICC-Klassifikation, wobei Stadium II mit 54,9% am häufigsten vertreten war. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Auftreten einer VTE nachgewiesen werden (s. Tabelle 5).

#### **5.6 ASA-Klassifikation**

Alle Patienten, die eine RPE erhielten, wurden in den Kategorien I bis III der ASA-Klassifikation eingestuft, wobei die Mehrzahl der Patienten in Kategorie II eingestuft war. Patienten der ASA Kategorie IV oder höher fanden sich nicht. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifikation der Patienten und dem Auftreten einer VTE konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 5).

#### **5.7 Dauer des Krankenhausaufenthalts**

Die Patienten hatten eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von 10 (Q1 = 9; Q3 = 11) Tagen. Der Anteil der Patienten mit diagnostizierter VTE blieb im Mittel 9,5 (Q1 = 9; Q3 = 11,25) Tage in stationärer Behandlung. Eine mögliche Korrelation der Krankenhausaufenthaltsdauer mit dem Auftreten einer VTE war statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 5).

#### **5.8 Operationsdauer**

Die Dauer der RPE betrug im Median 195 (Q1 = 175; Q3 = 223,5) Minuten. Die Operationsdauer bei Patienten, bei denen im Verlauf eine VTE diagnostiziert wurde, betrug im Median 204 (Q1 = 171,25; Q3 = 240,5) Minuten. Eine mögliche Korrelation zwischen Operationsdauer und Auftreten einer VTE war statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 5).

### **5.9 Lymphadenektomie und Anzahl entfernter Lymphknoten**

Bei 93,4% (n=716) der Patienten wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Von diesen Patienten wurde bei 2,2% (n=16) eine VTE diagnostiziert. Es fand sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE nach Durchführung einer Lymphadenektomie (s. Tabelle 5).

Patienten, die eine Lymphadenektomie erhielten, wurden im Mittel 16 (Q1 = 10; Q3 = 24) Lymphknoten entnommen. Beim Anteil dieser Patienten mit nachgewiesener VTE betrug der Median 19,5 (Q1 = 10,75; Q3 = 32,5) entnommene Lymphknoten. Eine Korrelation der Anzahl entfernter Lymphknoten mit dem Auftreten einer VTE war statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 5).

### **5.10 Antiandrogene Therapie**

3,3% (n=25) der Patienten erhielten während des Krankenhausaufenthalts eine vorbestehende antiandrogene Therapie. Unter diesen Patienten wurde keine VTE diagnostiziert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer antiandrogenen Therapie und dem Auftreten einer VTE fand sich jedoch nicht (s. Tabelle 5).

### **5.11 Vorbestehende Antikoagulation, perioperative Bridging-Therapie und medikamentöse VTE-Prophylaxe**

Bei 3,5% (n=27) der Patienten bestand im Vorfeld eine therapeutische Antikoagulation. Unter diesen Patienten traten keine VTE auf, ein damit verbundener statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 5).

Von den 27 Patienten mit vorbestehender Antikoagulation erhielten 77,8% (n=21) eine perioperative Bridging-Therapie mit therapeutisch dosierten niedermolekularen oder unfraktionierten Heparinen; die anderen Patienten erhielten lediglich eine prophylaktische Dosierung. Da es unter den Patienten mit vorbestehender Antikoagulation keine Fälle von VTE gab, konnte bezüglich einer Bridging-Therapie keine sinnvolle Korrelationsanalyse durchgeführt werden.

97,3% (n=746) der Patienten erhielten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularen oder unfraktionierten Heparinen oder Heparinoiden, die übrigen 2,7% (n=21) erhielten aufgrund einer vorbestehenden Antikoagulation eine perioperative Bridging-Therapie. Unter den Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe ereignete sich in 2,1% der Fälle (n=16) eine VTE. Da keine Patienten weder eine medikamentöse VTE-Prophylaxe noch eine perioperative Bridging-Therapie erhielten, konnte keine sinnvolle Korrelationsanalyse bezüglich der Verabreichung, bzw. Nicht-Verabreichung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe durchgeführt werden.

### 5.12 Frühere venöse Thromboembolie

Bei 3,3% (n=25) der Patienten fand sich in der Anamnese mindestens ein Ereignis einer VTE, von diesen wurde bei 4,0% (n=1) eine VTE im betrachteten stationären Aufenthalt diagnostiziert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer früheren VTE und dem erneuten Auftreten einer VTE konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 5).

### 5.13 Nikotinabusus

Ein aktiver Nikotinabusus wurde von 16,7% (n=128) der Patienten angegeben. Unter diesen Patienten wurde keine VTE festgestellt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen aktivem Nikotinabusus und dem Auftreten einer VTE fand sich nicht (s. Tabelle 5).

### 5.14 Auftreten von Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Insgesamt gab es in 6,1% (n=47) der Fälle Komplikationen der Grade 3a bis 4b gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation. Komplikationen der Grade 1 und 2 wurden nicht untersucht, Komplikationen des Grads 5, also tödliche Komplikationen, traten nicht auf (s. Tabelle 6). Für die weiteren Analysen wurden diese Zahlen um die Fälle von VTE und deren direkte Folgen bereinigt. Hiernach blieben 6,0% (n=46) der Fälle von Komplikationen der Clavien-Dindo-Grade 3a bis 4a (s. Tabelle 6). Im Folgenden sind diese Fälle als solche mit anderen Komplikationen bezeichnet. Unter 6,5% (n=3) dieser Patienten traten VTE auf.

Patienten mit anderen Komplikationen zeigten in der univariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko eine VTE zu erleiden (OR = 3,80; CI [0,85; 12,34]; p = 0,043). In der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte sich dieser Zusammenhang jedoch nicht als statistisch signifikant (OR = 3,34; CI [0,74; 10,96]; p = 0,069) (s. Abbildung 3). Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Komplikation gemessen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation und dem Auftreten einer VTE gefunden (s. Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Anzahl der Komplikationen der Grade 3a bis 5 gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation. Gesamtanzahl und um die Fälle von VTE bereinigte Anzahl.

<b>Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation</b>		
Grad	Gesamt	Bereinigt um VTE
3a	15	15
3b	27	28
4a	4	3
4b	1	0
5	0	0

### **5.15 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

In 5,7% (n=44) der Fälle war aufgrund einer intra- oder postoperativen Anämie die Transfusion mindestens eines Erythrozytenkonzentrats notwendig. Von den betroffenen Patienten wurde bei 6,8% (n=3) eine VTE festgestellt. Die univariate logistische Regression zeigte für Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten, eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer VTE (OR = 4,00; CI [0,89; 13,00], p = 0,04). Die multivariate Analyse der Korrelation unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung (OR = 3,81; CI [0,85; 12,42], p = 0,04) (s. Tabelle 5 und Abbildung 3).

### **5.16 Auftreten einer Lymphozele**

Bei 18,1% (n=139) der Patienten wurde postoperativ eine Lymphozele festgestellt. Von diesen Patienten wurde bei 6,5% (n=9) eine VTE diagnostiziert. Die univariate logistische Regression zeigte bei Vorliegen einer Lymphozele ein signifikant erhöhtes Risiko eine VTE zu erleiden (OR = 6,14; CI [2,25; 17,47]; p < 0,001). Auch die multivariate Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE bei Vorliegen einer Lymphozele (OR = 6,36; CI [2,31; 18,46], p < 0,001) (s. Tabelle 5 und Abbildung 3).

### **5.17 Notwendigkeit von Revisionseingriffen**

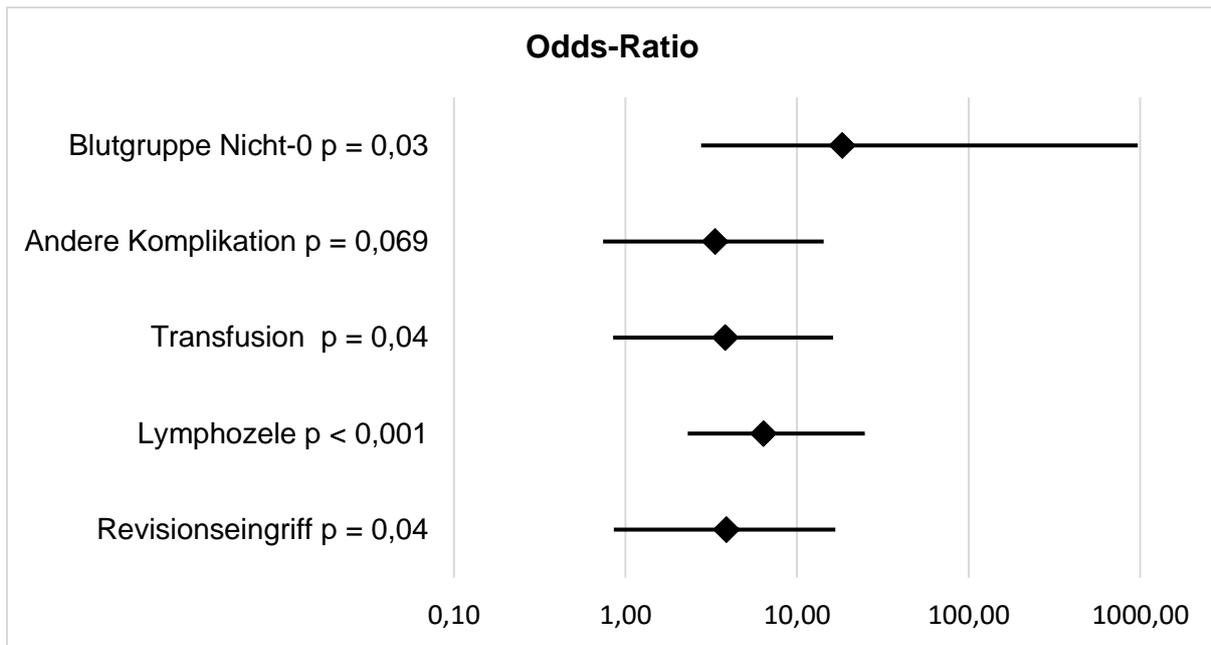
In 5,2% (n=40) der Fälle waren mindestens ein endoskopischer oder offen-chirurgischer Revisionseingriff notwendig. Von den betroffenen Patienten erlitten 7,5% (n=3) während des stationären Aufenthalts eine VTE. Die univariate logistische Regression zeigte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, eine VTE zu erleiden, wenn ein Revisionseingriff erforderlich war (OR = 4,45; CI [0,99; 14,56]; p = 0,02). Auch in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte sich dieser Zusammenhang statistisch signifikant (OR = 3,88; CI [0,86; 12,84]; p = 0,04) (s. Tabelle 5 und Abbildung 3).

**Tabelle 6:** Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalyse der einzelnen Parameter in Bezug auf einen statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten einer VTE.

	<b>Gesamt</b> n=767 (100%)	<b>Ohne VTE</b> n=751 (97,9%)	<b>Mit VTE</b> n=16 (2,1%)	<b>Odds- Ratio</b>	<b>p</b>
Alter (Jahre)				1,02	0,63
Median	66	66	65,5		
IQR	60-70	60-70	61,75-70		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				1,04	0,61
Median	27,2	27,1	28,6		
IQR	25,0-29,4	25,0-29,4	25,1-30,1		
<b>Blutgruppe</b>				<b>10,96</b>	<b>0,02</b>
0	318 (41,5%)	317 (99,7%)	1 (0,3%)		
Nicht-0	449 (58,5%)	434 (96,7%)	15 (3,3%)		
UICC- Tumorstadium				2,09	0,38
I	73 (9,5%)	72 (98,6%)	1 (1,4%)		
II	421 (54,9%)	413 (98,1%)	8 (1,9%)		
III	220 (28,7%)	215 (97,7%)	5 (2,3%)		
IV	53 (6,9%)	51 (96,2%)	2 (3,8%)		
ASA				0,51	0,26
I	155 (20,2%)	150 (96,8%)	5 (3,2%)		
II	456 (59,5%)	447 (98,0%)	9 (2,0%)		
III	156 (20,3%)	154 (98,7%)	2 (1,3%)		
Krankenhaus- verweildauer (Tage)				1,02	0,06
Median	10	10	9,5		
IQR	9-11	9-11	8-64		

	<b>Gesamt</b> n=767 (100%)	<b>Ohne VTE</b> n=751 (97,9%)	<b>Mit VTE</b> n=16 (2,1%)	<b>Odds- Ratio</b>	<b>p</b>
Operationsdauer (Minuten)				1,01	0,29
Median	195	195	204		
IQR	175-223,5	175-223	171,25- 240,5		
Lymphadenektomie				2.643.404	0,99
ja	716 (93,4%)	0 (0,0%)	16 (2,2%)		
nein	51 (6,6%)	51 (100,0%)	0 (0,0%)		
Anzahl Lymphknoten				1,02	0,31
Median	16	16	19,5		
IQR	10-24	9-23	10,75-32,5		
Antiandrogene Therapie				<0,01	0,99
ja	25 (3,3%)	25 (100,0%)	0 (0,0%)		
nein	742 (96,7%)	726 (97,8%)	16 (2,2%)		
Therapeutische Antikoagulation				<0,01	0,99
ja	27 (3,5%)	27 (100,0%)	0 (0,0%)		
nein	740 (96,5%)	724 (97,8%)	16 (2,2%)		
Frühere VTE				2,02	0,51
ja	25 (3,3%)	24 (96,0%)	1 (4,0%)		
nein	742 (96,7%)	727 (98,0%)	15 (2,0%)		
Nikotinabusus				<0,01	0,99
ja	128 (16,7%)	128 (100,0%)	0 (0,0%)		
nein	639 (83,3%)	623 (97,5%)	16 (2,5%)		

	<b>Gesamt</b>	<b>Ohne VTE</b>	<b>Mit VTE</b>	<b>Odds-</b>	
	n=767	n=751	n=16	<b>Ratio</b>	<b>p</b>
	(100%)	(97,9%)	(2,1%)		
<b>Andere Komplikation ab Clavien-Dindo 3a</b>				<b>3,80</b>	<b>0,04</b>
ja	46 (6,0%)	43 (93,5%)	3 (6,5%)		
nein	721 (94,0%)	708 (98,2%)	13 (1,8%)		
Clavien-Dindo-Grad				<0,01	1,00
0	721 (94,0%)	708 (98,2%)	13 (1,8%)		
3a	15 (2,0%)	15 (100,0%)	0 (0,0%)		
3b	28 (3,7%)	25 (89,3%)	3 (10,7%)		
4a	3 (0,4%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)		
4b	0 (0,0%)	NA	NA		
5	0 (0,0%)	NA	NA		
<b>Transfusion</b>				<b>4,00</b>	<b>0,04</b>
ja	44 (5,7%)	41 (93,2%)	3 (6,8%)		
nein	723 (94,3%)	710 (98,2%)	13 (1,8%)		
<b>Lymphozele</b>				<b>6,14</b>	<b>&lt;0,001</b>
ja	139 (18,1%)	130 (93,5%)	9 (6,5%)		
nein	628 (81,9%)	621 (98,9%)	7 (1,1%)		
<b>Revisionseingriff</b>				<b>4,45</b>	<b>0,02</b>
ja	40 (5,2%)	37 (92,5%)	3 (7,5%)		
nein	727 (94,8%)	714 (98,2%)	13 (1,8%)		



**Abbildung 3:** Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer. Dargestellt ist die Odds-Ratio der untersuchten Parameter mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall.

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden die Daten von insgesamt 767 radikal prostatektomierten Patienten aus dem DKG-zertifizierten Prostatakarzinomzentrum Eschweiler hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen venösen Thromboembolie und deren potentiellen Risikofaktoren im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2019 analysiert. In 2,1% (n=16) der Fälle wurde während des stationären Krankenhausaufenthalts eine VTE detektiert; hiervon erlitten 15 (93,8%) Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose und 6 (37,5%) Patienten eine Lungenarterienembolie. Eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer VTE konnte mittels multivariater logistischer Regression für die Notwendigkeit von Revisionseingriffen oder Bluttransfusionen, das Auftreten postoperativer Lymphozelen und für Patienten mit Nicht-0-Blutgruppen nachgewiesen werden. Kein signifikanter Zusammenhang wurde dagegen für das Patientenalter, den BMI, das vorliegende Tumorstadium, die ASA-Klassifikation, die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts, die Operationsdauer, die Durchführung einer Lymphadenektomie, eine aktive antiandrogene Therapie, eine vorbestehende therapeutische Antikoagulation, frühere VTE-Ereignisse, einen Nikotinabusus und das Auftreten anderer Komplikationen nachgewiesen.

### 6.1 Auftreten venöser Thromboembolien

Unter den insgesamt 767 analysierten Patienten traten in 2,1% (n=16) der Fälle postoperative VTE auf. In einer Metaanalyse zur Abschätzung des postoperativen VTE-Risikos bei Nicht-Durchführung von Prophylaxemaßnahmen wurde das Risiko einer VTE innerhalb von 4 Wochen nach offen-chirurgischer RPE auf 1,0-15,7% beziffert, abhängig von den bestehenden Risikofaktoren und dem Ausmaß der durchgeführten Lymphadenektomie (Tikkinen *et al.* 2018). Ein weiteres Review ergab ein ähnlich hohes Risiko unter Durchführung einer VTE-Prophylaxe für postoperative venöse Thromboembolien nach offen-chirurgischer RPE von 0,8-15,7% (Naik *et al.* 2019). Dagegen weisen minimal-invasive Operationstechniken wie Laparoskopie und Roboter-assistierte Verfahren ein geringeres Risiko für postoperative VTE auf (Krimphove *et al.* 2020, Tikkinen *et al.* 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift lagen folglich innerhalb des Bereiches, der nach aktuellen Literaturangaben für offen-chirurgische RPE zu erwarten war. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Patienten in dieser Studie nur für die Dauer des stationären Aufenthaltes beobachtet wurden, der im Median 10 Tage betrug. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise, dass teilweise deutlich mehr als die Hälfte der postoperativen VTE erst nach Krankenhausentlassung auftreten (Agnelli *et al.* 2006, Alberts *et al.* 2014, Kukreja *et al.* 2015), sodass insgesamt von einer höheren Dunkelziffer an VTE-Ereignissen auszugehen ist. Zwei deutsche Studien zeigten ein 30-Tages-Risiko von 1,4-1,9% für das Auftreten einer VTE

(Augustin *et al.* 2003, Klevecka *et al.* 2007). Eine mögliche Erklärung für die niedrigere Rate im Vergleich zur vorliegenden Studie bieten die in zumindest einer der Studien niedrigere Anzahl an durchgeführten Lymphadenektomien und die Patientenauswahl, bei der, gemessen an der ASA-Klassifikation, ein geringerer Anteil an Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten operiert wurden.

Im Median wurden die VTE-Ereignisse am 10. postoperativen Tag diagnostiziert, wobei Lungenembolien früher als tiefe Venenthrombosen festgestellt wurden (Median 5. vs. 10. postoperativer Tag). Die frühere postoperative Diagnosestellung von LE verglichen mit TVT konnte auch bereits bei anderen urologischen Eingriffen gezeigt werden (Jordan *et al.* 2017). Auf den ersten Blick mag dies verwundern, da einer LE in der Regel eine TVT ätiologisch vorausgeht, allerdings geht eine LE tendenziell mit schwerwiegenderen und bedrohlicheren Symptomen einher als eine TVT, sodass in einer postoperativen Situation singulären Symptomen einer TVT von Patienten und Ärzten möglicherweise erst verzögert Beachtung geschenkt wird.

## **6.2 Patientenalter**

Das Patientenalter zum Operationszeitpunkt betrug im Median 66 Jahre, was im Bereich des durchschnittlichen Alters bei der radikalen Prostatovesikulektomie von 60 bis 70 Jahren lag (Vernooij *et al.* 2020). Das Risiko, eine VTE zu erleiden, steigt grundsätzlich mit höherem Alter an (Naess *et al.* 2007) und das Alter zählt bei der Abschätzung des postoperativen Risikos für eine VTE mithilfe des Caprini-Scores als ein Risikofaktor (Caprini 2005, Caprini *et al.* 2001). Dieser Zusammenhang konnte in mehreren Studien auch für postoperative VTE nach onkologischen Operationen im Allgemeinen und für radikale Prostatovesikulektomien im Speziellen nachgewiesen werden (Cheng *et al.* 2022, Klaassen *et al.* 2020, McAlpine *et al.* 2017, Tollefson *et al.* 2014, Trinh *et al.* 2014), jedoch fanden andere Studien hier keinen signifikanten Zusammenhang (Beyer *et al.* 2009, Chen *et al.* 2016, Meguro *et al.* 2022, Schmitges *et al.* 2012). In der hier untersuchten Patientenkohorte wurde keine signifikante Risikoerhöhung für postoperative VTE durch ein höheres Patientenalter nachgewiesen, sodass das Patientenalter als Risikofaktor in dieser Analyse nicht bestätigt werden konnte.

## **6.3 Body-Mass-Index**

Etwa die Hälfte der im Rahmen dieser Dissertationsschrift untersuchten Patienten waren gemäß der Klassifikation der World Health Organization übergewichtig, knapp ein Viertel sogar adipös (World Health Organization 2000). Adipositas scheint unabhängig von operativen Eingriffen mit einem vermehrten Auftreten von VTE assoziiert zu sein (Yang *et al.* 2012) und wird bei der Risikoermittlung für postoperative VTE als Risikofaktor angesehen (Caprini 2005, Caprini *et al.* 2001). Die Datenlage in Bezug auf urologische Eingriffe ist allerdings

widersprüchlich und insbesondere in Bezug auf eine RPE spricht die bisherige Literatur eher gegen einen Einfluss des BMI auf das VTE-Risiko (Alberts *et al.* 2014, Cheng *et al.* 2022, Kibel *et al.* 1997, Klaassen *et al.* 2020, Klevecka *et al.* 2007, McAlpine *et al.* 2017, Meguro *et al.* 2022, Tollefson *et al.* 2014, Tyritzis *et al.* 2015). Diese Einschätzung wird auch durch die vorliegende Untersuchung gestützt, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und dem BMI gefunden werden konnte.

#### **6.4 AB0-Blutgruppe**

Es ist bekannt, dass die Blutgruppe eines Patienten einen relevanten Einfluss auf diverse Erkrankungen hat. So ist auch beschrieben, dass Patienten mit Nicht-0-Blutgruppen eine erhöhte Neigung zu VTE haben, was unter anderem auf höhere Plasmakonzentrationen des von-Willebrand-Faktors und des Gerinnungsfaktors VIII zurückgeführt wird (Abegaz 2021). Bisher haben jedoch nur wenige Studien untersucht, ob dieser Zusammenhang auch für Patienten nach RPE zutrifft. Hierbei konnte allerdings gezeigt werden, dass Patienten mit Nicht-0-Blutgruppen nach RPE und anderen pelvinen uroonkologischen Eingriffen ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko haben, eine VTE zu erleiden (Tollefson *et al.* 2014, Urabe *et al.* 2021). In der vorliegenden Studie konnte mittels multivariater Analyse eine signifikante Risikoerhöhung bei Vorliegen einer Nicht-0-Blutgruppe bestätigt werden (OR = 18,32;  $p = 0,03$ ), allerdings übersteigt das ermittelte relative Risiko das der bisher publizierten Studien deutlich, was möglicherweise darauf hinweist, dass der Effekt der Blutgruppe auf das postoperative VTE-Risiko nach RPE bislang unterschätzt wurde.

#### **6.5 Tumorstadium nach UICC**

Bislang sind keine Studien bekannt, die den Einfluss des Tumorstadiums nach UICC auf das Auftreten von VTE nach RPE untersuchen. Jedoch existieren einige Studien, die anstelle des Tumorstadiums die TNM-Klassifikation nutzen, die der Einteilung des Tumorstadiums zugrunde liegt. Hierbei konnte lediglich eine der Studien ein erhöhtes VTE-Risiko bei Vorliegen eines pT4-Stadiums zeigen (Tyritzis *et al.* 2015), während die Mehrzahl keinen signifikanten Effekt nachweisen konnte (Abel *et al.* 2014, Meguro *et al.* 2022, Tollefson *et al.* 2014). Dies wird auch durch die vorliegende Studie bestärkt, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium nach UICC und dem Auftreten postoperativer VTE festgestellt wurde.

#### **6.6 ASA-Klassifikation**

Für pelvine uroonkologische Eingriffe ist die Datenlage bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der ASA-Klassifikation des Patienten und seines Risikos für eine VTE derzeit kontrovers (Alberts *et al.* 2014, Chen *et al.* 2016). Sowohl für roboter-assistierte als auch offen-

operative RPE konnte bislang jedoch keine Korrelation nachgewiesen werden (Abel *et al.* 2014, Klevecka *et al.* 2007). In der vorliegenden Dissertationsschrift konnte ebenfalls keine signifikante Risikoerhöhung für VTE bei Vorliegen einer höheren ASA-Klassifikation nachgewiesen werden, sodass nach aktueller Datenlage nicht von einer relevanten Beeinflussung des VTE-Risikos nach RPE durch die ASA-Klassifikation des Patienten auszugehen ist.

### **6.7 Dauer des Krankenhausaufenthalts**

Die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts nach einer RPE korreliert gemäß mehreren Studien mit dem Risiko für eine VTE (Kibel *et al.* 1997, Schmitges *et al.* 2012, Secin *et al.* 2008). Insbesondere im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns war ebenfalls mit einer Korrelation der Krankenhausaufenthaltsdauer mit dem VTE-Risiko zu rechnen, da ein längerer Krankenhausaufenthalt bedeutete, dass die Beobachtungszeit und damit die Wahrscheinlichkeit der Detektion einer VTE stieg. Weiterhin war zu vermuten, dass Patienten, die eine VTE erlitten, aufgrund des komplikativen Verlaufs tendenziell länger im Krankenhaus verweilten. Dieser Effekt dürfte jedoch dadurch in den Hintergrund getreten sein, dass VTE nur einen kleinen Anteil der schweren postoperativen Komplikationen ausmachten und daher in der Gesamtanalyse nur einen geringen Effekt auf die Krankenhausverweildauer hatten. Trotz allem konnte in der univariaten Betrachtung der Verweildauer hinsichtlich Risikoerhöhung für VTE keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (OR = 1,02, p = 0,06). Aufgrund der zuvor genannten Überlegungen erscheint es jedoch weiterhin sinnvoll, die Krankenhausverweildauer in die multivariate Analyse mit einzubeziehen.

### **6.8 Operationsdauer**

Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und dem Auftreten von VTE bei urologischen und uroonkologischen Eingriffen nachweisen (Alberts *et al.* 2014, Cheng *et al.* 2022, Kim *et al.* 2015, Secin *et al.* 2008), wobei eine Studie eine signifikante Risikoerhöhung erst bei einer Operationsdauer von mehr als vier Stunden zeigen konnte (Chen *et al.* 2016). Dagegen konnte dieser Zusammenhang in weiteren Studien, die die offen-operative retropubische RPE untersuchten, nicht nachgewiesen werden (Beyer *et al.* 2009, Kibel *et al.* 1997, Tyritzis *et al.* 2015). Diesen Ergebnissen schließt sich auch die vorliegende Dissertationsschrift an, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen Operationsdauer und dem Auftreten von VTE detektiert werden konnte.

### **6.9 Lymphadenektomie und Anzahl entfernter Lymphknoten**

Die Mehrzahl an Studien, die den Einfluss der Lymphadenektomie auf das VTE-Risiko nach uroonkologischen Eingriffen generell oder nach RPE im Speziellen untersuchten, konnten

hierbei eine Risikoerhöhung feststellen, wobei sich teilweise sogar eine Korrelation mit der Anzahl entfernter Lymphknoten zeigte (Alberts *et al.* 2014, Chen *et al.* 2016, Cheng *et al.* 2022, Tollefson *et al.* 2014, Tyritzis *et al.* 2015). Jedoch konnte in mehreren Studien kein Zusammenhang nachgewiesen werden (Beyer *et al.* 2009, Klevecka *et al.* 2007, Meguro *et al.* 2022, Schmitges *et al.* 2012). In der vorliegenden Analyse zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang, allerdings ist hierbei anzumerken, dass nur bei einem geringen Anteil der Patienten von 6,6% auf die Lymphadenektomie verzichtet wurde und sämtliche VTE bei Patienten nach Lymphadenektomie auftraten. Aber auch innerhalb der Gruppe mit durchgeführter Lymphadenektomie konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten nachgewiesen werden.

### **6.10 Antiandrogene Therapie**

Die Durchführung einer antiandrogenen Therapie geht grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko für VTE einher (Lu *et al.* 2019, O'Farrell *et al.* 2016). Bezüglich der Frage, ob dies auch für postoperative VTE nach RPE gilt, ist die Literatur kontrovers (Beyer *et al.* 2009, Meguro *et al.* 2022). Die vorliegende Studie stützt dabei die Vermutung, dass kein signifikanter Einfluss der antiandrogenen Therapie auf das postoperative VTE-Risiko vorliegt. Wobei hier aufgrund der limitierten Patientenzahl mit antiandrogenen Therapie eine eingeschränkte Beurteilbarkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

### **6.11 Vorbestehende Antikoagulation, perioperative Bridging-Therapie und medikamentöse VTE-Prophylaxe**

Der Effekt einer medikamentösen Prophylaxe auf das VTE-Risiko nach RPE ist in der Literatur nicht abschließend belegt. Auch wenn gemäß einer Meta-Analyse durch eine verlängerte pharmakologische VTE-Prophylaxe eine Verringerung des Risikos nach abdominopelvinen Eingriffen nachgewiesen wurde (Felder *et al.* 2019) und diese in der aktuellen deutschen AWMF-Leitlinie empfohlen wird (Encke *et al.* 2015), konnte eine aktuellere randomisierte kontrollierte Studie keinen signifikanten Effekt der pharmakologischen VTE-Prophylaxe für Patienten nach RPE nachweisen (Patel *et al.* 2020). Da in der vorliegenden Untersuchung sämtliche Patienten gemäß der aktuell gültigen AWMF-Leitlinie eine pharmakologische VTE-Prophylaxe oder eine perioperative Bridging-Therapie erhielten, kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

Der Einfluss einer vorbestehenden therapeutischen Antikoagulation auf das VTE-Risiko wird bislang unterschiedlich eingeschätzt. Während eine Studie an Patienten nach abdominopelvinen Eingriffen ein erhöhtes Risiko für postoperative VTE feststellen konnte, war dies in einer anderen Studie an Patienten nach roboter-assistierter RPE nicht möglich (Meguro *et al.* 2022, Taengsakul *et al.* 2021). Zwar traten in der vorliegenden Dissertationsschrift bei

den Patienten unter therapeutischer Antikoagulation keine VTE auf, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden therapeutischen Antikoagulation und dem VTE-Risiko nachgewiesen werden. In Zusammenschau mit der bislang vorliegenden Evidenz kann bei Patienten mit vorbestehender therapeutischer Antikoagulation nach RPE nicht von einem veränderten VTE-Risiko ausgegangen werden. Zahlreiche Meta-Analysen konnten bei Patienten unter therapeutischer Antikoagulation keinen Effekt einer perioperativen Bridging-Therapie auf das VTE-Risiko feststellen (Ayoub *et al.* 2016, Baumgartner *et al.* 2019, Siegal *et al.* 2012, Yong *et al.* 2017). Gegenwärtig ist nur eine Studie bekannt, die diesen Zusammenhang für Patienten nach RPE untersuchte (Krane *et al.* 2018). Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Da in der hiesigen Analyse keine VTE-Fälle bei Patienten mit vorbestehender Antikoagulation auftraten, kann zu dieser Fragestellung keine spezifische Aussage getroffen werden.

### **6.12 Frühere venöse Thromboembolie**

Der unter anderem für urologische Eingriffe validierte Caprini-Score zur Abschätzung des VTE-Risikos berücksichtigt eine VTE-Anamnese als Risikofaktor für die Entstehung postoperativer VTE (Caprini 2005, Caprini *et al.* 2001). Weitere Studien konnten ein erhöhtes VTE-Risiko für Patienten nach RPE nachweisen, die eine VTE in der Vorgeschichte erlitten haben (Beyer *et al.* 2009, Secin *et al.* 2008, Tyritzis *et al.* 2015). Dennoch existieren ebenfalls Studien, die diesbezüglich keinen eindeutigen Effekt feststellen konnten (Abel *et al.* 2014, Tang *et al.* 2021). Die in der vorliegenden Analyse ermittelte Risikoerhöhung durch eine frühere VTE erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss früherer VTE-Ereignisse auf das Auftreten postoperativer VTE nach RPE bislang möglicherweise überschätzt wurde.

### **6.13 Nikotinabusus**

Rauchen ist grundsätzlich mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (Zhang *et al.* 2014), allerdings konnte dieser Zusammenhang bisher nur in einer Studie auch für Patienten nach RPE nachgewiesen werden (Secin *et al.* 2008). Secin *et al.* untersuchten in ihrer Kohorte allerdings nur Patienten nach laparoskopischer und roboter-assistierter RPE (Secin *et al.* 2008). Dagegen konnten mehrere Studien mit urologischen Patienten im Allgemeinen sowie mit Patienten nach RPE keinen solchen Einfluss des Nikotinabusus feststellen (Abel *et al.* 2014, Alberts *et al.* 2014, Chen *et al.* 2016, Tang *et al.* 2021, Tyritzis *et al.* 2015). Auch in der vorliegenden Analyse konnte kein signifikanter Einfluss auf das VTE-Risiko gefunden werden, was darauf schließen lässt, dass Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung postoperativer VTE nach RPE eine vernachlässigbare Rolle spielt.

#### **6.14 Auftreten von Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation**

Gegenwärtig sind keine Studien bekannt, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation und der Rate an VTE nach RPE untersuchen. In der vorliegenden Dissertationsschrift konnte in der univariaten Analyse eine signifikante Risikoerhöhung für VTE bei Patienten nach RPE nachgewiesen werden, bei denen andere Komplikationen auftraten, die nach der Clavien-Dindo-Klassifikation mit Grad IIIa oder höher bewertet wurden. In der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer konnte der Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden. Dieses Resultat erscheint insofern plausibel, dass das Auftreten von Komplikationen tendenziell mit einem verlängerten stationären Krankenhausaufenthalt verbunden ist und so in dieser Analyse mit einer längeren Beobachtungszeit und damit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Detektion einer VTE einhergeht.

Innerhalb der Patientengruppe mit anderen Komplikationen konnte kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Komplikation und dem VTE-Risiko ermittelt werden. Auch dies überrascht insofern nicht, dass die Arten von Komplikationen, bei denen in dieser Analyse eine Risikoerhöhung für VTE nachgewiesen werden konnte, nicht solche sind, die notwendigerweise mit einer Intensivtherapie und damit einer höheren Einstufung gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation einhergehen. Im Einzelnen sind dies Lymphozelen, transfusionspflichtige Blutverluste und Komplikationen, die einen Revisionseingriff erfordern.

#### **6.15 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Es ist bekannt, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten über eine Modulation der Inflammationsreaktion einen prothrombotischen Effekt verursacht und dadurch das Risiko für VTE erhöht, was insbesondere im perioperativen Setting von Bedeutung ist (Goel *et al.* 2018). Auch für Patienten nach RPE und anderen urologischen Eingriffen ist dieser Zusammenhang belegt (Abel *et al.* 2014, Alberts *et al.* 2014, Beyer *et al.* 2009, Chen *et al.* 2016, Tollefson *et al.* 2014). Vereinzelt konnten jedoch keinen Einfluss von perioperativen Transfusionen auf die Rate an VTE ermitteln (Cheng *et al.* 2022, Secin *et al.* 2008). In der vorliegenden Auswertung wurde bei Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten, eine fast 4-fache Erhöhung des VTE-Risikos nachgewiesen, was im Bereich der Werte liegt, die in den oben genannten Studien ermittelt wurden (OR = 1,13 – 11,8). Anhand der vorliegenden Daten ist jedoch nicht zu beurteilen, inwiefern die Risikoerhöhung auf den Einfluss der Transfusion oder den zugrundeliegenden Blutverlust zurückgeht.

#### **6.16 Auftreten einer Lymphozele**

Pelvine Lymphozelen können den Blutfluss in den venösen Becken-Bein-Gefäßen beeinträchtigen und dadurch das Risiko für die Entstehung von venösen Thrombosen

begünstigen (Bianek-Bodzak 2006). Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Auftreten von Lymphozelen auch bei Patienten nach RPE das VTE-Risiko erhöht, insbesondere, wenn eine venöse Flussbehinderung nachweisbar ist (Beyer *et al.* 2009, Klevecka *et al.* 2007, Meguro *et al.* 2022, Musch *et al.* 2008). Auch die vorliegende Analyse stützt die Annahme, dass pelvine Lymphozelen das VTE-Risiko erhöhen (OR = 6,36;  $p < 0,001$ ). Da im DKG-zertifizierten Prostatakarzinomzentrum Eschweiler bislang nur symptomatische postoperative Lymphozelen therapiert wurden, sollte die Frage, ob die Therapie vorliegender asymptomatischer Lymphozelen zu einer Verringerung der Rate an postoperativen VTE führen kann, Gegenstand weiterer Forschung sein.

### **6.17 Notwendigkeit von Revisionseingriffen**

Operative Eingriffe verursachen durch das operative Trauma und die damit einhergehende Inflammationsreaktion und Immobilisation eine Erhöhung des VTE-Risikos im Sinne der Virchow-Trias (Albayati *et al.* 2015). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Rate an VTE weiter ansteigt, wenn Revisionseingriffe und dadurch neuerliche operative Traumata erforderlich werden. Für laparoskopische und roboter-assistierte RPE konnte dies bereits nachgewiesen werden (Secin *et al.* 2008). Die vorliegende Auswertung konnte diesen Zusammenhang auch für die retropubische offen-operative RPE bestätigen. Die nachgewiesene fast 4-fache Risikoerhöhung lässt dabei auf einen großen Effekt von Revisionseingriffen auf das VTE-Risiko schließen.

### **6.18 Limitationen**

Neben den Limitationen, die retrospektive Studien per se mit sich bringen, gibt es in der vorliegenden Dissertationsschrift weitere Punkte, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Da nur die Patientendaten des stationären Krankenhausaufenthaltes untersucht wurden, dieser in seiner Dauer aber interindividuell starken Schwankungen unterliegt, sind die Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten ebenfalls diesen zeitlichen Variationen unterworfen. Dieser Tatsache wurde dadurch Rechnung getragen, dass die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes mit in die multivariate Analyse einbezogen wurde, um den Effekt der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume auf die Detektion von VTE zu berücksichtigen. Dennoch ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die einen fix definierten Beobachtungszeitraum berücksichtigen, hierdurch eingeschränkt.

Weiterhin ist davon auszugehen, dass in der hiesigen Analyse die Anzahl an symptomatischen VTE generell unterschätzt wird, da solche Ereignisse, die erst nach Krankenhausentlassung auftraten, nicht erfasst wurden. Andere Studien schätzen den Anteil der VTE, die nach

Entlassung aus dem Krankenhaus auftraten, teilweise auf mehr als die Hälfte (Agnelli *et al.* 2006, Alberts *et al.* 2014, Kukreja *et al.* 2015).

Da weder prä- noch postoperativ ein routinemäßiges Screening auf VTE erfolgte, wurden mögliche asymptomatische VTE in dieser Studie nicht erfasst. Ebenso war unklar, ob einzelne der VTE bereits präoperativ vorlagen und erst postoperativ symptomatisch wurden.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Analyse bei n=16 Patienten eine VTE nachgewiesen. Durch diese niedrige absolute Zahl war es schwierig, den Effekt von selten vorliegenden potentiellen Risikofaktoren auf das Auftreten von VTE statistisch zu erfassen. Die Beurteilung der statistischen Ergebnisse für diese seltenen potentiellen Risikofaktoren ist demnach nur eingeschränkt möglich und ein Unterschätzen der Effekte nicht sicher auszuschließen.

### **6.19 Fazit**

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden die Rate an postoperativen VTE während des primären stationären Krankenhausaufenthalts sowie ein möglicher Zusammenhang zu vorliegenden Risikofaktoren bei Patienten ermittelt, bei denen im Prostatakarzinomzentrum Eschweiler eine offen-operative retropubische RPE durchgeführt wurde.

Von den insgesamt 767 untersuchten Patienten erlitten 2,1% (n=16) während des stationären Krankenhausaufenthaltes eine VTE. Diese Rate liegt im Bereich dessen, was in anderen Studien berichtet wurde, allerdings marginal höher als in zwei vergleichbaren Studien aus Deutschland. Eine mögliche Ursache hierfür könnten Unterschiede in den Komorbiditäten der Patienten und unterschiedliche Raten an pelvinen Lymphadenektomien sein.

Von den untersuchten patientenbezogenen Risikofaktoren für das Auftreten von VTE war lediglich eine Nicht-0-Blutgruppe mit einer erhöhten Rate an VTE assoziiert ( $p = 0,03$ ).

Weiterhin konnten mehrere Risikofaktoren für postoperative VTE identifiziert werden, die für einen schwierigen oder komplikativen Verlauf sprechen. So gingen postoperative Lymphozelen mit einem deutlich erhöhten Risiko für postoperative VTE einher ( $p < 0,001$ ). Ebenso gingen Blutverluste, die Transfusionen erforderlich machten und Komplikationen, die Revisionseingriffe nach sich zogen, mit einem erhöhten VTE-Risiko einher (jeweils  $p = 0,04$ ).

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass sowohl bei Patienten mit einer Nicht-0-Blutgruppe als auch bei solchen, in deren Therapie es zu Komplikationen kommt, sorgfältig und engmaschig auf Symptome einer VTE geachtet werden und eine großzügige Indikationsstellung zu entsprechender Diagnostik erfolgen sollte. Ob sich eine Anpassung von Art und Dauer der VTE-Prophylaxe für diese Patienten positiv auf den postoperativen Verlauf auswirkt, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein. Weiterhin sollte genauer erforscht werden, inwiefern sich der perioperative Blutverlust und die Indikationsstellung zur Bluttransfusion auf das postoperative VTE-Risiko auswirken und welchen Einfluss Fremdblut-sparende Maßnahmen darauf haben.

Ein weiterer Ansatzpunkt für weiterführende Forschungsprojekte ist die Frage, ob die Therapie auch asymptomatischer Lymphozelen das Risiko für postoperative VTE verringern und sich positiv auf das Outcome auswirken kann.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abdalla G, Fawzi Matuk R, Venugopal V, Verde F, Magnuson TH, Schweitzer MA, Steele KE (2015) The diagnostic accuracy of magnetic resonance venography in the detection of deep venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 70:858-871
2. Abegaz SB (2021) Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *Biomed Res Int* 2021:6629060
3. Abel EJ, Wong K, Sado M, Levenson GE, Patel SR, Downs TM, Jarrard DF (2014) Surgical operative time increases the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in robotic prostatectomy. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg* 18:282-287
4. Adam SS, Key NS, Greenberg CS (2009) D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113:2878-2887
5. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G (2006) A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 243:89-95
6. Aguilar C, del Villar V. (2007) Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 82:41-44
7. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A (2015) Postsurgical Inflammation as a Causative Mechanism of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 41:615-620
8. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, Danzig MR, Korets R, Badani KK (2014) Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: a focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology* 84:799-806
9. Alevizopoulos A, Tyritzis S, Leotsakos I, Anastasopoulou I, Pournaras C, Kotsis P, Katsarou O, Alamanis C, Stravodimos K, Constantinides C (2017) Role of coagulation factors in urological malignancy: A prospective, controlled study on prostate, renal and bladder cancer. *Int J Urol* 24:130-136
10. Al-Nasser B (2020) Influence of Tobacco Smoking on Perioperative Risk of Venous Thromboembolism. *Turkish J Anaesthesiol Reanim* 48:11-16
11. Anand SS (2017) Smoking: A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. *Circulation* 135:17-20
12. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brożek JL, Ikkobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W,

- Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P (2019) American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 3:3898-3944
13. Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151:933-938
  14. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Almaani M, Al Bshabshe A, Finfer S, Arshad Z, Khalid I, Mehta Y, Gaur A, Hawa H, Buscher H, Lababidi H, Al Aithan A, Abdukahil SAI, Jose J, Afesh LY, Al-Dawood A, Saudi Critical Care Trials Group (2019) Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 380:1305-1315
  15. ASA Committee on Economics (2020) ASA Physical Status Classification System. Online publiziert <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> Abgerufen am 06.04.2023
  16. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H (2003) Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: Results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 43:113-118
  17. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ (2005) Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1041-1046
  18. Ayoub K, Nairooz R, Almomani A, Marji M, Paydak H, Maskoun W (2016) Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25:2215-2221
  19. Babiker AA, Ekdahl KN, Nilsson B, Ronquist G (2007) Prothrombotic effects of prostasomes isolated from prostatic cancer cell lines and seminal plasma. *Semin Thromb Hemost* 33:80-86
  20. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH (2013) Post-thrombotic syndrome: A clinical review. *J Thromb Haemost* 11:795-805
  21. Barry MJ, Simmons LH (2017) Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am* 101:787-806

22. Baumgartner C, de Kouchkovsky I, Whitaker E, Fang MC (2019) Periprocedural Bridging in Patients with Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Am J Med* 132:722-732.e7
23. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jiménez D (2016) Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 149:192-200
24. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, Wirth MP, Schellong SM (2009) Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 7:597-604
25. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS (1995) Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 155:1031-1037
26. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, Varghese J, Wooldridge D, Alturkmani HJ, Thomas M, Baig M, Bahaj W, Khatib R, Kehar R, Ponnareddy R, Sethi A, Mustafa A, Nieuwlaat R, Lim W, Bates SM, Lang E, Le Gal G, Righini M, Husainat NM, Kalot MA, Al Jabiri YN, Schünemann HJ, Mustafa RA (2020) Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 4:1250-1264
27. Bianek-Bodzak A, Sliwinski W, Mielcarek P (2006) Doppler evaluation of external iliac vein hemodynamic changes caused by lymphocele after lymphadenectomy for cervical cancer. *J Clin Ultrasound* 34:393-397
28. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS (2003) Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 79:575-580
29. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C (2011) Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 342:d3036
30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2016) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey
31. Budäus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, Salomon G, Huland H, Graefen M (2009) Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 56:317-324
32. Bundesministerium für Gesundheit Referat 315 „Nicht übertragbare Krankheiten“ (ed) (2017) *Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse*. Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

33. Caprini JA (2005) Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 51:70-78
34. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ (2001) Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 38:12-19
35. Chalouhy C, Gurram S, Ghavamian R (2019) Current controversies on the role of lymphadenectomy for prostate cancer. *Urol Oncol* 37:219-226
36. Chandrashekar A, Singh G, Garry J, Sikalas N, Labropoulos N (2018) Mechanical and Biochemical Role of Fibrin Within a Venous Thrombus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55:417-424
37. Chen EC, Papa N, Lawrentschuk N, Bolton D, Sengupta S (2016) Incidence and risk factors of venous thromboembolism after pelvic uro-oncologic surgery--a single center experience. *BJU Int* 117 Suppl:50-53
38. Chen W, Xu K, Li Y, Hao M, Yang Y, Liu X, Huang X, Huang Y, Ye Q (2022) Clinical value of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 24:226-234
39. Cheng X, Zhou L, Liu W, Li Y, Peng M, Wang Y (2022) Construction and Verification of Risk Predicting Models to Evaluate the Possibility of Venous Thromboembolism After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 29:5297-5306
40. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 71:630-642
41. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ (1976) The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 111:34-36
42. Crook J, Marbán M, Batchelar D (2020) HDR Prostate Brachytherapy. *Semin Radiat Oncol* 30:49-60
43. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR (2004) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 117:19-25
44. Datta K, Muders M, Zhang H, Tindall DJ (2010) Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future Oncol* 6:823-836
45. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, Crestani S, Franchini M (2012) Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost* 38:535-548
46. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (ed) (2017) Kommentierter Jahresbericht 2017 DKG-zertifizierte Prostatakrebszentren. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin

47. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (eds) (2018) Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs - Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren. Online publiziert [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/eb\\_oz-l1\\_181129.pdf](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/eb_oz-l1_181129.pdf) Abgerufen am 06.04.2023
48. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.*240:205-213
49. Encke A, Haas S, Kopp I, Abholz HH, Bode C, Bootz F, Diener H C, Eggeling S, Eikermann M, Gerlach H, Gogarten W, Greinacher A, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Kneser U, Krauspe R, Krüger C M, Kujath P, Kussmann J, Mathes T, Muhl E, Nowak-Göttl U, Pauschert R, Protzel Ch, Rabe E, Riess H, Rieß F-C, Rolle U, Schellong S, Schmitz-Rixen T, Schwerdtfeger K, Solomayer E, Spannagl M, Stürmer K, Swoboda L, Ulsenheimer K, von Haussen T, Waydhas C, Weigl M (2015) S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie. Version 3.0, Stand: 15.10.2015 Online publiziert <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/003-001> Abgerufen am 30.12.2023
50. Engelberger RP, Kucher N (2011) Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 124:2139-2144
51. Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, van Dam RM (2010) Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 34:10-19
52. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40:244-252
53. Essien E-O, Rali P, Mathai SC (2019) Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am* 103:549-564
54. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel (2019) 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 20:e566-e581
55. Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, Jensen C (2019) Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane database Syst Rev* 8:CD004318

56. Feurstein T, Pfanner G, Rädler C, Schlimp C, Schaden E (2023) Empfehlung Der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung Der ÖGARI Zum Thema: "Bridging" von VKA Und NOAK. Version 2.0.1. Online publiziert <https://www.oegari.at/arbeitsgruppen/arge-perioperative-gerinnung> Abgerufen am 26.04.2023.
57. Flanc C, Kakkar V V, Clarke MB (1968) The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen. *Br J Surg* 55:742-747
58. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, De Santis M, MacPepple E, Henry AM, Mason MD, Matveev VB, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Lam TB, Mottet N, Joniau S (2017) The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 72:84-109
59. Franchini M, Makris M (2013) Non-O blood group: an important genetic risk factor for venous thromboembolism. *Blood Transfus* 11:164-165
60. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, Quentin M, Rödel S, Röthke M, Schlemmer HP, Schimmöller L (2021) mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo* 193:763-777
61. Frankel J, Belanger M, Tortora J, McLaughlin T, Staff I, Wagner J (2020) Caprini score and surgical times linked to the risk for venous thromboembolism after robotic-assisted radical prostatectomy. *Turkish J Urol* 46:108-114
62. García-Perdomo HA, Correa-Ochoa JJ, Contreras-García R, Daneshmand S (2018) Effectiveness of extended pelvic lymphadenectomy in the survival of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cent Eur J Urol* 71:262-269
63. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG (2004) Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:338-400
64. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C (2017) Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 20:135-140
65. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother reports* 50:125-128
66. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, Vasovic LV, Sheth S, Nellis ME, Shaz B, Tobian AAR (2018) Association of Perioperative Red

- Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg* 153:826-833
67. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC (2005) Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 143:129-139
  68. Graefen M, Huland H (2004) Technik der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatektomie. *Urologe A* 43:156-159
  69. Graefen M, Walz J, Huland H (2006) Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 49:38-48
  70. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW, US Preventive Services Task Force (2018) Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 319:1901-1913
  71. Guo Z, Huang Y, Gong L, Gan S, Chan FL, Gu C, Xiang S, Wang S (2018) Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21:451-460
  72. Haas S (2019) The Role of Low Molecular Weight Heparins for Venous Thromboembolism Prevention in Medical Patients-What Is New in 2019? *Hamostaseologie* 39:62-66
  73. Hach W, Hach-Wunderle V (2003) Wie lassen sich die Phlebogramme verbessern? *Gefäßchirurgie* 8:55-62
  74. Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, Noppeney Th, Riess H, Schellong S, Wildberger JE (2015) S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenarterienembolie. *Dtsch Gesellschaft für Angiol - Gesellschaft für Gefäßmedizin* 2015:1-94
  75. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou GA, Scurr JR, Torella F (2017) Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev* 11:CD011764
  76. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1415-1424

77. Heit JA (2015) Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 12:464-474
78. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1999) Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 159:445-453
79. Heit JA, Spencer FA, White RH (2016) The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41:3-14
80. Hess S, Fray EC, Gerke O, Madsen PH (2016) State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography - Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 42:833-845
81. Ho KM, Tan JA (2013) Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 128:1003-1020
82. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M (2017) Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 9:CD009625
83. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90
84. Jiang J, Jiao Y, Zhang X (2017) The short-term efficacy of vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulation: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Phlebology* 32:620-627
85. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators (2010) Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170:1383-1389
86. Johansson JE (1996) Natürlicher Verlauf des unbehandelten, lokal begrenzten primären Prostatakarzinoms. *Urologe A* 35:446-448
87. Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 91:789-794
88. Jonosky JB, De Villiers N, Wadee R, Chinegwundoh F, Adam A (2020) Large bowel obstruction from advanced prostate cancer in a 41-year-old: the role of genetic testing. *S Afr J Surg* 58:163

89. Jordan BJ, Matulewicz RS, Trihn B, Kundu S (2017) Venous thromboembolism after nephrectomy: incidence, timing and associated risk factors from a national multi-institutional database. *World J Urol* 35:1713-1719
90. Kahn SR (2016) The post-thrombotic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2016:413-418
91. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB (1969) Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 2:230—232
92. Kakkar VV, Nicolaidis AN, Renney JT, Friend JR, Clarke MB (1970) 125-I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep-vein thrombosis. *Lancet* 1:540-542
93. Kan Y, Yuan L, Meeks JK, Li C, Liu W, Yang J (2015) The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol* 56:565-572
94. Kasper A, Lindhoff-Last E (2015) Venöse Thromboembolie (VTE): Epidemiologie, Pathophysiologie und natürlicher Verlauf. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, et al. (eds) *DGIM Innere Medizin: Herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 1-15
95. Kearon C (2003) Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107:122-130
96. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A (2011) Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med* 2:59-69
97. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL (1972) Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 25:329-343
98. Kibel AS, Creager MA, Goldhaber SZ, Richie JP, Loughlin KR (1997) Late venous thromboembolic disease after radical prostatectomy: effect of risk factors, warfarin and early discharge. *J Urol* 158:2211-2215
99. Kim JY, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS Jr, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM (2015) Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg* 150:110-117
100. Klaassen Z, Wallis CJD, Lavallée LT, Violette PD (2020) Perioperative venous thromboembolism prophylaxis in prostate cancer surgery. *World J Urol* 38:593-600
101. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J (2000) Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* 85:1334-1337
102. Klevecka V, Burmester L, Musch M, Roggenbuck U, Kroepfl D (2007) Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 79:217-225
103. Klier J (2019) Stadien des Prostatakarzinoms und Unmet Medical Need. *Oncol Res Treat* 42 Suppl 2:2-3

104. Klil-Drori AJ, Yin H, Tagalakis V, Aprikian A, Azoulay L (2016) Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer and the Risk of Venous Thromboembolism. *Eur Urol* 70:56-61
105. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV (2008) Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 168:2131-2136
106. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K (2021) Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 26:415-425
107. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41:543-603
108. Kowalski C, Graeven U, von Kalle C, Lang H, Beckmann MW, Blohmer JU, Burchardt M, Ehrenfeld M, Fichtner J, Grabbe S, Hoffmann H, Iro H, Post S, Scharl A, Schlegel U, Seufferlein T, Stummer W, Ukena D, Ferencz J, Wesselmann S (2017) Shifting cancer care towards Multidisciplinarity: The cancer center certification program of the German cancer society. *BMC Cancer* 17:850
109. Krane LS, Laungani R, Satyanarayana R, Kaul S, Bhandari M, Peabody JO, Menon M (2008) Robotic-assisted radical prostatectomy in patients receiving chronic anticoagulation therapy: role of perioperative bridging. *Urology* 72:1351-1355
110. Krimphove MJ, Reese S, Chen X, Marchese M, Cone E, Tully KH, Paciotti M, Kibel AS, Melnitchouk N, Kluth LA, Dasgupta P, Trinh QD (2020) Minimally invasive cancer surgery is associated with a lower risk of venous thromboembolic events. *J Surg Oncol* 121:578-583
111. Kujath P, Hoffmann M (2013) Physikalische Thromboembolieprophylaxe. Aktueller Wissensstand zur Anwendung medizinischer Thromboseprophylaxestrümpfe. *Chirurg* 84:1057-1061
112. Kukreja JE, Levey HR, Scosyrev E, Kiernan M, Berrondo C, McNamee C, Wu G, Joseph JV, Ghazi A, Rashid H, Dozier A, Messing EM (2015) Effectiveness and safety of extended-duration prophylaxis for venous thromboembolism in major urologic oncology surgery. *Urol Oncol* 33:387.e7-16
113. Kwok AMF (2020) Locally advanced prostate cancer with peritoneal carcinomatosis causing large bowel obstruction. *ANZ J Surg* 90:1814-1816

114. Landsteiner K (1901) Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien Klin Wochenschr* 14:1132-1134
115. Lauvrak V, Hafstad E, Fure B (2016) Intermittent Pneumatic Compression to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: Systematic Scoping Review. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), Oslo, Norway
116. Lecumberri R, Soler S, Del Toro J, Barba R, Rosa V, Ciammaichella MM, Monreal M; RIETE Investigators (2011) Effect of the time of diagnosis on outcome in patients with acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 105:45-51
117. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 6.2. AWMF Registernummer 043/022OL. Online publiziert [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom) Abgerufen am 26.04.2023
118. Lenchus JD (2016) Transitions in the Prophylaxis, Treatment and Care of Patients with Venous Thromboembolism. *Adv Ther* 33:29-45
119. Lim SK, Kim KH, Shin T-Y, Rha KH (2013) Current status of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: how does it compare with other surgical approaches? *Int J Urol* 20:271-284
120. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, Kline JA, Chasteen S, Snyder M, Patel P, Bhatt M, Patel P, Braun C, Begum H, Wiercioch W, Schünemann HJ, Mustafa RA (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2:3226-3256
121. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D (1991) Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 302:709-711
122. Linnemann B, Blank W, Doenst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, Kalka C, Klamroth R, Kotzerke J, Ley S, Meyer J, Mühlberg K, Müller OJ, Noppeney T, Opitz C, Riess H, Solomayer EF, Volk T, Beyer-Westendorf J (2023) Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenarterienembolie - AWMF-S2k-Leitlinie. Online publiziert <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002> Abgerufen am 15.03.2023
123. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, Nolan JP, Paal P, Perkins GD, Thies KC, Yeung J, Zideman DA, Soar J, ERC Special Circumstances Writing Group Collaborators (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances Resuscitation

124. Lu YC, Huang CY, Yeh HM, Hong JH, Chang CH, Muo CH, Chung SD, Yang TK, Jaw FS, Chung CJ (2019) Associations between Peripheral Thromboembolic Vascular Disease and Androgen Deprivation Therapy in Asian Prostate Cancer Patients. *Sci Rep* 9:14231
125. Mackman N (2008) Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 451:914-918
126. Mandavia R, Shalhoub J, Head K, Davies AH (2015) The additional benefit of graduated compression stockings to pharmacologic thromboprophylaxis in the prevention of venous thromboembolism in surgical inpatients. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord* 3:447-455.e1
127. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A (2015) Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 36:605-614
128. Mathis G, Dirschmid K (1993) Pulmonary infarction: sonographic appearance with pathologic correlation. *Eur J Radiol* 17:170-174
129. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, Koontz BF, Murphy DG, Nguyen PL, Nam RK (2019) Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review. *Eur Urol* 75:464-476
130. Mattiuzzi C, Lippi G (2019) Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 9:217-222
131. Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B (1991) Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1991:125-130
132. McAlpine K, Breau RH, Mallick R, Clossen S, Cagiannos I, Morash C, Carrier M, Lavallée LT (2017) Current guidelines do not sufficiently discriminate venous thromboembolism risk in urology. *Urol Oncol* 35:457.e1-457.e8
133. McIntyre KM, Sasahara AA (1971) The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28:288-294
134. Meguro S, Kataoka M, Endo YU, Yaginuma K, Hasegawa A, Makabe S, Harigane Y, Matsuoka K, Hoshi S, Hata J, Sato Y, Akaihata H, Ogawa S, Shirou I, Haga N, Ito H, Kojima Y (2022) Low Risk of Venous Thromboembolism After Robot-assisted Radical Prostatectomy Through Systemic Image Assessment: A Prospective Study. *In Vivo* 36:2384-2391
135. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F (2015) Predictive Value of Computed Tomography in

- Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 128:747-59.e2
136. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W (2018) Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 35:1285-1294
  137. Microsoft® Corporation (2016) Microsoft® Excel®. Version 2303 Build 16.0.16227.20202 64 Bit. Microsoft® Corporation, Redmond, WA
  138. Milinis K, Shalhoub J, Coupland AP, Salciccioli JD, Thapar A, Davies AH (2018) The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord* 6:766-777.e2
  139. Min SK, Kim YH, Joh JH, Kang JM, Park UJ, Kim HK, Chang JH, Park SJ, Kim JY, Bae JI, Choi SY, Kim CW, Park SI, Yim NY, Jeon YS, Yoon HK, Park KH (2016) Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines. *Vasc Spec Int* 32:77-104
  140. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, Bjerggaard Jensen J, Rouprêt M, Truss M (2018) Validation of the Clavien-Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel. *Eur Urol Focus* 4:608-613
  141. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA, Higano CS, Horwitz EM, Hurwitz M, Ippolito JE, Kane CJ, Kuettel MR, Lang JM, McKenney J, Netto G, Penson DF, Plimack ER, Pow-Sang JM, Pugh TJ, Richey S, Roach M, Rosenfeld S, Schaeffer E, Shabsigh A, Small EJ, Spratt DE, Srinivas S, Tward J, Shead DA, Freedman-Cass DA (2019) Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17:479-505
  142. Morris RJ, Woodcock JP (2010) Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Ann Surg* 251:393-396
  143. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71:618-629
  144. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders

- GJLH, Ma WP-PM (2023) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer update. Online publiziert <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> Abgerufen am 26.04.2023
145. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D (2008) Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* 179:923-929
  146. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J (2007) Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 5:692-699
  147. Naik R, Mandal I, Hampson A, Lane T, Adshead J, Rai BP, Vasdev N (2019) The role of extended venous thromboembolism prophylaxis for major urological cancer operations. *BJU Int* 124:935-944
  148. National Guideline Centre (UK) (2018) Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London
  149. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019) NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU Int* 124:9-26
  150. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH (2018) Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 137:1505-1515
  151. Nickel KF, Ronquist G, Langer F, Labberton L, Fuchs TA, Bokemeyer C, Sauter G, Graefen M, Mackman N, Stavrou EX, Ronquist G, Renné T (2015) The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood* 126:1379-1389
  152. Nicolaidis BAN, Kakkar VV, Field ES, Renney JTG (1971) The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol* 44:653-663
  153. Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, Heikkilä R, Klepp O, Olsen DR, Kristiansen IS, Waehre H, Bjerklund Johansen TE (2003) Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Eur Urol* 44:40-46
  154. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A (2016) Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41:15-31
  155. O'Farrell S, Sandström K, Garmo H, Stattin P, Holmberg L, Adolfsson J, Van Hemelrijck M (2016) Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *BJU Int* 118:391-398

156. Oger E (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83:657-660
157. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y (2020) American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 4:4693-4738
158. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S (2020) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 31:1119-1134
159. Partsch H, Blättler W (2000) Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 32:861-869
160. Patel HD, Faisal FA, Trock BJ, Joice GA, Schwen ZR, Pierorazio PM, Johnson MH, Bivalacqua TJ, Han M, Gorin MA, Carter HB, Partin AW, Pavlovich CP, Allaf ME (2020) Effect of Pharmacologic Prophylaxis on Venous Thromboembolism After Radical Prostatectomy: The PREVENTER Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 78:360-368
161. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JWJ (2016) Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty* 31:524-532
162. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Sauerland S (2011) Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* CD008871
163. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA (2018) The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8:a030361
164. Pezaro C, Woo HH, Davis ID (2014) Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J* 44:433-440
165. Pfitzenmaier J, Altwein JE (2009) Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. *Dtsch Arztebl Int* 106:242-247
166. Phillippe HM (2017) Overview of Venous Thromboembolism. *Am J Manag Care* 23(20 Suppl):376-382
167. Piazza G (2013) Venous thromboembolism and cancer. *Circulation* 128:2614-2618

168. Pinson AG, Becker DM, Philbrick JT, Parekh JS (1991) Technetium-99m-RBC venography in the diagnosis of deep venous thrombosis of the lower extremity: a systematic review of the literature. *J Nucl Med* 32:2324-2328
169. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH (1996) The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 125:1-7
170. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosenal L, Pagnan A, Girolami A (2004) Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 141:249-256
171. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, Kukla P, Zhan ZQ, Baranchuk AM (2017) The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 40:814-824
172. R Core Team (2022) R: A language and environment for statistical computing. Version 4.1.3. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
173. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC (1993) Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 42:365-374
174. Righini M, Robert-Ebadi H (2018) Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie* 38:11-21
175. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds) (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin
176. Rosario E, Rosario DJ (2022) Localized Prostate Cancer. *StatPearls*, Treasure Island
177. Sachdeva A, Dalton M, Lees T (2018) Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane database Syst Rev* 11:CD001484
178. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L (2016) From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol* 50:325-329
179. Sandler DA, Martin JF (1989) Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 82:203-205
180. Schauburger P, Walker A (2021) openxlsx: Read, Write and Edit xlsx Files. R package version 4.2.5. CRAN, Vienna, Austria

181. Schmitges J, Trinh QD, Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Budäus L, Salomon G, Schlomm T, Perrotte P, Shariat SF, Montorsi F, Menon M, Graefen M, Karakiewicz PI (2012) Venous thromboembolism after radical prostatectomy: The effect of surgical caseload. *BJU Int* 110:828-833
182. Schümichen C, Schmidt M, Krause T (2018) Lungenszintigraphie. *Nuklearmedizin* 57:74-91
183. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, Fournier G, Salomon L, Abbou CC, Haber GP, Gill IS, Crocitto LE, Nelson RA, Cansino Alcaide JR, Martínez-Piñeiro L, Cohen MS, Tuerk I, Schulman C, Gianduzzo T, Eden C, Baumgartner R, Smith JA, Entezari K, van Velthoven R, Janetschek G, Serio AM, Vickers AJ, Touijer K, Guillonneau B (2008) Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 53:134-145
184. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J (2010) Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 76:316-325
185. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC (2012) Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 126:1630-1639
186. Smith JAJ, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ (1997) Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 157:902-906
187. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation* 161:115-151
188. Spirk D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Engelberger R, Amann-Vesti B, Baumgartner I, Kucher N (2012) Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Eur Heart J* 33:921-926
189. Squizzato A, Rancan E, Dentali F, Bonzini M, Guasti L, Steidl L, Mathis G, Ageno W (2013) Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 11:1269-1278
190. St.-Antonius-Hospital Eschweiler (2023) Über das ProstataKarzinomZentrum (PKZ) Eschweiler. <https://www.sah-eschweiler.de/kliniken->

experten/kompetenzzentren/prostatakarzinomzentrum/ueber-das-zentrum#c1461  
Abgerufen am 05.03.2023

191. Stoeva N, Staneva M, Kirova G, Bakalova R (2019) Deep venous thrombosis in the clinical course of pulmonary embolism. *Phlebology* 34:453-458
192. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, Naidu S, Oklu R (2017) Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *7:276-284*
193. Taengsakul N, Saiwongse T, Sakornwattananon O, Kreesaeng P, Kantathavorn N (2021) Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following 2462 Major Abdomino-Pelvic Surgeries in Tertiary Hospital. *Vasc Health Risk Manag* 17:135-143
194. Tang G, Qi L, Sun Z, Liu J, Lv Z, Chen L, Huang B, Zhu S, Liu Y, Li Y (2021) Evaluation and analysis of incidence and risk factors of lower extremity venous thrombosis after urologic surgeries: A prospective two-center cohort study using LASSO-logistic regression. *Int J Surg* 89:105948
195. Taylor MA, Alemozaffar M, Master VA, Sanda MG, Filson CP (2019) Rise in Node-Positive Prostate Cancer Incidence in Context of Evolving Use and Extent of Pelvic Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer* 17:e494-e504
196. Temgoua MN, Tochie JN, Noubiap JJ, Agbor VN, Danwang C, Endomba FTA, Nkemngu NJ (2017) Global incidence and case fatality rate of pulmonary embolism following major surgery: a protocol for a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Syst Rev* 6:240
197. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR (2008) Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 63:299-304
198. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, Naspro R, Siemieniuk RAC, Ali B, Eryuzlu L, Geraci J, Winkup J, Yoo D, Gould MK, Sandset PM, Guyatt GH (2018) Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 73:242-251
199. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC (2013) Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 122:1712-1723
200. Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel L, Carlson R, Boorjian SA (2014) Blood type, lymphadenectomy and blood transfusion predict venous thromboembolic events following radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 191:646-651

201. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G (2006) Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 175:2011-2017
202. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, Sun M, Sukumar S, Gervais M-K, Shariat SF, Tian Z, Kim SP, Kowalczyk KJ, Hu JC, Menon M, Trinh Q-D (2014) Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg* 149:43-49
203. Tyritzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, Nyberg T, Hugosson J, Bjartell A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Haglund E, Wiklund NP (2015) Thromboembolic Complications in 3,544 Patients Undergoing Radical Prostatectomy with or without Lymph Node Dissection. *J Urol* 193:117-125
204. Urabe F, Kimura S, Iwatani K, Yasue K, Koike Y, Tashiro K, Tsuzuki S, Sasaki H, Kimura T, Egawa S (2021) The Impact of ABO Blood Type on Developing Venous Thromboembolism in Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 10:3692
205. Vernooij RW, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KK (2020) Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 6:CD006590
206. Viani GA, Arruda CV, Assis Pellizzon AC, De Fendi LI (2021) HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy* 20:307-314
207. Virchow R (1856) *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Meidinger Sohn & Comp., Frankfurt am Main
208. Volk T (2016) Venenthrombose und Lungenembolie: Aktualisierte S2-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 65:212-220
209. von Heymann C, Koscielny J (2016) Update: Patienten unter oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK-Perioperatives „Bridging“ oder „Switching?“. *Anästh Intensivmed* 57:316-331.
210. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC (1983) Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 4:473-485
211. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA (2018) Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev* 32:1105-1140
212. Wells PS (2007) Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 5 Suppl 1:41-50
213. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350:1795-1798

214. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J (2000) Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83:416-420
215. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA (2014) Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 311:717-728
216. Wendelboe AM, Raskob GE (2016) Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 118:1340-1347
217. White RH, Zhou H, Romano PS (1998) Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 128:737-740
218. Wickham H, François R, Henry L, Müller K (2022) dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.8. CRAN, Vienna, Austria
219. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, Shehab N, Mock J, Myers T, Dentali F, Crowther MA, Agarwal A, Bhatt M, Khatib R, Riva JJ, Zhang Y, Guyatt G (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2:3257-3291
220. World Health Organization (2020) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:1-253
221. World Medical Association (2013) Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull World Health Organ* 79:373
222. Yang G, De Staercke C, Hooper WC (2012) The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med* 2:499-509
223. Yong JW, Yang LX, Ohene BE, Zhou YJ, Wang ZJ (2017) Periprocedural heparin bridging in patients receiving oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 17:295
224. Young T, Tang H, Hughes R (2010) Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane database Syst Rev* 2010:CD006212
225. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97:1894-1903
226. Zhang G, Xu X, Su W, Xu Q (2014) Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 45:736-745
227. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, Yang Y (2018) Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute

pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J  
Thorac Dis 10:4751-4763

## **8 Anhang**

### **8.1 Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Sonographische Darstellung einer Thrombose der Vena jugularis interna mit Teilokklusion des *Gefäßlumens* (rote Markierung).....S. 7
- Abbildung 2: Computertomographische Darstellung einer zentralen LE. In der roten Markierung deutlich sichtbare Kontrastmittelaussparung als Korrelat eines pulmonalarteriellen Thrombus.....S. 13
- Abbildung 3: Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Krankenhausaufenthaltsdauer. Dargestellt ist die Odds-Ratio der untersuchten Parameter mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall.....S. 43

### **8.2 Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Risikoklassifikation der Lungenarterienembolie anhand des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und des simplified Pulmonary Embolism Severity Index.....S. 16
- Tabelle 2: TNM-Klassifikation, klinische und UICC-Stadien des Prostatakarzinoms.....S. 20
- Tabelle 3: ASA-Klassifikation des perioperativen Risikos.....S. 31
- Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen.....S. 33
- Tabelle 5: Anzahl der Komplikationen der Grade 3a bis 5 gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation. Gesamtanzahl und um die Fälle von VTE bereinigte Anzahl.....S. 38
- Tabelle 6: Dargestellt sind die Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalyse der einzelnen Parameter in Bezug auf einen statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten einer VTE.....S. 40

### **8.3 Publikationen**

Teile der vorliegenden Dissertation wurden als Vortrag im Rahmen des 74. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. veröffentlicht:

Kranz J, Schneidewind L, Hall N, Schlattmann A, Haferkamp A, Steffens J, Hüscher T (2022)  
Venöse Thrombembolien nach offen-operativer radikaler Zystoprostatovesikulektomie –  
Ergebnisse einer Real-World-Data-Analyse.

## 8.4 Danksagung

Ein so umfangreiches Projekt wie eine Dissertation lässt sich sicherlich von den wenigsten Menschen ohne die Unterstützung zahlreicher weiterer Personen erfolgreich durchführen. So möchte auch ich all denjenigen danken, die mich auf diesem Weg unterstützt haben.

Zu allererst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Steffens herzlich für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik, für die Überlassung des Themas sowie die Durchsicht und Korrektur meiner Dissertation und wünsche ihm alles erdenklich Gute für seinen wohlverdienten Ruhestand.

Ebenso danke ich meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. Jennifer Kranz für die herausragende Unterstützung bei Konzeption und Durchführung der Studie sowie die wertvolle Beratung beim Verfassen der Dissertation.

Besonderer Dank gebührt Bojan Hartmann für den Unterricht in Statistik, der mir ermöglichte, bei der Anwendung des Statistikprogramms RStudio auf eigenen Beinen zu stehen.

Arne Schlattmann möchte ich für das gegenseitige Anspornen bei der Datenerhebung danken.

Meiner Familie danke ich dafür, dass sie auch in Phasen des langsamen Fortschreitens nicht müde wurde, sich nach dem aktuellen Stand meiner Dissertation zu erkundigen und so meinen Fokus von Zeit zu Zeit wieder auf dieses Projekt zu lenken.

Den größten Dank verdient jedoch Esther-Marie Verbücheln, die sowohl für die wichtigste Motivation als auch die häufigste Ablenkung gesorgt hat und damit den Prozess des Promovierens bedeutend erträglicher gestaltet hat.

## **8.5 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 28.06.2024  
Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger  
Berichterstatter: Prof. Dr. Joachim Steffens  
Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil