

Ist die Zystographie nach roboter-assistierter radikaler Prostatektomie noch erforderlich?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Mahmoud Farzat

aus Hama/Syrien

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Manuel Ritter
2. Gutachter: PD. Dr. med. Tim Oliver Vilz

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.11.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Manuel Ritter

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	11
1.5	Zusammenfassung	13
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	14
2.	Veröffentlichung	17
	Abstract	17
	Introduction	17
	Materials and Methods	18
	Results	18
	Discussion	22
	References	24
3.	Danksagung	25

Abkürzungsverzeichnis

ADT:	Androgendeprivationstherapie
AE:	Nebenwirkung (adverse event)
ARAE:	Anastomose-bedingte Komplikationen
ASA:	American Association of Anesthesiology Comorbidity Score
AUR:	Akuter Harnverhalt
BMI:	Body-Mass-Index
CD:	Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen
ZG:	Zystographie/Zystogramm
HBG:	Hämoglobin
IIEF:	Internationaler Index der erektilen Funktion
IPSS:	Internationaler Prostata-Symptom-Score
NCG:	Keine-Cystographie-Gruppe
NSTEMI:	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
POT:	Postoperativer Tag
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
TUR-P:	Transurethrale Resektion der Prostata
RARP:	Roboterassistierte radikale Prostatektomie
SCG:	Selektive-Cystographie-Gruppe
StCG:	Standard-Cystographie-Gruppe
SPK:	Suprapubischer Katheter
DK:	Transurethraler Dauerkatheter

UTI/HWI: Harnwegsinfektion
UUTO: Obstruktion der oberen Harnwege
VUA: Vesikourethrale Anastomose
VUAL: Leckage der vesikourethralen Anastomose

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Therapie des Prostatakarzinoms unterscheidet sich je nach Beschwerdebild, Tumorstadium, Tumorausdehnung und Präferenz des Patienten (Mottet et al., 2021). Für das metastasierte Karzinom ist eine systemische Therapie im Sinne von Hormonentzugstherapie die Standardoption. Bei Progress der Erkrankung im sogenannten kastrationsresistenten Stadium oder Vorliegen von disseminierten Metastasen, wird eine Chemotherapie oder sekundäre Hormonentzugstherapie erforderlich (Mottet et al., 2021). Im Falle eines lokalisierten Tumorgeschehens beinhaltet die Therapie zwei Möglichkeiten. Zum einen wird die Bestrahlung mit verschiedenen Techniken angewendet, andererseits kommt die Tumorchirurgie als gleichwertige Option zur Anwendung. Mit einem kurativen Ansatz in der Behandlung des Prostatakarzinoms galt bis vor etwa 20 Jahren die retropubische radikale Prostatektomie als Goldstandard. Parallel dazu gewann die laparoskopische radikale Prostatektomie zunehmend an Bedeutung und fand immer mehr Einzug in die klinische Routine. Mit zunehmender Technisierung der Medizin wurde die roboter-assistierte radikale Prostatektomie entwickelt, sodass diese gegenwärtig zum bevorzugten chirurgischen Ansatz in der Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms geworden ist (Schiffmann et al., 2017). Dennoch, gibt es in dieser sich entwickelnden Disziplin noch viele ungeklärte Fragen, wie prozedural die Technik angewendet werden sollte, um für den Patienten das bestmögliche Ergebnis zu erzielen.

Die Art des Operationszugangs, die Art der Urinableitung sowie der Zeitpunkt der Miktionsfreigabe hängen von der Erfahrung und den Präferenzen des Operateurs ab (Lenart et al., 2020). Zunehmende Erkenntnisse führten zur beschleunigten Rekonvaleszenz und Verbesserung der postoperativen Ergebnisse (Ficarra et al., 2009; Moro et al., 2018). Bei ca. einem Drittel der operierten Patienten treten mittelschwere bis schwere Katheter-assoziierte Beschwerden auf (Lepor et al., 2001), sodass eine frühzeitige Entfernung des Katheters erstrebenswert ist. (Galfano et al., 2019; Harke et al., 2017; Prasad et al., 2014; Tiguert et al., 2004; Tilki et al., 2018). Die verkürzte Dauer der Katheterisierung ist mit einer erhöhten Rate an Anastomosen-Leckagen

vergesellschaftet. Zudem müssen Strikturen sowie Miktionskomplifikationen im Verlauf von 0,3 % bis 17,2 % bedacht werden (Tyritzis et al., 2012). Mit dem Ziel diese Komplifikationen zu vermeiden, wird vor Entfernung des Katheters routinemäßig eine Zystographie durchgeführt. Über eine Katheterentfernung ohne vorherige Zystographie wurde vereinzelt berichtet (Guru et al., 2007; Lepor et al., 2001), allerdings sind Sicherheit und Nutzen dieses Vorgehens (Nicht-Zystographie-Strategie) bei einer frühen Katheterentfernung am dritten bis fünften Tag unbekannt. Ziel der vorliegenden Studie war es die Sicherheit und den Nutzen einer frühzeitigen Katheterentfernung am fünften postoperativen Tag ohne eine vorherige routinemäßig durchgeführte Zystographie, unabhängig von Art der Urinableitung, zu untersuchen.

1.2 Material und Methoden

Alle Eingriffe wurden transperitoneal mit den Da Vinci X[®]- und Xi[®]-Operationssystemen (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) durchgeführt. Es wurde eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie vorgenommen. Auf eine Wunddrainageeinlage wurde verzichtet. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Antibiotikaprophylaxe oder testgerechte Antibiose bei Vorliegen eines Antimikrobiograms. Die vesikourethrale Anastomose (VUA) wurde einschichtig mit einer fortlaufenden doppelarmierten Naht durchgeführt. Die Überprüfung der Dichtigkeit der Anastomose erfolgte anhand einer Blasendichtigkeitsprüfung mittels sterilem Wasser (60-300 ml Volumen). Die Patienten erhielten entweder einen transurethralen Dauerkatheter DK (n=244) oder ein transurethralen und suprapubischen Katheter (SPK), (n=270). Bei Patienten mit doppelter Ableitung wurde der transurethrale Katheter am ersten postoperativen Tag (POT) entfernt. Im ersten Jahr der Studie erfolgte systematisch ein Kontrastmittel-Wasserdichtigkeitstest (d. h. retrograde Zystographie). Bei intakter Anastomose wurde der Katheter entfernt. SPK-drainierte Patienten erhielten ihre Zystographie am POT 3 – POT 4. Bei intakter Anastomose, erfolgte dann die Miktionsfreigabe. Bei unauffälligem Miktionsprotokoll, wurde der suprapubische Katheter am POT 5 entfernt. Im zweiten Studienjahr verzichteten beide Zentren auf eine routinemäßige Zystographie vor Katheterentfernung. Wenn die Erhaltung des Blasenhalbes aufgrund eines fortgeschrittenen Tumors, Voroperationen an der Prostata oder ausgedehnter Prostatahyperplasie nicht möglich war, wurde vor Katheterentfernung

eine selektive Zystographie durchgeführt. Diese Patienten (n = 55) wurden entsprechend der selektiven Zystographie (SZG) Gruppe zugeteilt.

Zwischen 12/2018 und 03/2021 wurden 514 konsekutive Patienten aus einer prospektiv erhobenen Datenbank (n=244; Universitätsklinikum Bonn und n=270; Diakonie Klinikum Siegen) untersucht. Bei allen erfolgte eine roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP), die durch zwei spezialisierte Chirurgen bei lokal begrenzten (pT2; n=288; 56,1 %) und lokal fortgeschrittenen Prostatatumoren (pT3-4; n=225; 43,7 %) durchgeführt wurde. Entsprechend der Durchführung der Zystographie wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt: Zystographie- (CG; n=320) und keine Zystographie-Gruppe (NCG; n=194). Abhängig davon, ob die Zystographie als Standardverfahren (StZG; n=265) oder als selektives Verfahren (SZG; n=55) durchgeführt wurde, wurden die Patienten in Untergruppen eingeteilt. Demografische, intraoperative und postoperative Daten wurden analysiert und in einem Propensity Score Matching Verfahren verglichen: Zystographie versus keine Zystographie (3:2). Folgende Variablen wurden analysiert: Alter, Body Mass Index (BMI), Internationaler Prostata Symptom Score (IPSS), Internationaler Index der Sexualfunktion (IIEF), initialer PSA, prä- und postoperativer Gleason-Score, Prostatavolumen im transrektalen Ultraschall (TRUS), American Assoziation für Anästhesiologie Score (ASA), Hämoglobinwert, Vorbehandlung der Prostata und D'Amico-Risikoklassifizierung. Postoperative Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo Klassifikation eingestuft. Der primäre Endpunkt der Studie waren Unterschiede bei schweren Komplikationen und Wiederaufnahmen zwischen StCG- und NCG-Patienten.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS® v27 durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (Prozent) und kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung zusammengefasst. Es wurde eine Übereinstimmungspaaranalyse unter Verwendung eines unabhängigen T-Tests für parametrische numerische Variablen und eines Mann-Whitney-U-Tests für nichtparametrische Variablen durchgeführt. Um die Indikationen für eine selektive Zystographie zu bestimmen, führten wir eine multivariate Analyse bei allen Zystographie-Patienten (n=320) durch, um klinische Parameter zu identifizieren, die prädiktiv für VUAL sind. Alle Tests wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ethik-Erklärung: Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn (Votum Nr. 477/20) erteilt.

1.2 Ergebnisse

Zwischen den Gruppen waren bis auf den IPSS-Score alle demografische und klinische präoperative Parameter ausbalanciert. Die präoperativen und postoperativen onkologischen Ergebnisse sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 der Publikation (Seite 19) zusammengefasst. Die mediane Konsolenzeit war in der NCG Gruppe (versus CG-Gruppe) kürzer (136 ± 33 min vs. 163 ± 45 min, $p < 0,001$). Darüber hinaus zeigten NCG-Patienten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine kürzere Dauer der Katheterisierung (siehe auch Tabelle 2 der Publikation auf Seite 19). Geringgradige Komplikationen traten häufiger in der StCG auf, nämlich primäre VUAL ($n = 39; 14,7\%$) und postoperative Lymphozelenbildung ($n = 40; 15\%$). Ein akuter Harnverhalt wurde bei 2,5 % aller Patienten festgestellt, jedoch mit gleichmäßig verteilter Häufigkeit in allen Gruppen. CD-II-Komplikationen waren Harnwegsinfektionen (HWI) mit insgesamt 17/514 (3,3 %) und postoperative transfusionspflichtige Anämien mit 5/514 (0,9 %). Letzteres war bei StCG-Patienten häufiger (1,2% versus 1,6%, $p = 0,024$). Schwerwiegende Komplikationen traten selten auf, StCG- (4,5 %) versus NCG-Patienten (2,0 %). Diesbezüglich bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,155$). Auch der Vergleich zwischen StCG und SCG zeigte keine statistischen Unterschiede, obwohl es einen Trend zu mehr Komplikationen in der SCG-Gruppe gab (4,5 vs. 11 %; $p = 0,062$). Beobachtete CD-III-Komplikationen umfassten die symptomatische Lymphozelen ($n=6; 1,1\%$), Faszien-Dehiszenzen ($n=5; 1 \%$), Nachblutungen ($n=4, 0,7 \%$) und Obstruktionen der oberen Harnwegen (UTTO; $n=3, 0,6 \%$). UTTO-Fälle wurden durch die Anlage von DJ-Kathetern behandelt. Darüber hinaus wurden drei CD IV- und eine CD V-Komplikation festgestellt. Nach routinemäßiger Entlassung wurden 5,4 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation wiederaufgenommen. In Bezug auf stationäre Wiederaufnahme wurde kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (StCG Patienten: 17/265 (6,4 %) versus NCG Patienten: 8/194 (4,1 %); $p = 0,098$). Ebenfalls gab es keinen Unterschied zwischen

StCG und SCG Patienten in Bezug auf die stationäre Wiederaufnahme (StCG Patienten: 17/265 (6,4 %) versus 3/55 (5,45 %), $p = 0,580$) (siehe auch Tabelle 3 in der Publikation auf Seite 20).

Darüber hinaus untersuchten wir Anastomose-bedingte Komplikationen, welche in zwei Kategorien eingestuft wurden. Die primäre VUAL, hier wurde lediglich der bereits einliegende Katheter verzögert entfernt. Und sekundäre symptomatische VUAL, welche weitere Komplikationen wie AUR, HWI und UUTO nach sich zogen. Es wurde kein Unterschied zwischen der StCG- und NCG-Gruppe festgestellt (19/265 (7,1%) versus 8/194 (4,1%), $p = 0,171$). Ein Vergleich zwischen StCG- und SCG-Gruppen ergab ebenfalls keinen statistischen Unterschied bezüglich der sekundären VUAL (19/265 (7,1%) versus 6/55 (10,9%), $p = 0,323$). Patienten in der SCG zeigten jedoch mehr sekundäre VUAL-Komplikationen als diejenigen in der NCG (8/194 (4,1%) versus 6/55 (10,9%), $p = 0,049$) (siehe auch Tabelle 4 in der Publikation auf Seite 21).

Bezüglich der stationären Wiederaufnahme fanden wir keinen Unterschied zwischen Patienten mit primär unauffälliger Zystographie und denjenigen mit pathologischer Zystographie (17/264 (6,4%) versus 3/56 (5,3%), $p = 0,150$). Beim Vergleich der standardisierten versus der selektiven Zystographie innerhalb der Gruppe der Patienten mit unauffälligem Zystogramm gab es keine relevanten Unterschiede sowohl bezüglich der stationären Wiederaufnahme (15/217 (6,9%) versus 2/47 (4,2%), $p = 0,515$) als auch beim Auftreten von Komplikationen (71/217 (32,7%) versus 17/47 (36%), $p = 0,948$) (siehe auch Tabelle 5 in der Publikation auf Seite 21).

In der Gruppe der Patienten mit einem pathologischen Zystogramm waren Komplikationen der zweiten Kategorie der CD-Klassifikation in der StCG Gruppe häufiger im Vergleich zu den Raten, die in der Subgruppe der Patienten mit einer SCG detektiert wurden (4/48 versus 0/8; $p = 0,028$). Von einer weiteren Inferenzstatistik sahen wir aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Subgruppe ab. Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse sind in Tabelle 5 der Publikation (Seite 21) dargestellt.

In einer multivariablen Analyse für die VUAL konnte kein Parameter allein oder kumulativ eine primäre Leckage in der Zystographie vorhersagen. Jedoch zeigten das Prostatavolumen, der initiale PSA-Wert und der Parameter BMI einen signifikanten

Einfluss zur Vorhersage aller VUAL im untersuchten Kollektiv. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6 in der Publikation (Seite 22) zusammengefasst.

1.3 Diskussion

Ramsden et al. begründeten die Notwendigkeit einer Zystographie durch das Risiko einer VUAL (bis zu 18 %) (Moro et al., 2018; Ramsden und Chodak, 2004). Die sichere Katheterentfernung am post-operativen Tag 8-10 ohne vorherige Zystographie wurde bereits berichtet (Guru et al., 2007). Tiguert et al. entfernten den Katheter am vierten post-operativen Tag (Tiguert et al., 2004), während Gratzke et al. dies sogar am zweiten post-operativen Tag nach Zystographie vornahm (Gratzke et al., 2016). Im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchungen haben wir in unserer Studie die frühzeitige Katheterentfernung ohne vorherige routinemäßige Zystographie nach RARP, unabhängig von der Urinableitung, untersucht.

Das Hauptergebnis unserer Studie ist, dass eine frühzeitige Katheterentfernung mit Verzicht auf eine vorherige Zystographie unabhängig von der postoperativen Harnableitung und dem Tumorstadium keine Relevanz bezüglich des Auftretens schwerer Komplikationen und stationärer Wiederaufnahmen nach RARP besitzt. In unserer Studie hatten 13,7 % (n = 44/320 Patienten, die eine Zystographie erhielten) eine primäre VUAL. Diese relativ hohe Rate ist darauf zurückzuführen, dass fast die Hälfte der Patienten ihre Zystographie am dritten post-operativen Tag erhielt und dass 44 % der Patienten einen lokal fortgeschrittenen Tumor aufwiesen. In all diesen Fällen wurde vorsorglich der Katheter länger in Situ belassen. Darüber hinaus wurden in 6,4 % (n= 33/514) aller Fälle VUAL-bedingte Komplikationen beobachtet. Nur 12 dieser 33 Patienten hatten eine begleitende sekundäre VUAL. Der Rest (n = 21/33, 63,3%) hatten jedoch eine unauffällige Anastomose. Die Mehrheit dieser 33 Patienten wurde entweder antibiotisch behandelt (3,3%, n = 17/514, HWIs) oder lediglich mit einem Katheter versorgt (2,5%, n = 13/514, AUR). Eine geringe Anzahl an Patienten (n = 3; 0,5 %) benötigte eine Intervention im Sinne einer DJ-Katheteranlage. Diese komplizierten Fälle wurden in der CG-Gruppe häufiger beobachtet als in der NC-Gruppe (25/320; 7,8 % versus 8/196; 4%). Dieses Ergebnis zeigt, dass eine initial unauffällig Zystographie nicht verlässlich eine VUA-bedingte Komplikation vorhersagen kann. Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang

mit den Beobachtungen von Guru et al., die ebenfalls zeigten, dass eine Zystographie keine Mehrwert zur Vorhersage von VUA-bedingten Komplikationen besitzt (Guru et al., 2007).

Schwere Komplikationen (\geq CD III) und Wiederaufnahmeraten in der StCG- bzw. in der NCG-Gruppe waren vergleichbar gering. Die Wiederaufnahmen erfolgten hauptsächlich aufgrund von Wundhernien, Blutungen und symptomatischen Lymphozelen. Diese Komplikationen stehen kausal jedoch nicht in Zusammenhang mit der VUA-Integrität. Vielmehr waren Anastomose-bedingte Komplikationen (ARAEs) bei NCG-Patienten seltener (nStCG: 19/265; 7,1 % versus nNCG: 8/194; 4,1%; $p = 0,171$). Damit wurde die Vermutung bestätigt, dass ein Verzicht auf eine initiale routinemäßige Zystographie vor RARP keine negativen Auswirkungen in Form von erhöhten Raten schwerer Komplikationen, Wiederaufnahmen und ARAE nach sich zieht.

Patienten die nach RARP ein selektives Zystogramm erhielten, hatten ein höheres Risiko für schwere Komplikationen und ARAEs. Trotz dieses Trends führte dies nicht zu einer erhöhten Rate an stationären Wiederaufnahmen in der Folge. Somit konnten wir zeigen, dass weder die Durchführung einer routinemäßigen noch einer selektiven Zystographie nach RARP einen Mehrwert für die Vorhersage komplizierter postoperativer Verläufe nach der Operation besitzt. Das Zystogramm kann folglich keine VUAL-bedingten Komplikationen vorhersagen, unabhängig davon, ob dieses initial als standardisierte oder selektiv Untersuchung durchgeführt wurde.

Es liegen mehrere Limitationen in unser Studie vor. Der wichtigste Punkt, der hier erwähnt werden muss, ist der retrospektive Charakter der präsentierten Studie. Zum anderen fanden wir eine 30 Minuten verkürzte Konsolenzeit in der NC-Gruppe, was auf eine Lernkurve der Chirurgen, trotz ihrer Erfahrung von > 500 RARP zu Beginn des untersuchten Zeitraumes hinweisen kann. Dadurch könnte, wie bereits auch in anderen Arbeiten beobachtet, die resultierende Lernkurve die späteren Komplikationen und Wiederaufnahmeraten beeinflusst haben (Hung et al., 2019). Des Weiteren können wir aufgrund fehlender Follow-up-Daten, nicht über funktionelle Ergebnisse nach RARP berichten, was teilweise durch das nationale Gesundheitssystem erklärt wird, in dem die Nachsorge primär durch den überweisenden Urologen stattfindet. Somit sind, trotz des

durchgeführten Propensity-Score-Matching für präoperative Parameter, Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen aufgrund funktioneller, postoperativer Störungen mit potenziellem Einfluss auf die Ergebnisse, nicht auszuschließen. Folglich kann der Einfluss einer frühen Inkontinenz oder möglicher postoperativer obstruktiver Miktions Symptome auf die Komplikations- und Wiederaufnahmeraten durch diese Studie nicht quantifiziert werden. Chirurgische Ergebnisse hängen zudem maßgeblich von der Anzahl der durchgeführten Prozeduren und somit mit der Erfahrung der Chirurgen und der Zentren ab. An dieser Stelle muss explizit darauf hingewiesen werden, dass die aktuelle Studie ausschließlich in Krankenhäusern mit hohem Patientenzahlen und erfahrenen Chirurgen durchgeführt wurde. Dies sollte bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden. Darüber hinaus könnte auch eine Selektionbias die Ergebnisse beeinflusst haben, da sich vornehmlich Patienten mit komplexen Befunden zur Behandlung an ausgewiesenen Zentren vorstellten. In diesem Zusammenhang fand sich in unserem Kollektiv ein hoher Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (44 %). Unsere Ergebnisse sind aus einem „real world Szenario“ abgeleitet, damit helfen diese die direkten Auswirkungen für die zu behandelnden Patienten (zu erwartenden Komplikationen und Wiederaufnahmeraten) abzuschätzen. Komplikationen und Wiederaufnahmen besitzen enorme Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Patienten und das Gesundheitssystem im Allgemeinen. Eine Bewertung der Lebensqualität und der Kosteneffektivität des Verzichts auf die Zystographie war jedoch nicht Ziel dieser Studie.

1.4 Zusammenfassung

Die Rate an postoperativen schweren Komplikationen und stationäre Wiederaufnahmen nach RARP sind gering; 94 % der Männer werden komplikationslos entlassen. Das routinemäßige Zystogramm erhöht nicht die Sicherheit der Patienten und hat keinen prognostischen Charakter in der Vorhersage möglicher unerwünschter Ereignisse. Erfahrenen Chirurgen könnten auf das initiale Zystogramm in unkomplizierten Fällen verzichten.

1.5 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009; 55: 1037-1063

Galfano A, Secco S, Panarello D, Barbieri M, Di Trapani D, Petralia G, Strada E, Napoli G, Bocciardi AM. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. *Minerva Urol Nefrol.* 2019; 71: 381-385

Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, Borgmann H, Heidegger I, Steinkohl F, Kretschmer A, Marra G, Mathieu R, Surcel C, Tilki D, Tsaur I, Valerio M, Van den Bergh R, Ost P, Gontero P, Montorsi F, Briganti A. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2020; 78: 138-142

Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, De Groote R, Schatteman P, de Naeyer G, Gandaglia G, Mottrie A. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol.* 2016; 69: 917-923

Guru KA, Seereiter PJ, Sfakianos JP, Hutson AD, Mohler JL. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol.* 2007; 25: 465-467

Harke N, Godes M, Habibzada J, Urbanova K, Wagner C, Zecha H, Addali M, Witt JH. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. *World J Urol.* 2017; 35: 389-394

Hung AJ, Oh PJ, Chen J, Ghodoussipour S, Lane C, Jarc A, Gill IS. Experts vs super-experts: differences in automated performance metrics and clinical outcomes for robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int.* 2019; 123: 861-868

Lenart S, Berger I, Böhler J, Böhm R, Gutjahr G, Hartig N, Koller D, Lamche M, Madersbacher S, Stolzlechner M, Wayand CE, Ponholzer A. Ideal timing of indwelling catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy with a running barbed suture technique: a prospective analysis of 425 consecutive patients. *World J Urol.* 2020; 38: 2177-2183

Lepor H, Nieder AM, Fraiman MC. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology.* 2001; 58: 425-429

Moro FD, Beltrami P, Zattoni F. Can anastomotic urinary leakage in robotic prostatectomy be considered as a marker of surgical skill? *Cent European J Urol.* 2018; 71: 21-25

Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021; 79: 243-262

Prasad SM, Large MC, Patel AR, Famakinwa O, Galocy RM, Karrison T, Shalhav AL, Zagaja GP. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2014; 192: 89-95

Ramsden AR, Chodak GW. Can leakage at the vesico-urethral anastomosis be predicted after radical retropubic prostatectomy? *BJU Int.* 2004; 93: 503-506

Schiffmann J, Larcher A, Sun M, Tian Z, Berdugo J, Leva I, Widmer H, Lattouf JB, Zorn K, Haese A, Shariat SF, Saad F, Montorsi F, Graefen M, Karakiewicz PI. Differences in Patient Characteristics among Men Choosing Open or Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Contemporary Practice - Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Urol Int.* 2017; 98: 40-48

Tiguert R, Rigaud J, Fradet Y. Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004; 63: 513-517

Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, Chun FK, Pompe RS. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018; 36: 1247-1253

Tyritzis SI, Katafigiotis I, Constantinides CA. All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy. *J Urol.* 2012; 188: 369-376

2. Veröffentlichung



Original Article
Clinical Investigation

Omitting routine cystography after RARP: Analysis of complications and readmission rates in suprapubic and transurethral drained patients

Philipp Krausewitz,¹ Mahmoud Farzat,² Jörg Ellinger¹ and Manuel Ritter¹

¹Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany and ²Department of Urology, Diakonie Klinikum Siegen, Academic Teaching Hospital of the University of Bonn, Bonn, Germany

Abbreviations & Acronyms

ADT = androgen deprivation therapy
AE = adverse event
ARAE = anastomosis-related adverse event
ASA = American association of anesthesiology comorbidity score
AUR = acute urinary retention
BMI = body mass index
CD = Clavien-Dindo classification of postoperative complication
CG = cystography
HGB = hemoglobin
IIEF = international index of erectile function
IPSS = international prostate symptom score
NCG = no cystography
NSTEMI = Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction
POD = post-operative day
PSA = prostate-specific antigen
PSM = propensity score matching
PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty
TUR-P = Transurethral resection of the prostate
RARP = robot-assisted radical prostatectomy
RPE = retropubic radical prostatectomy
SCG = selective cystography
StCG = standard cystography
SPC = suprapubic catheter
TUC = transurethral catheter
UTI = urinary tract infection
UUTO = upper urinary tract obstruction
VUA = vesicourethral anastomosis
VUAL = vesicourethral anastomosis leakage

Objectives: Robot-assisted radical prostatectomy (RARP) has become the therapy of choice for local treatment of prostate cancer. Postoperatively, urologists perform cystography before removing urinary catheters due to concerns about the integrity of the vesicourethral anastomosis. This study aims to evaluate the safety of waiving cystography before early catheter removal after RARP.

Methods: A total of 514 patients from two tertiary referral centers who underwent RARP were retrospectively included. Patients received postoperative urinary drainage by transurethral (TUC) or suprapubic catheter (SPC). During the first year, both centers performed routine cystography before removing TUC or SPC on postoperative day 5. In the following year, management changed and catheters were removed without cystography unless indicated by the surgeon. Demographic and perioperative data were analyzed. Postoperative complications and readmission rates were compared between standard cystography (StCG), no cystography (NCG), and selective cystography (SCG).

Results: Groups were comparable regarding demographic and oncological parameters. Analysis showed no significant difference regarding major complications and readmission rates between standard and no cystography ($p = 0.155$ and 0.998 respectively). Omitting routine cystography did not lead to inferior postoperative courses regardless of both urinary drainage used and tumor stage. Subgroup analysis showed an increase of major complications in SCG patients when compared with NCG ($p = 0.003$) while readmissions remained comparable ($p = 0.554$).

Conclusion: Waiving routine cystography before early catheter removal after RARP appears to be safe and feasible regardless of urinary drainage. However, the selective cystogram at the surgeon's request still plays a role in monitoring patients with an elevated risk profile.

Key words: complications, cystography, prostatectomy, readmissions, vesicourethral anastomosis.

Correspondence

Philipp Krausewitz, M.D., Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany.
Email: Philipp.krausewitz@ukbonn.de

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Received 26 June 2022; accepted 16 October 2022.

Online publication 28 October 2022

Philipp Krausewitz and Mahmoud Farzat contributed equally to this work.

INTRODUCTION

Recently RARP became the preferred surgical approach in the management of local prostate carcinoma.¹ The type of surgical technique, mode of urinary drainage as well as the timing of catheter removal and patients discharge depend on the surgeon's experience and preferences.² Thereby, increasing experience leads to evident faster convalescence phase and improvement of postoperative oncological and functional results.^{3,4} Nevertheless, still more than one-third of patients undergoing radical prostatectomy have moderate to severe bother caused by the Foley catheter as it causes significant pain and limits physical activity.⁵ Thus, early removal of the catheter is desirable. On the contrary, anastomotic leakage after RARP is still a common short-term complication, which can cause anastomotic strictures and voiding complications, reaching an incidence of 0.3%–17.2% (6). Urologists tried to alleviate suffering by removing catheters early after proven vesicourethral anastomosis (VUA) integrity and using different urinary drainage such as suprapubic catheters.^{5,7} Hence, the duration of

catheterization has significantly decreased lately.^{2–12} The safety of catheter removal on postoperative day 7 (POD 7) to POD 10 without routine cystography was described elsewhere.^{5,13} However, the safety of no-cystography-strategy in the setting of early catheter removal is unknown. This study aims to evaluate the safety of catheter removal on POD 5 without routine cystography in patients on transurethral or suprapubic drainage after RARP.

METHODS

Surgical procedure and setting

All procedures ($n = 514$) were carried out by a conventional transperitoneal technique with the Da Vinci X and Xi Surgical Systems (Intuitive Surgical) including intravenous antibiotic prophylaxis and pelvic lymphadenectomy. A Rocco-stitch prior to completion of VUA, which was carried out in one layer fashion with continuous circumferential double-armed barbed suture, was performed in all patients and no drainage was inserted. Anastomosis water-tightness was tested with 60–300 ml sterile water. Men received postoperative urinary drainage exclusively by TUC ($n = 244$), or suprapubic diversion with an additional transurethral catheter ($n = 270$). In the latter, transurethral catheters were removed on POD 1. During the first year, patients underwent retrograde cystography on POD 5. In absence of vesicourethral anastomosis leakage (VUAL), the catheter was removed. SPC-drained patients were scheduled for cystography on POD 3–POD 4. In the absence of suspicious findings on cystogram, patients were allowed to urinate. When no severe micturition disorders were reported, the suprapubic catheter was removed on POD 5. In all patients, who showed primary extravasation, catheters remained in place until a subsequent cystogram excluded VUAL. During the second year of study, both centers switched to no cystography management with catheter removal on POD 5. If preservation of bladder neck was not feasible due to large prostate size, locally advanced tumors, or surgical pretreatment, a cystogram was performed by surgeons' choice. Those patients ($n = 55$) were included in Selective Cystography (SCG) group.

Participants and methods

A total of 514 consecutive patients from a prospectively collected database ($n = 244$; University Hospital Bonn and $n = 270$; Diakonie Klinikum Siegen), who underwent RARP between 12/2018 and 03/2021 by two specialized surgeons due to locally confined (pT2; $n = 288$; 56.1%) and locally advanced prostate cancer (pT3–4; $n = 225$; 43.7%) were included in analysis. According to the execution of cystography, patients were divided into groups: Cystography (CG; $n = 320$) and No Cystography (NCG; $n = 194$). Depending on performing cystography as a standard procedure (StCG; $n = 265$) or as a selective one (SCG; $n = 55$), patients were divided into subgroups. Demographic, intraoperative, and postoperative data were analyzed and compared in a propensity score matching: Cystography vs. No Cystography (3:2). Variables included were age, body mass index (BMI), international prostate symptom score (IPSS), international index of sexual function (IIEF), initial

PSA, pre- and postoperative Gleason Score, prostate volume in transrectal ultrasound, American Association of Anesthesiology Morbidity Score (ASA), preoperative hemoglobin, previous treatment of the prostate and D'Amico Risk Classification. Postoperative complications were graded by Clavien-Dindo Classification.¹⁴ The primary endpoint of the study were differences in major complications and readmissions between StCG and NCG patients.

Statistical analysis was performed using SPSS v27. Categorical variables were summarized as count (percentage) and continuous variables as mean \pm standard deviation. Match pair analysis using independent T-Test for parametric numeric variables and Mann–Whitney *U*-Test for nonparametric variables were performed. In order to determine indications for selective cystography, we performed a multivariate analysis in all cystography patients ($n = 320$) to identify clinical parameters, which are predictive of VUAL. All tests were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Ethics statement

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the University Hospital Bonn (vote no. 477/20).

RESULTS

Patients background

Demographic, baseline clinical, and preoperative characteristics were comparable between groups (CG: $n = 320$ and NCG: $n = 194$) with exception of IPSS score ($p = 0.038$), Table 1.

Intra- and postoperative data

Oncological results were similar between groups. Median console time was shorter comparing NCG with CG patients (136 ± 33 min vs. 163 ± 45 min respectively, $p < 0.001$). Moreover, NCG patients showed shorter hospitalization, and shorter duration of catheterization (both $p < 0.01$), Table 2.

Complications

Comparing StCG and NCG patients minor complications were more frequent in StCG group namely primary VUAL ($n = 39$) and lymphocele ($n = 40$). Acute urinary retention (AUR) was determined in 2.5% of all patients, distributed uniformly in all groups. The most prominent CD II complications were urinary tract infections (UTIs) with a total of 17/514 (3.3%), and postoperative anemia requiring transfusion with 5/514 (0.9%). The latter was more frequent in StCG patients.

Serious complications occurred rarely in both StCG (4.5%) and NCG (2%) patients, with no statistical difference between the two groups ($p = 0.155$). The comparison between StCG and SCG (11%) also showed no statistical differences in terms of relevant complications ($p = 0.062$), although there was a clinical trend towards more complications in SCG (4.5

Table 1 Analysis of demographic, baseline clinical, and preoperative characteristics between groups

Variables	Total (514)	CG(320)	NGC (194)	p-value
Age (year)				0.967
Mean ± SD	66.7 ± 6.6	66.7 ± 6.6	67.7 ± 6.6	
Median	67	67	68	
BMI (kg/m ²)				0.232
Mean ± SD	27.6 ± 4	27.8 ± 4.2	27.3 ± 3.7	
Median	27	27.1	27	
ASA-score				0.137
1	88 (17.1)	52 (16.3)	36 (18.6)	
2	336 (65.4)	205 (64.1)	131 (67.5)	
3	84 (16.3)	59 (18.4)	25 (12.9)	
Missing	6 (1.2)	4 (1.3)	2 (1)	
Preoperative HGB (g/dl)				0.203
Mean ± SD	14.7 ± 1.18	14.6 ± 1.22	14.8 ± 1.11	
Median	14.8	14.8	14.9	
IPSS				0.038
Mean ± SD	12.2 ± 8.8	13 ± 9.3	11.1 ± 8	
Median	10	11	9	
IIEF				0.981
Mean ± SD	15.7 ± 7.9	15.7 ± 8.1	15.8 ± 7.6	
Median	17	16.5	17.5	
Initial PSA (ng/ml)				0.226
Mean ± SD	12.8 ± 20.8	13.6 ± 24	11.36 ± 14	
Median	7.66	7.6	7.9	
Prostate volume (ml)				0.764
Mean ± SD	45.5 ± 24.2	45.7 ± 26	45 ± 18.8	
Median	40	40	41	
Preoperative Gleason score				0.821
6	120 (23.3)	71 (22.2)	49 (25.3)	
3 + 4	195 (37.9)	117 (36.6)	78 (40.2)	
4 + 3	74 (14.4)	47 (14.7)	27 (13.9)	
8	74 (14.4)	46 (14.4)	28 (14.4)	
9	37 (7.2)	28 (8.8)	9 (4.6)	
10	7 (1.4)	5 (1.6)	2 (1)	
Missing	7 (1.4)	6 (1.9)	1 (0.5)	
Pre-treatment				0.063
ADT alone	31 (6)	22 (6.9)	9 (4.6)	
Radiation + ADT	1 (0.2)	1 (0.3)		
HIFU	1 (0.2)	1 (0.3)		
Radiation alone	1 (0.2)		1 (0.5)	
TUR-P	12 (2.3)	9 (2.8)	3 (1.5)	
TUR-P + ADT	4 (0.8)	4 (1.3)		
D'Amico Risk Classification				0.910
Low risk	88 (17.1)	59 (18.4)	29 (14.9)	
Intermediate risk	268 (52.1)	158 (49.4)	110 (56.7)	
High risk	157 (30.5)	102 (31.9)	55 (28.4)	
Missing	1 (0.2)	1 (0.3)		

Note: Categorical data are presented as numbers %. Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; ASA, American Association of Anesthesiology comorbidity score; BMI, body mass index; HGB, hemoglobin; HIFU, high intensity focused ultrasound; IIEF, international index of erectile function; IPSS, international prostate symptom score; PSA, prostate-specific antigen; SD, standard deviation; TUR-P, transurethral resection of the prostate.

Table 2 Intra- and postoperative data and pathological findings for all groups

Variables	Total (514)	CG (320)	NGC (194)	p-value
Console time (min)				<0.001
Mean ± SD	155 ± 42.9	163 ± 45	136 ± 33	
Median	150	160	135	
Prostate weight (g)				0.292
Mean ± SD	55.8 ± 23.8	56.7 ± 25	54 ± 20.3	
Median	50	51	49	
Pathological stage				0.072
pT1	1 (0.2)	1 (0.3)		
pT2	287 (55.9)	166 (51.9)	121 (62.3)	
pT3	215 (41.8)	146 (46.5)	69 (35.6)	
pT4	10 (1.9)	7 (2.2)	3 (1.6)	
Missing	1 (0.2)		1 (0.5)	
Postoperative Gleason score				0.665
6	28 (5.4)	19 (5.9)	9 (4.6)	
3 + 4	252 (49.0)	150 (46.9)	102 (52.5)	
4 + 3	109 (21.2)	67 (20.9)	42 (21.6)	
8	36 (7.0)	19 (5.9)	17 (8.8)	
9	56 (10.9)	41 (12.8)	15 (7.7)	
10	5 (1.0)	5 (1.6)	0	
Unclassified ^a	28 (5.4)	19 (5.9)	9 (4.6)	
Nerve Sparing				0.524
Yes	349 (67.9)	214 (66.9)	135 (69.6)	
No	165 (32.1)	106 (33.1)	59 (30.4)	
Positive surgical margins (total)				0.320
<3 mm	35 (6.8)	22 (6.9)	13 (6.7)	
>3 mm	36 (7)	29 (9.1)	7 (3.6)	
Number of Lymph nodes				0.469
Mean ± SD	16.5 ± 8.5	16.3 ± 8	16.8 ± 9.2	
Median	16	16	17	
Lymph node involvement (total)				0.056
1 LN Positive	32 (6.2)	19 (5.9)	13 (6.7)	
2-5 LN positive	32 (6.2)	23 (7.1)	9 (4.5)	
>5 LN positive	10 (1.9)	10 (3.1)	0	
Difference in pre- and postoperative HGB (g/dl)				0.739
Mean ± SD	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.6	2.5 ± 1.5	
Median	2.3	2.3	2.4	
Length of hospitalization (days)				<0.001
Mean ± SD	6.1 ± 1.6	6.4 ± 1.8	5.7 ± 1	
Median	6	6	6	
Transurethral Catheter days (TUC)				0.008
Mean ± SD	5.6 ± 2.7	6.0 ± 3.4	5.0 ± 0.57	
Median	5	5	5	
Suprapubic Catheter days (SPC)				0.012
Mean ± SD	7.5 ± 4.5	8.1 ± 4.8	6.6 ± 3.9	
Median	5	6	4	

Note: Categorical data are presented as numbers %. Abbreviations: CG, cystography; NGC, no cystography; SD, standard deviation; SPC, suprapubic catheter; TUC, transurethral catheter. ^aPatients received androgen deprivation therapy preoperatively.

vs. 11%). This trend was statistically and clinically more pronounced between NCG and SCG ($p = 0.003$). Observed CD III complications could be divided into four main categories: Symptomatic lymphocele ($n = 6$; 1.1%), all were treated with percutaneous drainage; wound dehiscence ($n = 5$; 1%); post-operative bleeding ($n = 4$, 0.7%); and upper urinary tract obstruction (UTTO; $n = 3$, 0.6%). UTTO cases were managed by insertion of DJ catheter in local ($n = 1$) or general anesthesia ($n = 2$). Moreover, three CD IV and one CD V complications were detected. Table 3.

Readmission rate

After routine discharge, 5.4% of patients were readmitted within 30 days after RARP. No differences were observed depending on performing cystogram: 17/265 (6.4%) patients

were readmitted in StCG, while 8/194 (4.1%) patients were readmitted in NCG ($p = 0.098$). Readmissions due to anastomosis-related complications ($n = 18/514$; 3.5%) were equally distributed between the two groups, non-anastomosis-related complications mostly lymphoceles, bleedings, and wound dehiscence ($n = 10/514$, 1.9%) were recorded more often in the StCG. Noteworthy, all anastomosis-related complications were of a minor nature, whereas non-anastomosis-related were rather major ones according to CD categories. No differences were found between patients receiving StCG and SCG in overall readmissions ($p = 0.580$), Table 3.

Anastomosis-related adverse events (ARAE)

Anastomosis-related complications were divided into two main categories: primary VUAL in which, besides leaving

TABLE 3 30-day complications and readmissions

	Total (514)	StCG (n = 265)	NCG (n = 194)	SCG (n = 55)	p-value StCG vs. NCG	p-value StCG vs. SCG	p-value SCG vs. NCG
Minor	167 (32)	107 (40)	41 (21)	19 (34)	<0.001	0.421	0.040
Clavien-Dindo I	145 (28.0)	91 (34.0)	37 (19.0)	17 (31.0)			
Primary VUAL	44 (8.5)	39 (14.7)	0	5 (9.0)			
Asymp. lymphocele	72 (14)	40 (15)	25 (12.8)	7 (12.7)			
AUR	13 (2.5)	6 (2.2)	4 (2.0)	3 (5.4)			
Subcutaneous hematoma	11 (2.1)	4 (1.5)	5 (2.5)	2 (3.7)			
Muscle pain	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	0			
Elevated creatinine	2 (0.3)	0	2 (1.0)	0			
Hoarseness	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0			
Clavien-Dindo II	22 (4.2)	16 (6)	4 (2.0)	2 (3.7)			
UTIs	17 (3.3)	11 (4.1)	4 (2.0)	2 (3.7)			
Blood Transfusion	5 (1.0)	5 (1.8)	0	0			
Major	22 (4.2)	12 (4.5)	4 (2.0)	6 (11.0)	0.155	0.062	0.003
Clavien-Dindo IIIa	7 (1.8)	5 (1.8)	0	2 (3.7)			
Upper Urinary tract obstruction	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)			
Lymphocele drainage	5 (1)	5 (1.8)	0	0			
Embolization due to bleeding	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)			
Clavien-Dindo IIIb	11 (2.1)	6 (22.5)	3 (1.5)	2 (3.7)			
Lymphocele	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0			
Revision bleeding	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (1.8)			
Upper Urinary tract obstruction	2 (0.4)	2 (0.8)	0	0			
Revision wound dehiscence	5 (1)	3 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.8)			
Clavien-Dindo IV	3 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (3.7)			
Myocardial infarction	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0			
Rhabdomyolysis	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)			
Idiopathic delirium	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)			
Clavien-Dindo V	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0			
Readmissions	28 (5.4)	17 (6.4)	8 (4.1)	3 (5.4)	0.098	0.580	0.554
Anastomosis related n = 18 (3.5) ^a							
VUAL	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)			
AUR	4 (0.6)	1 ^a (0.3)	2 (1)	1 (1.8)			
UTIs	13 (2.5)	8 ^a (3)	4 (2)	1 (1.8)			
Anastomosis Not related n = 10 (1.9)					0		
Lymphocele	5 (1)	4 (1.5)	1 (0.5)		0		
Revision due to bleeding	1 (0.1)	0	1 (0.5)		0		
Revision wound dehiscence	3 (0.6)	3 (1.1)	0		0		
NSTEMI	1 (0.1)	1 (0.3)	0		0		

Note: Categorical data are presented as numbers %. Abbreviations: AUR, acute urinary retention; CG, cystography; NCG, no cystography; NSTEMI, Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction; SCG, selective cystography; UTI, urinary tract infection; VUAL, vesicourethral anastomosis leakage. ^aSome patients came to emergency with mixed AUR + VUAL + UTIs, we listed the most serious complaint.

the catheter in situ, no interventions were necessary; and secondary, complicated VUAL including AUR, UTIs, and UUTOs, in which no difference between StCG and NCG groups was noted ($p = 0.171$). A comparison between StCG and SCG groups also resulted in no statistical difference in terms of secondary VUAL ($p = 0.323$). However, men in SCG showed more secondary VUAL complications than men in NCG ($p = 0.049$), Table 4.

Comparing men, who had primarily a normal cystography ($n = 264$) and those with pathological cystography ($n = 56$), we determined no statistical difference regarding readmission rates ($p = 0.150$). Furthermore, there was no statistical difference in both overall complications and readmissions between patients with normal findings on cystography when comparing StCG versus SCG ($p = 0.948$ and 0.515 respectively). Overall complications, especially minor CD categories, were

TABLE 4 30-day anastomosis-related adverse events (ARAEs)

Anastomosis-related complications	Total (514)	StCG (n = 265)	NCG (n = 194)	SCG (n = 55)	p-value StCG vs. NCG	p-value StCG vs. SCG	p-value SCG vs. NCG
Total	77 (14.9)	58 (21.8)	8 (4.1)	11 (20)	<0.001	0.809	0.012
Primary VUAL	44 (8.5)	39 (14.6)	0	5 (9)	<0.001	0.124	
Secondary anastomosis-related complications ^a	33 (6.4)	19 (7.1)	8 (4.1)	6 (10.9)	0.171	0.323	0.049
Acute urinary retention	13	6	4	3			
UTIs	17	11	4	2			
Upper Urinary tract obstruction	3	2	0	1			

Categorical data are presented as numbers (%). Abbreviations: CG, cystography; NCG, no cystography; SCG, selective cystography; UTI, urinary tract infection; VUAL, vesicourethral anastomosis leakage. a12 of those patients had concomitant anastomosis leakage.

TABLE 5 30-day complications between patients with normal vs. pathological cystography

Overall patients with CG n = 320	Normal CG (n = 264)		p-value	Pathological CG (n = 56)		p-value
	88 (33.3)			56 (100)		
Overall complications^a	StCG (n = 217)	SCG (n = 47)	0.948	StCG (n = 48)	SCG (n = 8)	0.028
	71 (32.7)	17 (36)		48 (100)	8 (100)	
Minor						
Clavien-Dindo I	49 (22.4)	12 (26)		42 (87.5)	5 (62.5)	
Primary VUAL	0	0		39	5	
Asymptomatic lymphocele	40	7		0	0	
Acute urinary retention	3	3		3	0	
Subcutaneous hematoma	4	2		0	0	
Muscle pain	1	0		0	0	
Elevated creatinine	0	0		0	0	
Hoarseness	1	0		0	0	
Clavien-Dindo II	12 (5.5)	2 (4.3)		4 (8.3)	0	
UTIs	8	2		3	0	
Blood Transfusion	4	0		1	0	
Major						
Clavien-Dindo IIIa	5 (2.2)	1 (2.1)		0	1 (12.5)	
Upper Urinary tract obstruction	0	0		0	1	
Lymphocele drainage	5	0		0	0	
Embolization due to bleeding	0	1		0	0	
Clavien-Dindo IIIb	4 (1.8)	1 (2.1)		2 (4.1)	1 (12.5)	
Lymphocele	0	0		0	0	
Revision bleeding	1	0		0	1	
Upper Urinary tract obstruction	0	0		2	0	
Revision wound dehiscence	3	1		0	0	
Clavien-Dindo IV	1 (0.4)	1 (2.1)		0	1 (12.5)	
Myocardial infarction	1	0		0	0	
Rhabdomyolysis	0	0		0	1	
Delirium	0	1		0	0	
Readmissions	15	2	0.515	2	1	
	17			3		0.150

Note: Categorical data are presented as numbers (%). Abbreviations: UTI, urinary tract infection; VUAL, vesicourethral anastomosis leakage. aOnly the most clinically relevant complication is listed, since multiple complications can happen in the same patients.

TABLE 6 Multivariate linear regression analysis of clinical predictors for primary and overall VUAL

	Pre-Treatment	Tumor Stage	Initial PSA	ASA score	Prostate volume	D'Amico	Gleason score	BMI	IPSS	p-value Cumulative
Primary	0.858	0.872	0.416	0.629	0.285	0.396	0.524	0.453	0.525	0.898
paravasation										
All paravasation	0.413	0.125	0.003	0.076	0.004	0.070	0.350	0.043	0.193	0.028
Readmissions	0.917	0.107	0.721	0.964	0.186	0.601	0.333	0.584	0.176	0.686
ARAEs	0.461	0.679	0.980	0.828	0.635	0.314	0.296	0.968	0.672	0.956
CD III-V	0.915	0.736	0.257	0.267	0.853	0.842	0.626	0.453	0.781	0.926
Urinoma	0.331	0.074	0.556	0.088	0.615	0.512	0.768	0.225	0.063	0.221

Abbreviations: ARAE, anastomosis-related adverse event; ASA, American Association of Anesthesiology comorbidity score; BMI, body mass index; CD, claviendo classification of postoperative complications; D'Amico, D'Amico risk classification; IPSS, international prostate symptom score; PSA, prostate-specific antigen.

detected more often in patients with pathological findings in StCG compared with SCG ($p = 0.028$). In this subgroup, only descriptive analyses could be performed because of the low frequency of readmissions, Table 5.

In a multivariate analysis for VUAL, no parameter could solely or cumulatively predict a primary leakage on cystography, yet prostate volume, initial PSA, and BMI were significant in predicting all VUAL ($p = 0.004$, 0.003 and 0.043 respectively). Overall ARAE, urinoma, major complications or readmissions could not be predicted ($p = 0.956$, 0.221 , 0.926 , 0.686 , respectively). Table 6.

DISCUSSION

RARP reduced blood loss, transfusion rates, catheterization time, duration of hospitalization, and complication rates during radical prostatectomy.³ Hereby, multiple approaches concerning urinary drainage exist simultaneously.^{10,11,15,16} Although various proposals on optimization were made, further efforts to reduce patients' postoperative bother by standardizing perioperative care plans are needed. This study evaluated an early catheter removal on POD 5 without routinely performing cystography after RARP regardless of urinary drainage and its clinical implication.

One approach to reduce patients' postoperative discomfort after RARP was early catheter removal.^{2,7,9,10,17} Tiguert et al. reported safe catheter removal on POD 4, while Gratzke et al. removed the catheter as early as POD 2 after cystogram (7, 9). However, there is limited knowledge about the necessity of performing a cystogram before catheter removal.^{13,18–20} Guru et al. found that catheter removal on POD 8–10 without performing a cystogram appears to be safe.¹³ On the contrary, Ramsden et al. argued that a cystography is needed before removing the catheter on POD 8–10 (20) as VUAL is found in up to 18% of patients on initial cystography on POD 6–7 after retropubic radical prostatectomy or RARP.^{4,5,18}

The major finding of our study is that after early catheter removal renouncing routine cystogram, regardless of postoperative urinary diversion and tumor stage, results in no significant increase of major complications and readmissions after RARP. To the best of our knowledge, no other study, including both suprapubic and transurethral urinary drainage, concerning the safety of no-cystography-strategy in the setting of

catheter removal on POD 5 after RARP with this number of patients is available.

In our study ($n = 44/320$), 13.7% of patients undergoing cystography on POD 3–5 showed primary VUAL. Those patients showed leakage on cystography without any further concomitant complications. Only 6.4% (33/514) of all men and 7.8% (25/320) of men who underwent cystography suffered VUAL-related problems, yet the minority of them ($n = 3$; 0.5%) required urinary diversion in local ($n = 1$) or general anesthesia ($n = 2$). Increased VUAL rates of our cohort can be explained in part by the fact that nearly half of the patients received their cystogram on POD 3; in addition, our study design allowed men at risk of VUAL to be assigned to the cystography group at the surgeons' request. In detail, 8/55 reallocated patients showed VUAL. This is a major limitation of the study as it leads to a shift of difficult cases from one group to the other and might alter both cohorts. In order to reflect real-life conditions, we choose to include those patients anyhow. Despite the notable proportion of 44% locally advanced tumors in our cohort, the detected VUAL rate after early catheter removal is in line with previous findings showing up to 18% VUAL after catheter removal on POD 7 (2, 5).

To expose the necessity of cystography we looked mainly at major complications, readmissions, and secondarily at ARAEs. In the present series, major complications (\geq CD III) were comparable between patients in StCG and NCG group ($p = 0.155$) and the readmission rate of 5.4% was similar to other large series²¹ and balanced between the two groups. Despite a trend toward higher hospitalization after cystogram, readmission rates did not differ significantly ($p = 0.098$). Half of the patients were readmitted mainly due to wound hernias, bleedings, and lymphoceles. These events are not directly related to VUA integrity. ARAEs were less frequent in NCG patients ($n_{\text{StCG}} = 19/265$; 7.1% vs. $n_{\text{NCG}} = 8/194$; 4.1%) without reaching a level of significance ($p = 0.171$). Therefore, the hypothesis that waiving routine cystography is feasible without negative clinical impact in the form of increased rates of major complications, readmissions, and ARAEs was confirmed.

Comparing NCG and SCG patients we found increased major complications and ARAEs for men, who were assessed as high-risk by the surgeon ($p = 0.003$ and

$p = 0.049$ respectively). Despite a trend, these differences did not result in significantly increased readmissions ($p = 0.554$). Moreover, no differences were determined performing StCG or SCG concerning overall readmissions ($p = 0.580$). Suggesting that performing routinely or selective cystography after RARP does not add any value to predicting eventful postoperative courses in the later. Moreover, performing it in selective cases may prevent immediate but not consecutive complications due to VUAL, as men in SCG showed more secondary VUAL complications than men in NCG ($p = 0.049$). This argument was confirmed by our findings on ARAEs associated with pathological cystograms: 6.4% of patients experienced ARAEs (13 AUR, 17 UTIs; 3 UUTO). Yet, only 12/33 of these men had concomitant VUAL on cystography, showing that cystography alone cannot reliably predict adverse outcomes in the future. These results corroborate with previous findings by Guru.¹³ In contrast, omitting routine cystography potentially prevents unnecessary radiation exposure, reduces working time, and spares clinical resources. Besides, waiving cystography may decrease the total number of catheter days.

Therefore, the question remains who should receive a cystogram at all. In multivariate analysis we could determine preoperative parameters like elevated PSA, increased prostate volume and obesity, which are predictive for an increased likelihood of overall VUAL after RARP. Suggesting that waiving cystography should be reconsidered in those cases, especially for physicians in their RARP learning curve.

Besides the retrospective nature of our study, other limitations must be taken into account: First, we found the console time shortened by 30 minutes in NCG, indicating a learning curve of the surgeons, despite their experience of >500 RARP at baseline, which could potentially influence also postoperative complications and readmissions.²²

Second, we did not include functional outcome measures because of a lack of follow-up data, which is partly explained by the national health care system in which follow-up is not conducted by tertiary referral centers. Therefore, although we performed propensity score matching to exclude between-group differences in perioperative oncologic and functional variables with potential influence on postoperative complications and readmission, we could not do so for functional parameters after surgery. Accordingly, the impact of early incontinence or possible postoperative obstructive micturition symptoms on complication and readmission rates cannot be quantified by this study.

Third, surgical outcomes are dependent on surgeons' and centers' volume and experience. This study was solely based on hospitals with high sample size and expert surgeons. The evidence base of our current results might therefore be narrowed, as the event rates conducted for complications and readmissions may not be comparable to others due to the widespread use of RARP in many countries. Furthermore, among patients undergoing RARP, differences in outcomes are related to the context in which care is delivered and patient complexity. Our data collection showed a high proportion of intermediate (52.1%) and high risk (30.5%) classified patients as well as a high rate of locally advanced

tumors (44%). Still, we found that both suprapubic, as well as transurethral catheters, could safely be removed on POD 3–5 without previous cystography with no major negative clinical implications. Last, complications and readmissions have a tremendous effect on patients' well-being and the health system in general. However, an assessment of quality of life and cost-effectiveness of waiving cystography was outside the scope of this study.

The postoperative overall and VUAL-associated complications and readmissions after RARP are low. 94% of men can expect an uneventful course after being discharged regardless of urinary diversion or tumor stage. Routine cystogram does not increase patients' safety or forecast adverse events. In skilled hands, it can be omitted to reduce patients' postoperative discomfort, while saving resources. However, the selective cystogram at the surgeon's request still plays a role in monitoring patients with an elevated risk profile.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Philipp Krausewitz, Mahmoud Farzat, Jörg Ellinger, and Manuel Ritter contributed to conceptualization. Philipp Krausewitz, Mahmoud Farzat did data curation. Philipp Krausewitz, and Mahmoud Farzat did formal analysis. PK and Mahmoud Farzat contributed to methodology. Philipp Krausewitz, Jörg Ellinger, and Manuel Ritter contributed to project administration. Philipp Krausewitz, and MF contributed to visualization. Philipp Krausewitz, Mahmoud Farzat, Jörg Ellinger, and Manuel Ritter wrote – original draft. Philipp Krausewitz, Mahmoud Farzat, Jörg Ellinger, and Manuel Ritter wrote – review & editing. All authors read and approved the final manuscript. All authors gave informed consent for the publication of this study.

ACKNOWLEDGMENT

None. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. No funding was received for conducting this study.

APPROVAL OF THE RESEARCH PROTOCOL BY AN INSTITUTIONAL REVIEWER BOARD

Approval was obtained from the Ethics Committee at the Medical Faculty of the Rheinische Friedrich-Wilhelms University, Bonn (vote no. 477/20). The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki.

INFORMED CONSENT

Not applicable.

REGISTRY AND THE REGISTRATION NO. OF THE STUDY/TRIAL

Not applicable.

ANIMAL STUDIES

Not applicable.

REFERENCES

- Schiffmann J, Larcher A, Sun M, Tian Z, Berdugo J, Leva I, et al. Differences in patient characteristics among men choosing open or robot-assisted radical prostatectomy in contemporary practice - analysis of surveillance, epidemiology, and end results database. *Urol Int*. 2017;**98**(1):40–8.
- Lenart S, Berger I, Böhler J, Böhm R, Gutjahr G, Hartig N, et al. Ideal timing of indwelling catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy with a running barbed suture technique: a prospective analysis of 425 consecutive patients. *World J Urol*. 2020;**38**(9):2177–83.
- Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;**55**(5):1037–63.
- Moro FD, Beltrami P, Zattoni F. Can anastomotic urinary leakage in robotic prostatectomy be considered as a marker of surgical skill? *Cent European J Urol*. 2018;**71**(1):21–5.
- Lepor H, Nieder AM, Fraiman MC. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology*. 2001;**58**(3):425–9.
- Tyritzis SI, Katafigiotis I, Constantinides CA. All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy. *J Urol*. 2012;**188**(2):369–76.
- Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, De Groot R, Schatteman P, et al. Early catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy: surgical technique and outcomes for the Aalst technique (ECaRemA study). *Eur Urol*. 2016;**69**(5):917–23.
- Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2018;**36**(8):1247–53.
- Tiguert R, Rigaud J, Fradet Y. Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2004;**63**(3):513–7.
- Prasad SM, Large MC, Patel AR, Famakinwa O, Galocy RM, Karrison T, et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2014;**192**(1):89–95.
- Harke N, Godes M, Habibzadeh J, Urbanova K, Wagner C, Zecha H, et al. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. *World J Urol*. 2017;**35**(3):389–94.
- Galfano A, Secco S, Panarello D, Barbieri M, Di Trapani D, Petralia G, et al. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;**71**(4):381–5.
- Guru KA, Seereiter PJ, Sfakianos JP, Hutson AD, Mohler JL. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol*. 2007;**25**(6):465–7.
- McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh urology 11th edition review e-book*. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Xia L, Guzzo TJ, Mucksavage P, Lee DJ. Suprapubic versus urethral catheter for urinary drainage after robot-assisted radical prostatectomy. *Curr Urol Rep*. 2020;**21**(8):30.
- Jian Z, Feng S, Chen Y, Wei X, Luo D, Li H, et al. Suprapubic tube versus urethral catheter drainage after robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2018;**18**(1):1.
- Braschetti A, Proietti F, Cardi A, De Vico A, Iannello A, Pansadoro A, et al. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral Centre. *J Robot Surg*. 2018;**12**(3):467–73.
- Yadav R, Bansal S, Gupta NP. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. *Indian J Urol*. 2016;**32**(2):120–3.
- Nyarangi-Dix JN, Pahernik S, Bermejo JL, Prado L, Hohenfellner M. Significance of the intraoperative methylene blue test for postoperative evaluation of the vesicourethral anastomosis. *Adv Urol*. 2012;**2012**:702412.
- Ramsden AR, Chodak GW. Can leakage at the vesico-urethral anastomosis be predicted after radical retropubic prostatectomy? *BJU Int*. 2004;**93**(4):503–6.
- Afzal MZ, Tobert CM, Bulica E, Noyes SL, Lane BR. Modification of technique for suprapubic catheter placement after robot-assisted radical prostatectomy reduces catheter-associated complications. *Urology*. 2015;**86**(2):401–6.
- Hung AJ, Oh PJ, Chen J, Ghodoussipour S, Lane C, Jarc A, et al. Experts vs super-experts: differences in automated performance metrics and clinical outcomes for robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*. 2019;**123**(5):861–8.

3. Danksagung

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

Mein Dank gilt zunächst Herrn Univ.-Prof. Dr. Ritter, meinem Doktorvater, der mir das Thema überlassen hat und damit mir Zugang zur Thematik und zum wissenschaftlichen Arbeiten eröffnete.

Mein Dank geht an meinem Co-Autor Herr Dr. Krausewitz, für die mehrfache Durchsicht dieser Arbeit, seiner kritischen Betrachtungen, seiner differenzierten Anmerkungen sowie Diskussionen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner verstorbenen Mutter, für ihre ewige Unterstützung und Glaube an mich.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Vater und meiner Familie, die mich in meinen bisherigen Lebensweg bedingungslos unterstützen und mir auf meinem Weg alles in Ihrer Macht stehende ermöglichten.

In Dankbarkeit widme ich diese Arbeit meiner Mama.