

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. Felix K.H. Chun

**Der Einfluss eines vorbestehenden Diabetes Mellitus auf die
Frühkontinenz nach radikaler Prostatektomie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Alexander Philippi

aus München

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof Dr. Luis A. Kluth
Korreferent/in: Prof Dr. Henning Reis

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)	4
2	ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH)	6
3	ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)	8
3.1	HINTERGRUND	8
3.2	MATERIAL UND METHODEN	9
3.2.1	<i>Studienpopulation</i>	9
3.2.2	<i>Früh-Kontinenz Definition</i>	9
3.2.3	<i>Statistische Auswertung</i>	10
3.4	ERGEBNISSE.....	11
3.4.1	<i>Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation</i>	11
3.4.2	<i>Früh-Kontinenz</i>	11
3.4.3	<i>Logistische Regressionsmodelle</i>	11
3.4.4	<i>Sensitivitätsanalyse</i>	12
3.5	DISKUSSION.....	12
3.5.1	<i>Limitationen</i>	14
3.5.2	<i>Ausblick</i>	15
4	PUBLIKATION	17
5	DARSTELLUNG EIGENANTEIL DER PUBLIKATION	24
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	25
7	LITERATURVERZEICHNIS	26
8	DANKSAGUNG	31
9	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
10	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	32

1 Zusammenfassung (deutsch)

Die radikale Prostatektomie (RP) stellt neben der Radiatio der Prostata den Goldstandard der Lokalthherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms (PCa) dar (1). Neben der Erzielung einer postoperativen Tumorfreiheit (onkologisches Ergebnis), spielen die postoperativen, funktionellen Ergebnisse (z.B. Erektionsfähigkeit, Urin-Kontinenz) nach RP für die Patienten eine zentrale Rolle. Hierbei ist vor allem die (Wieder-) Erlangung der postoperativen Kontinenz hervorzuheben, da das Ausbleiben mit einem substantiellem Verlust der Lebensqualität einhergeht und eine deutliche Einschränkung im Alltag darstellt (2,3). Verschiedene Tumor- und Patientencharakteristika (pathologisches Tumorstadium, Body Mass Index [BMI], Alter, Prostatavolumen) wurden in vorangegangenen Publikationen als Faktoren identifiziert, die Einflüsse auf die Wiedererlangung der Kontinenz nach RP haben (4–7). Interessanterweise jedoch, wurde der Einfluss von Diabetes Mellitus auf die Kontinenz-Rate zum jetzigen Stand nur unzureichend und teils mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht (8). In Anbetracht der vorbekannten protrahierten Wundheilungsverläufe sowie Mikrozirkulationsstörungen und Neuropathie bei Diabetes mellitus Patienten, hat die jetzige Studie deshalb untersucht, ob das Vorliegen von Diabetes Mellitus einen Einfluss auf die postoperative Früh-Kontinenz bei PCa-Patienten hat, die eine RP erhalten haben (9–13).

Nach Vorliegen des Ethikkomitee-Beschluss erfolgte mit Hilfe der RP-Datenbank der Klinik für Urologie, Johann Wolfgang-Goethe-Universität die Patientenidentifizierung im Zeitraum von 2018 bis 2021. Hierbei wurden Patienten in die Studienkohorte eingeschlossen bei denen Informationen bezüglich der Früh-Kontinenz (30-90 Tage postoperativ) vorlagen. Kontinenz wurde definiert als die Verwendung von keiner bzw. einer Sicherheitsvorlage innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden. Neben Auswertung der Kontinenz-Raten hinsichtlich des Diabetes Mellitus Status, erfolgte die Zuhilfenahme von uni- und multivariablen logistische Regressionsanalysen um den Effekt von Diabetes Mellitus auf die Kontinenz zu untersuchen. Kovariablen beinhalteten das pathologische Tumorstadium, BMI, Alter, OP-Verfahren und Durchführung einer Nerv-Erhaltung.

Innerhalb der Studienkohorte (n=142) lag eine Diabetes Mellitus Erkrankung bei 15 Patienten (11%) vor. Mit Ausnahme eines höheren BMI (Median: 28.6 vs 26.5 m²/kg; p=0.005) bei Diabetes Mellitus Patienten, bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Patienten und Tumorcharakteristika zwischen den beiden Gruppen (p>0.05). Die Früh-Kontinenz Rate war bei Diabetes Mellitus Patienten geringer im Vergleich zu der restlichen Studienkohorte (33 vs 63%; p=0.03). Dieser Unterschied spiegelte sich ebenfalls in der univariablen logistischen Regressionsanalyse wider, in der Diabetes Mellitus einen signifikanten Einfluss auf die Früh-Kontinenz aufwies (Odds Ratio [OR]: 0.29, 95%-KI [95%-Konfidenz Intervall]: 0.09-0.99; p=0.03). Der signifikante Einfluss von Diabetes Mellitus blieb ebenfalls in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse fortbestehen, nachdem weitere Kovariablen berücksichtigt wurden (OR: 0.26; 95%-KI: 0.07-0.86; p=0.03). Unter Berücksichtigung der Limitationen der vorliegenden Studie (retrospektives Studiendesign, limitierte Fallzahl) lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass das Vorliegen einer Diabetes Mellitus Erkrankung einen negativen Einfluss auf die Wiedererlangung der Kontinenz zu einem frühen Zeitpunkt nach RP hat. Die vorliegenden Ergebnisse haben für den klinischen Alltag wichtige Implikationen. Im Rahmen der Aufklärung vor RP kann der Patient bezüglich seines individuellen Risikos einer verlängerten postoperativen Inkontinenz entsprechend aufgeklärt werden, um somit die Erwartungshaltung des Patienten realitätsgetreu zu adressieren. Betrachtet man den postoperativen Verlauf, legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass Diabetes mellitus Patienten aufgrund Ihrer geringeren Früh-Kontinenz Rate von einer intensivierten Beckenboden-Training zur Wiedererlangung der Kontinenz besonders profitieren könnten.

Auf der Grundlage dieser Studie sollten multizentrische Studien mit einer umfangreicheren Kohortengröße erfolgen und den Einfluss von Diabetes Mellitus nicht nur auf die Früh-Kontinenz, sondern ebenfalls auf die langfristige Kontinenz (>12 Monate) zu untersuchen.

2 Zusammenfassung (englisch)

To date, radical prostatectomy (RP) represents – next to radiotherapy - the gold standard treatment for localized prostate cancer (PCa) (1). Besides leaving the patient free of prostate/tumor tissue (oncological outcomes), preservation of functional outcomes (e.g. erectile function, urinary continence) are of utmost importance for PCa patients. In this context, the (re-)achievement of postoperative urinary continence should be emphasized, as the absence of continence has been shown to be associated with a substantial loss of quality of life and represented a significant restriction in everyday life (2,3). In the past, extensive research has been conducted to identify tumor and patient characteristics, which are associated with postoperative urinary continence (pathological T-stage, Body Mass Index [BMI], age, prostate volume) (4–7). Surprisingly however, studies investigating the effect of concomitant diabetes mellitus on urinary continence following RP are scarce and controversial (8). In view of the well-known protracted wound healing process, microcirculatory disturbances and neuropathy in patients with diabetes mellitus, the present study therefore investigated whether the presence of diabetes mellitus has an influence on postoperative short-term urinary continence in PCa patients who have received RP (9–13). After the decision of the Ethics Committee, the RP-database of the Department of Urology, Johann Wolfgang-Goethe-University was queried to identify eligible patients between 2018 and 2021. Patients with available information regarding short-term urinary continence (30-90d postoperatively) were included in the study cohort. Continence was defined as the use of no or one safety pad within a 24-hour period. In addition to evaluating short-term urinary continence rates with respect to diabetes mellitus status, univariable and multivariable logistic regression analyses were used to examine the effect of diabetes mellitus on short-term urinary continence. Covariates consisted of pathological T-stage, BMI, age, surgical procedure and nerve preservation. Within the study cohort (n=142), diabetes mellitus was present in 15 patients (11%). Except for a higher BMI (Median: 28.6 vs 26.5 m²/kg; p=0.005) in diabetes mellitus patients, there were no additional significant differences in patient and tumor characteristics between the two groups (all p>0.05). The short-term urinary continence rate was lower in diabetes mellitus patients compared to the rest of

the study cohort (33 vs 63%; $p=0.03$). This trend reflected in the univariable logistic regression analyses, in which diabetes mellitus showed a significant influence on short-term urinary continence (Odds ratio [OR]: 0.29, 95% CI [95% confidence interval]: 0.09-0.99; $p=0.03$). The significant influence of diabetes mellitus also persisted in the multivariable logistic regression analyses (OR: 0.26; 95%-CI: 0.07-0.86; $p=0.03$) after additional adjusting for covariates. Considering the limitations of the present study (retrospective study design, sample size) the results suggest that the presence of diabetes mellitus has a negative influence on the recovery of short-term urinary continence after RP.

The present results have important implications for clinical practice. In the process of decision-making regarding treatment modality (RP vs radiotherapy), the patient can be informed about his or her individual risk of prolonged postoperative incontinence in order to address the patient's expectations realistically if diabetes mellitus is present. Looking at the postoperative course, the results suggest that diabetes mellitus patients could particularly benefit from pelvic floor training postoperatively and an intensified training may especially be beneficial among diabetes mellitus patient to regain continence with regards to their lower short-term urinary continence recovery rates.

On the basis of this study, multicenter studies with a larger cohort size should be conducted to investigate the impact of diabetes mellitus not only on short-term but also on long-term continence (>12 months) to elucidate the effect of diabetes mellitus on the overall urinary continence recovery process following RP.

3 Übergreifende Zusammenfassung (deutsch)

3.1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern mit geschätzten 1.4 Millionen Diagnosen weltweit im Jahr 2020 (1,14). Neben der Bestrahlung der Prostata stellt die radikale Prostatektomie (RP) den Goldstandard der Therapie des lokalisierten sowie lokal fortgeschrittenem PCa dar (1).

Neben dem obersten Ziel der chirurgischen Entfernung der gesamten Tumormasse mitsamt der Prostata und Anhangsgebilde (Samenbläschen, Samenleiter), spielen die funktionellen postoperativen Ergebnisse eine entscheidende Rolle für den ‚subjektiven Erfolg‘ einer Operation aus Patientensicht. Hierbei steht vor allem die Angst vor einer postoperativen Urin-Inkontinenz aus Patientensicht im Vordergrund, da das Vorliegen einer Inkontinenz mit einem substantiellem Verlust der Lebensqualität einhergeht und eine deutliche Einschränkung im Alltag darstellt (2,3). Pan et al. konnte, basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven Auswertung von RP-Patienten, aufzeigen, dass ein erhöhter (postoperativer) Urinverlust einen negativen Einflussfaktor auf das physische Aktivitätslevel, Teilhaben am sozialen Leben und die emotionale Gesundheit darstellt (15). Übereinstimmend mit den Ergebnisse von Pan et al., konnte Ilie et al. an einer kanadischen RP-Patientenkohorte des Weiteren aufzeigen, dass das Vorliegen einer moderaten bis starken ausgeprägten Inkontinenz mit einer signifikant-erhöhten Wahrscheinlichkeit einer psychischen Störung (Odds Ratio [OR]: 4.79) einhergeht (16).

Sowohl Prostata- (pathologisches T-Stadium, Prostatavolumen, Länge des urethralen Schließmuskel) als auch Patienten-spezifische Charakteristika (Body Mass Index [BMI], Alter) wurden in vorangegangenen Publikationen als Faktoren angeführt, die Einflüsse auf die postoperative Kontinenz nach RP haben (4–7,17,18). Interessanterweise jedoch, wurde der Einfluss von Diabetes Mellitus auf die Kontinenz-Rate nur unzureichend und teils mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht (8). In einer systematischen Übersichtsarbeit, die sich auf sieben Studien zwischen 2006 und 2019 bezog, kam Huang et al. zu dem

Ergebnis, dass das Vorliegen von Diabetes mellitus nur 12 Monate nach RP mit einem negativen Einfluss auf die Wiedererlangung der Harnkontinenz verbunden ist (8,19–25). Es ist zu beachten, dass fünf dieser Studien sich auf Patienten bezogen, die sich vor 2014 einer RP unterzogen. Folglich sind diese Ergebnisse möglicherweise nicht auf aktuellere Studienkohorten übertragbar, da sich die chirurgischen Techniken in der Zwischenzeit erheblich weiterentwickelt haben (26–28). Des Weiteren waren die speziellen Daten hinsichtlich des Effekts von Diabetes mellitus auf die Früh-Kontinenz widersprüchlich (20,24,25,29). In Anbetracht der vorbekannten protrahierten Wundheilungsverläufe sowie Mikrozirkulationsstörungen und Neuropathie bei Diabetes mellitus Patienten, wurde die Fragestellung in der vorliegenden Studie untersucht, ob das Vorliegen von Diabetes Mellitus einen negativen Einflussfaktor für die Erlangung der Früh-Kontinenz nach RP darstellt (9–13).

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Studienpopulation

Von 11/2018 bis 02/2021 wurden 565 Patienten, die eine RP erhalten haben, retrospektiv aus unserer institutionellen Datenbank identifiziert. Bei 142 Patienten (25,1%) lagen die Daten zur Früh-Kontinenz (30-90 Tage nach der Operation) vor. Die RP wurde routinemäßig mit Erhalt der maximalen funktioneller Länge des Harnröhrenschließmuskels (FFLU) und Erhaltung des neurovaskulären Bündels (NVBP) mit intraoperativer Schnellschnitttechnik (IFT) durchgeführt (27,30).

3.2.2 Früh-Kontinenz Definition

Früh-Kontinenz wurde definiert als die Verwendung von keiner oder maximal einer Sicherheitsvorlage innerhalb von 24 Stunden, während eine höhere Anzahl von Vorlagen als inkontinent gewertet wurde. Genauer gesagt wurden die Daten über die tägliche Verwendung von Vorlagen durch die Auswertung der Anzahl der verwendeten Vorlage bewertet, die als '0 - eine Vorlage, '1-2', '3-5' bzw. '>5' Vorlagen gruppiert wurden. Die Daten zur Früh-Kontinenz wurden aus freiwilligen, standardisierten und validierten Fragebögen extrahiert (31,32).

3.2.3 Statistische Auswertung

Zu den deskriptiven Statistiken gehörten Häufigkeiten und Proportionen für kategoriale Variablen. Für kontinuierlich kodierte Variablen wurden Mediane und Interquartilsbereiche (IQR) angegeben. Der Chi-Quadrat-Test untersuchte die statistische Signifikanz der Unterschiede bei den Proportionen, während der Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Unterschiede bei den Medianen verwendet wurde.

Die statistische Auswertung bestanden aus drei Schritten. Zunächst wurden die Patienten- und Tumormerkmale nach dem Diabetes Mellitus Status stratifiziert, dargestellt. Zweitens wurden die Raten der Früh-Kontinenz in der Gesamtkohorte berechnet und im Anschluss anhand des Diabetes Mellitus Status stratifiziert. Drittens wurde in univariablen und multivariablen logistischen Regressionsmodellen der Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und Früh-Kontinenz (0-1 vs. ≤ 1 Vorlagen/24 Stunden) untersucht. Kovariablen bestanden aus dem pathologischen T-Stadium (pT2 vs. pT3/4), BMI (fortlaufend kodiert), Alter (fortlaufend kodiert), Prostatavolumen (fortlaufend kodiert), chirurgischer Ansatz (offene RP vs. Roboter-assistierte RP) und Nerv-schonender Ansatz (nein vs. ja). Im Anschluss wurden univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle mit Alter (≤ 60 vs 61-69 vs ≥ 70 Jahre), BMI (< 25 vs 25-30 vs ≥ 30 kg/m²) und Prostatavolumen (≤ 40 vs > 40 ml) als kategoriale Variablen wiederholt.

Um auf eine mögliche zugrundeliegende Stichprobenverzerrung (*selection bias*) zu testen, erfolgten Sensitivitätsanalysen zwischen der Studienkohorte und Patienten mit fehlenden Daten zur Früh-Kontinenz. Für alle statistischen Analysen wurde *R software environment for statistical computing and graphics (version 3.4.3)* verwendet (33). Alle Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 142 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, von denen 15 Patienten (11%) zum Zeitpunkt der RP eine Diabetes Mellitus Erkrankung aufwiesen. Die Mehrheit der Patienten unterzog sich einer Roboter-assistierten RP (77% in der Gesamtkohorte). Patienten mit Diabetes Mellitus hatten signifikant höhere BMI-Werte (Median: 28.6, IQR: 27.7-31.0 vs. 26.5 IQR: 24.5-29.0; $p=0.005$). Abgesehen vom BMI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Patienten- und Tumormerkmalen zwischen Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus festgestellt (Tabelle 1). Die Mehrheit der Diabetes Mellitus Patienten hatte einen Typ II Diabetes Mellitus (87%). Biguanid/Gliptin-Kombinationen (38%), Biguanid-Monotherapie (30%) sowie Insulintherapie (15%) waren die häufigsten Behandlungsschemata.

3.4.2 Früh-Kontinenz

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Früh-Kontinenz betrug 69 (IQR: 61-77) bzw. 59 (IQR: 43-74) Tage bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes Mellitus ($p=0.07$). Die Früh-Kontinenz Rate der gesamten Studienpopulation betrug 60%. Diabetes Mellitus Patient wiesen statistisch signifikant niedrigere Früh-Kontinenz Raten auf als Patienten ohne Diabetes Mellitus (33 vs. 63%, $p=0.03$). Die Raten der Verwendung von 1-2, 3-5, >5 Vorlagen betragen 40%, 27%, 0% und 19%, 16%, 2.4% bei Patienten mit Diabetes Mellitus und Patienten ohne Diabetes Mellitus ($p=0.09$).

3.4.3 Logistische Regressionsmodelle

In der univariablen, logistischen Regressionsanalyse war Diabetes Mellitus ein statistisch signifikanter Faktor, der die Früh-Kontinenz beeinflusste mit einer Odds Ratio von 0.29 (95%-Konfidenz Intervall [95%-KI]: 0.09-0.88; $p=0.03$). Nach Berücksichtigung der Kovariablen, blieb Diabetes Mellitus in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse ein statistisch signifikanter Faktor (OR: 0.26, 95%-KI: 0.07-0.86; $p=0.03$). Darüber hinaus war in univariablen und

multivariablen logistischen Regressionsmodellen Organ-überschreitendes Tumorwachstum (pT3/pT4) ein statistisch signifikanter Faktor, der die Früh-Kontinenz beeinflusste (multivariable OR: 0.43; 95%-KI: 0.19-0.94; $p=0.04$). Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen Regressionen blieben qualitativ unverändert, nachdem die Analysen mit Alter, BMI und Prostatavolumen als kategoriale Variablen wiederholt wurden. Alle anderen Variablen hatten in multivariaten Analysen einen unbedeutenden Einfluss auf die frühe Früh-Kontinenz.

3.4.4 Sensitivitätsanalyse

Um eine mögliche Stichprobenverzerrung aufgrund von Unterschieden in den Tumor- und Patientenmerkmalen zwischen der Studienkohorte ($n=142$) und Patienten mit fehlenden Daten bezüglich der Früh-Kontinenz im Studienzeitraum ($n=423$) zu untersuchen, erfolgte der Vergleich beider Kohorten hinsichtlich der Tumor- und Patientenmerkmale. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktuellen Studienkohorte und der Gesamtkohorte festgestellt (alle $p \geq 0.1$).

3.5 Diskussion

Der Diabetes Mellitus ist eine der häufigsten Erkrankungen in der älteren Bevölkerung und die Prävalenz von Diabetes Mellitus Typ 2 hat in den letzten Jahrzehnten in den meisten Industrieländern aufgrund von Änderungen des Lebensstils rasch zugenommen (34). Sowohl die diabetische Mikroangiopathie als auch die diabetische Neuropathie sind bekannte Folgen von Diabetes Mellitus, die mit einem verlängerten, restriktiven Wundheilungsprozess einhergehen (9–13). Hinsichtlich dieser Erkenntnisse haben wir die Auswirkung von Diabetes Mellitus auf die Früh-Kontinenz einer gegenwärtigen Studienkohorte untersucht, die von 2018 bis 2021 in der Klinik für Urologie der Johann Wolfgang-Goethe-Universität eine RP erhalten haben.

Diabetes Mellitus Patienten wiesen eine geringere Früh-Kontinenz Rate auf als Patienten ohne Diabetes Mellitus. Mit einer Kontinenz-Rate von nur 33% waren zwei von drei Diabetes Mellitus-Patienten 30-90 Tage postoperativ, inkontinent. Bei Patienten ohne Diabetes Mellitus hingegen war die Mehrheit der Patienten (63%) bei der kurzfristigen Nachuntersuchung kontinent ($p=0.03$). Eine chirurgische Behandlung ist unabhängig von Art und Umfang des Eingriffs unweigerlich mit einer iatrogenen Schädigung des umliegenden Gewebes im Operationsgebiet verbunden. Bei PCa-Patienten, die sich einer RP unterziehen, hängt die postoperative Harnkontinenz in erster Linie von einem wiederhergestellten Schließmuskelsystem ab, welches während der RP einer Belastung und Gewebeschädigung ausgesetzt ist (20,29,35). Da Diabetes Mellitus mit Stoffwechselfvorgängen assoziiert ist, die die Gewebereparatur und den Heilungsprozess verlangsamen (z. B. mikrovaskuläre Durchblutungsstörungen oder Neuropathie), ist es sehr wahrscheinlich, dass Unterschiede in den Früh-Kontinenz auf einen verzögerten Erholungs- und Heilungsprozess bei Diabetes Mellitus Patienten zurückzuführen sind (36). Darüber hinaus ist es plausibel, dass das Schließmuskelsystem von Diabetes Mellitus Patienten bereits präoperativ Mikrozirkulationsstörungen und einer diabetischen Neuropathie ausgesetzt ist, was ebenfalls zu niedrigeren Früh-Kontinenz Raten führen könnte. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen berichteten Teber et al. über vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Früh-Kontinenz. Die Kontinenz Raten von Diabetes Mellitus Patienten, die sich einer RP unterzogen, waren im Vergleich zu Patienten ohne begleitende Diabetes Mellitus signifikant niedriger (43,7% gegenüber 57,8%; $p=0.03$) (20). Einschränkungen zwischen der Studie von Teber et al. und der aktuellen Studie ergeben sich aus der historischen Studienkohorte (1999-2008) von Teber et al. (20).

Desweiteren war Diabetes Mellitus im univariablen logistischen Regressionsmodell mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für die Früh-Kontinenz in der aktuellen Studienpopulation verbunden. Die Interpretation dieser Ergebnisse ohne Berücksichtigung anderer potenzieller Einflussfaktoren würde zu einer voreiligen Schlussfolgerung führen, die die Wirkung von Diabetes Mellitus auf die Früh-Kontinenz womöglich überschätzen würde. Um den Effekt

von Diabetes Mellitus auf die Früh-Kontinenz spezifisch zu untersuchen, stützten wir uns daher zusätzlich auf multivariable logistische Regressionsmodelle, um die potenzielle Verzerrung durch Kovariablen auszugleichen. Hierbei blieb der signifikante Prädiktorstatus von Diabetes Mellitus qualitativ und quantitativ unverändert, nachdem wir für andere potenzielle Variablen adjustiert hatten. Da Diabetes Mellitus auch nach Adjustierung für andere Kovariablen statistisch signifikant blieb, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Vorliegen einer Diabetes Mellitus Erkrankung mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit auf Wiedererlangung der Früh-Kontinenz nach RP verbunden ist. Im Gegensatz zu den aktuellen Ergebnissen erreichte Diabetes Mellitus in einer Studie von Mao et al. keine statistische Signifikanz, die das Ausmaß der präoperativen Risikofaktoren auf die Kontinenz bei PCa-Patienten nach RP untersuchte (22). Da die nervenschonende Durchführung ein primäres Ausschlusskriterium im Studiendesign von Mao et al. war, können die Ergebnisse nicht direkt mit der aktuellen Studie verglichen werden, da die überwiegende Mehrheit der Patienten in der aktuellen Studie nervenschonend behandelt wurde (93%) und ein Nervenschonendes operatives Vorgehen seiner selbst Auswirkungen auf die Kontinenz haben kann (22,30). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mao et al., jedoch in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen, berichteten sowohl Cakmak et al. als auch Teber et al. über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und (Früh-) Kontinenz nach RP (20,22,24).

3.5.1 Limitationen

Obwohl die vorliegenden Ergebnisse einen wesentlichen Beitrag hinsichtlich des Stellenwertes von Diabetes Mellitus auf die Wiedererlangung der Kontinenz nach RP darstellen, ist die aktuell Studie nicht frei von Limitationen und diese sollten dementsprechend bei der Deutung und Interpretation der Ergebnisse bedacht werden. Die vorliegende Arbeit beruht auf einem retrospektiven Studiendesign und einer limitierten Fallzahl. Idealerweise sollten die Ergebnisse innerhalb eines prospektiv-angelegten Studiendesigns mit einer höheren Fallzahl überprüft werden. Zweitens, liegen keine Informationen über das Ausmaß der Durchführung des postoperativen Beckenbodentrainings vor, sodass für

Unterschiede in Intensität oder Dauer der postoperativen Rehabilitation nicht adjustiert werden konnte. Allerdings wurden alle Patienten nachdrücklich im Rahmen des stationären Aufenthalts aufgefordert, ein professionelles Beckenbodentraining in Anspruch zu nehmen, und wurden frühzeitig hinsichtlich Beckenbodentraining unterwiesen. Drittens, konnte der Einfluss von Diabetes Mellitus auf die langfristige Kontinenz anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht untersucht werden. Hierbei wären jedoch nicht nur Nachbeobachtungszeitpunkte von 12 Monaten, sondern auch längere Zeitspannen (24 Monate) von großem Interesse. In der Vergangenheit haben verschiedene Autoren über eine bemerkenswerte Verbesserung der langfristigen Kontinenz Raten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten hinaus berichtet (7,37,38). Leider wurde die Rolle des Diabetes Mellitus auf die langfristigen Kontinenz in keiner dieser Studien untersucht (7,37,38). Schließlich sollten bei der Interpretation der aktuellen Studie alle Einschränkungen berücksichtigt werden, die mit Datenerhebungen verbunden sind, die auf freiwilligen Selbstauskünften beruhen, wie z. B. eine mögliche Selektionsverzerrung.

3.5.2 Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse tragen zu dem Verständnis der Rolle von Diabetes Mellitus als Risikofaktor für die postoperative Kontinenz nach RP bei. In Hinblick auf die Ergebnisse sollten Patienten mit Diabetes Mellitus bereits präoperativ über die verringerte Wahrscheinlichkeit einer Wiedererlangung der Früh-Kontinenz informiert werden um so den Patienten eine realistische Einschätzung des postoperativen Verlaufs widerzuspiegeln. Die Daten legen zudem nahe – auch wenn eine Bestätigung anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist – dass Diabetes Mellitus wohlmöglich von einer Intensivierung und ggfs. verlängerten Rehabilitationsmaßnahmen im Sinne von Beckenbodentraining profitieren könnten. Diesbezüglich wären Studien, die den Effekt von Diabetes Mellitus nicht nur auf die Früh-Kontinenz, sondern zusätzlich auch auf die langfristige Kontinenz untersuchen von Mehrwert für die wissenschaftliche Gemeinschaft.

Hierbei sollte, wenn möglich, der Einfluss der postoperativen Rehabilitation (Intensität, Dauer) evaluiert werden.

4 Publikation

162

CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF UROLOGY

ORIGINAL PAPER

FUNCTIONAL UROLOGY

Diabetes mellitus lowers the chance of short-term urinary continence recovery in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy

Alexander Philippi¹, Philipp Mandel¹, Jan L. Hohenhorst^{2,3}, Mike Wenzel¹, Clara Humke¹, Clarissa Wittler¹, Jens Köllermann⁴, Thomas Steuber³, Markus Graefen³, Derya Tilki^{3,5,6}, Pierre I. Karakiewicz², Felix Preisser¹, Andreas Becker¹, Luis A. Kluth¹, Felix K.H. Chun¹, Benedikt Hoeh^{1,2}

¹Department of Urology, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany

²Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, Division of Urology, University of Montréal Health Center, Montréal, Québec, Canada

³Martini-Klinik Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Germany

⁴Dr. Senckenberg Institute of Pathology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

⁵Department of Urology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁶Department of Urology, Koc University Hospital, Istanbul, Turkey

Citation: Diabetes mellitus lowers the chance of short-term urinary continence recovery in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. Philippi A, Mandel P, Hohenhorst JL, et al. Cent European J Urol. 2022; 75: 162-168.

Article history

Submitted: Nov. 25, 2021
Accepted: May 24, 2022
Published online: June 4, 2022

Corresponding author

Benedikt Hoeh
University Hospital Frankfurt
Department of Urology
7 Theodor-Stern-Kai
60590 Frankfurt am Main,
Germany
phone: +49 69 6301 83147
benedikt.hoeh@kgu.de

Introduction The aim of this article was to test the impact of diabetes mellitus (DM) on short-term urinary continence in patients undergoing radical prostatectomy (RP).

Material and methods We relied on an institutional tertiary-care database to identify patients who underwent RP between 11/2018 and 02/2021 with data available on short-term urinary continence status (30–90 days post-surgery). Continence was defined as the usage of no or one safety-pad within 24 hours. Univariable and multivariable logistic regression models tested the correlation between DM and short-term continence. Covariates consisted of pathological T-stage, body mass index, prostate volume, surgical approach and nerve-sparing.

Results Of 142 eligible patients, 15 (11%) patients exhibited concomitant DM. Patients diagnosed with DM exhibited lower continence rates at short-term follow-up compared to patients without DM (33 vs 63%, $p = 0.03$). In univariable and multivariable logistic regression models, DM was strongly associated with reduced chances of short-term urinary continence recovery (multivariable odds ratio [OR]: 0.26, 95%-CI: 0.07–0.86; $p = 0.03$). Furthermore, pathological T-stage (pT3/pT4) was additionally associated with reduced chance of urinary continence in logistic regression models (multivariable OR: 0.43, 95%-CI: 0.19–0.94; $p = 0.04$). Other covariables failed to reach statistical significance in multivariable logistic regression analyses predicting urinary continence.

Conclusions DM was associated with lower chances of short-term urinary continence recovery in a contemporary cohort of patients undergoing radical prostatectomy. Patients with DM should be preoperatively informed and intensified, postoperative pelvic floor training should be considered in this subgroup of RP patients.

Key Words: diabetes mellitus ↔ radical prostatectomy ↔ short-term urinary continence
↔ functional outcomes ↔ prostate cancer

INTRODUCTION

Urinary incontinence after radical prostatectomy (RP) remains a bothersome complication for pros-

tate cancer (PCa) patients and is frequently associated with a substantial loss of quality of life in affected patients [1–5]. In the past, extensive research has been conducted to identify preoperative factors

Cent European J Urol. 2022; 75: 162-168
doi: 10.5173/ceju.2022.0279.R1

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

which are likely to affect postoperative urinary continence, such as body mass index (BMI), age or prostate volume [6–10]. Surprisingly however, studies investigating the effect of concomitant diabetes mellitus (DM) on functional outcomes in PCa patients treated with RP are scarce. Huang et al. recently reported in a systematic review, relying on only seven eligible studies investigating the role of DM that concomitant DM was only associated with an adverse impact on the recovery of urinary continence at intermediate follow-up (defined as follow-up at 12 month) period [11–18]. It is of note that five of these seven studies relied on patients undergoing RP before 2014. Subsequently, these findings may not be transferable to more contemporary study cohorts, since surgical techniques have substantially evolved in the meantime [19–21]. Moreover, among the three studies specifically investigating the effect of DM on short-term urinary continence, results were inconclusive [13, 17, 18]. In regards to the known negative effects of DM on wound healing, as well as diabetic microcirculation disorder and neuropathy, we hypothesized that concomitant DM is associated with lower chances or short-term urinary continence recovery [22–26]. To address this uncertainty, we relied on a most contemporary cohort of PCa patients (2018 to 2021) treated with RP.

MATERIAL AND METHODS

Study population

From 11/2018 to 02/2021, 565 patients treated with RP were retrospectively identified from our prospective institutional database. Of those, 142 patients (25.1%) were subsequently identified with data available for short-term urinary continence status (30–90 days post-surgery). Indication for RP was histologically confirmed prostate cancer. All surgeons, who performed RP in the current cohort, were experienced surgeons trained in high-volume prostate cancer centers. RP was routinely performed with full functional-length urethral sphincter (FFLU) and neurovascular bundle preservation (NVBP) with intraoperative frozen section technique (IFT), as previously described [2, 20].

Outcome measurements

Short-term urinary continence was defined as the use of no or one safety-pad within 24 hours, whereas a higher number of pads was considered incontinent. More precisely, data regarding daily pad usage was assessed by evaluating the number of pads used, grouped as '0 – one safety', '1–2', '3–5' or '>5'

pads, respectively [27]. Data on urinary continence status was extracted of voluntary self-reported standardized, validated questionnaires, as previously described [1, 27].

Statistical analyses

Descriptive statistics included frequencies and proportions for categorical variables. Medians and interquartile ranges (IQR) were reported for continuously coded variables. The chi-square test examined the statistical significance of the differences in proportions while the Kruskal-Wallis test was used to examine differences in medians.

Statistical analyses consisted of three steps. First, patients and tumor characteristics were tabulated according to DM status. Second, rates of short-term urinary continence were calculated in the overall cohort. Subsequently, urinary continence rates were separately recalculated, after stratification to DM. Third, univariable and multivariable logistic regression models tested the relationship between DM and short-term urinary continence (0–1 vs ≤ 1 pads/24 hours). Covariates consisted of organ confined/non-organ confined stage (pT2 vs pT3/4), BMI (continuously coded), age (continuously coded), prostate volume (continuously coded), surgical approach (open RP vs robotic-assisted RP) and nerve-sparing approach (no vs yes). Moreover, univariable and multivariable logistic regression models were repeated with age (≤ 60 vs 61–69 vs ≥ 70 years), BMI (< 25 vs 25–30 vs ≥ 30 kg/m²) and prostate volume (≤ 40 vs > 40 ml) as categorical variables.

To test for a potential underlying selection bias, sensitivity analyses were performed between the current study cohort and patients with missing data regarding short-term urinary continence (11/2018 to 02/2021).

For all statistical analyses R software environment for statistical computing and graphics (version 3.4.3) was used [28]. All tests were two-sided with a level of significance set at $p < 0.05$.

RESULTS

Descriptive characteristics of the study population

In total, 142 patients were included in the current analysis (Table 1). Of those, 15 patients (11%) exhibited DM at time of RP. The majority of patients underwent robotic-assisted RP (77% in the overall cohort). Patients with DM exhibited statistically significant higher median BMI rates (28.6, IQR: 27.7–31.0 vs 26.5 IQR: 24.5–29.0; $p = 0.005$). Besides BMI, no statistically significant differences were recorded for patients and tumor characteristics be-

Table 1. Patient and clinicopathological characteristics of 142 patients treated with radical prostatectomy between 11/2018 and 02/2021 with data available for short-term continence (30–90 days post-surgery), stratified by diabetes mellitus status. All values are Median (IQR) or frequencies (%)

	Overall (n = 142)	No diabetes mellitus (n = 127)	Diabetes mellitus (n = 15)	P-value
Age in years, Median (IQR)	66 (60, 71)	65 (60, 70)	70 (62, 72)	0.3
Age grouped in years, n (%)				
≤60	37 (26%)	34 (27%)	3 (20%)	0.2
61–69	60 (42%)	56 (44%)	4 (27%)	
≥70	45 (32%)	37 (29%)	8 (53%)	
PSA in ng/ml, Median (IQR)	8 (6, 12)	8 (6, 12)	6 (6, 9)	0.2
Body mass index in kg/m ² , Median (IQR)	26.6 (24.6, 29.3)	26.5 (24.5, 29.0)	28.6 (27.7, 31.0)	0.005
Body mass index grouped in kg/m ² , n (%)				
≤25	42 (30%)	41 (32%)	1 (6.7%)	0.048
25–30	70 (49%)	62 (49%)	8 (53%)	
≥30	30 (21%)	24 (19%)	6 (40%)	
D'Amico risk classification, n (%)				
low	14 (10%)	12 (10%)	2 (13%)	0.5
intermediate	84 (60%)	77 (61%)	7 (47%)	
high	43 (30%)	37 (29%)	6 (40%)	
Operation time in min, Median (IQR)	216 (185, 253)	215 (184, 250)	238 (203, 260)	0.2
Prostate volume in ml, Median (IQR)	40 (31, 60)	40 (30, 58)	49 (36, 59)	0.4
Nerve-sparing approach, n (%)	132 (93%)	118 (93%)	14 (93%)	>0.9
Positive surgical margin, n (%)				
RO	95 (67%)	84 (66%)	11 (73%)	0.9
R1	43 (30%)	39 (31%)	4 (27%)	
RX	4 (2.8%)	4 (3.1%)	0 (0%)	
Surgical approach, n (%)				
robotic-assisted RP	110 (77%)	101 (80%)	9 (60%)	0.10
open RP	32 (23%)	26 (20%)	6 (40%)	
Gleason grade group, n (%)				
1	25 (18%)	23 (19%)	2 (14%)	0.9
2	66 (48%)	59 (48%)	7 (50%)	
3	27 (20%)	23 (19%)	4 (29%)	
4	5 (3.6%)	5 (4.1%)	0 (0%)	
5	14 (10%)	13 (11%)	1 (7.1%)	
n.a.	5 (3.6%)	4 (3.1%)	1 (7.1%)	
pT-stage combined, n (%)				
pT2	81 (57%)	71 (56%)	10 (67%)	0.4
pT3/T4	61 (43%)	56 (44%)	5 (33%)	
pN-stage, n (%)				
pN0	116 (82%)	104 (82%)	12 (80%)	0.3
pN1	10 (7.0%)	10 (7.9%)	0 (0%)	
pNx	16 (11%)	13 (10%)	3 (20%)	

PSA – prostate-specific antigen; RP – radical prostatectomy; IQR – interquartile range; RP – radical prostatectomy

tween patients with and without DM (Table 1). The majority of patients was diagnosed with DM type 2 (87%). Among those, biguanide/gliptin-combination (38%), monotherapy of biguanide (30%), as well as insulin therapy (15%) were the most frequent treatment schemes.

Short-term urinary continence outcomes

Median-follow up time for short-term urinary outcomes was 69 (IQR: 61–77) vs 59 (IQR: 43–74) days for patients with vs patients without DM, respectively ($p = 0.07$). Overall rate of short-term urinary continence was 60% (Table 2). Patients with concomitant DM exhibited statistically significant lower rates of urinary continence compared to patients without DM (63 vs 63%, $p = 0.03$). Rates of usage of 1–2, 3–5, >5 pads were 40%, 27%, 0% and 19%, 16%, 2.4% for patients with DM and patients without DM, respectively (Table 2; $p = 0.09$).

Univariable and multivariable logistic regression models

In univariable logistic regression models, DM was a statistically significant factor influencing short-term urinary continence and resulted in a univariable OR of 0.29 (95%-CI: 0.09–0.88; $p = 0.03$) (Table 3). After adjustment for other covariates, DM remained a statistically significant factor influencing short-term urinary continence in multivariable logistic regression models (OR: 0.26, 95%-CI: 0.07–0.86; $p = 0.03$). Moreover, in univariable and multivariable logistic regression models, presence of non-organ

Table 2. Short-term continence rates (30–90 days post-surgery) of 142 patients treated with radical prostatectomy between 11/2018 and 02/2021, stratified according to diabetes mellitus status. All values are median (IQR) or frequencies (%)

	Overall (n = 142)	No Diabetes mellitus (n = 127)	Diabetes mellitus (n = 15)	p-value
Follow-up time in days, Median (IQR)	60 (44, 76)	59 (43, 74)	69 (61, 77)	0.07
Short-term continence, n (%)				
No	57 (40%)	47 (37%)	10 (67%)	0.03
Yes	85 (60%)	80 (63%)	5 (33%)	
Numbers of pads/24h, n (%)				
0–1 (safety pad)	85 (60%)	80 (63%)	5 (33%)	0.09
1–2	30 (21%)	24 (19%)	6 (40%)	
3–5	24 (17%)	20 (16%)	4 (27%)	
>5	3 (2.1%)	3 (2.4%)	0 (0%)	

IQR – interquartile range

Table 3. Uni- and multivariable logistic regression models predicting short-term (30–90 days post-surgery) urinary continence in 142 patients treated with radical prostatectomy. Urinary continence was defined by usage of no or one safety pad within 24h

	Univariable				Multivariable			
	Odds ratio	95%-CI		P-value	Odds ratio	95%-CI		P-value
		2.5%	97.5%			2.5%	97.5%	
Diabetes mellitus								
No	Ref.				Ref.			
Yes	0.29	0.09	0.88	0.03	0.26	0.07	0.86	0.03
pT-stage combined								
pT2	Ref.				Ref.			
pT3/4	0.40	0.20	0.80	0.01	0.43	0.19	0.94	0.04
Body mass index in kg/m ²	0.98	0.89	1.08	0.73	1.03	0.93	1.15	0.56
Age in years	0.98	0.94	1.03	0.45	0.98	0.93	1.04	0.56
Prostate volume in ml	1.01	0.99	1.03	0.21	1.01	1.00	1.03	0.12
Surgical approach								
open RP	Ref.				Ref.			
robotic-assisted RP	2.77	1.25	6.33	0.01	2.35	0.92	6.18	0.08
Nerve-sparing approach								
No	Ref.				Ref.			
Yes	3.83	1.01	18.38	0.06	1.57	0.32	8.93	0.58

RP – radical prostatectomy; 95%-CI – 95%-confidence-interval

confined (defined as presence of pT3 or pT4 at final RP-specimen) was a statistically significant factor influencing short-term urinary continence (multivariable OR: 0.43; 95%-CI: 0.19–0.94; $p = 0.04$). Results of univariable and multivariable logistic regressions remained qualitatively unchanged, when analyses were repeated with age, BMI and prostate volume as categorical variables. All other variables had an insignificant influence on early urinary continence in multivariable analyses (Table 3).

Sample selection bias

Sensitivity analyses was performed for potential selection bias due to differences in tumor and patient characteristics between the study cohort ($n = 142$) and patients with missing data regarding early continence rates in the study period ($n = 423$). Here, no significant differences between the current study cohort and the entire cohort were recorded (all $p \geq 0.1$).

DISCUSSION

At present DM is one of the most frequent disease among elderly patients and prevalence of DM type 2 has rapidly increased in last decades in most industrialized countries due to lifestyle changes [29]. Both diabetic microangiopathy and diabetic neuropathy are known side-effects of DM, which are associated with prolonged, restrictive wound healing process [25, 26, 30]. As a consequence, we hypothesized that concomitant DM was associated with lower chances of short-term urinary continence recovery in PCa pa-

tients undergoing RP. We relied on a contemporary cohort of PCa patients (2018 to 2021) undergoing RP at a tertiary referral center and made some noteworthy findings.

First, patients diagnosed with DM exhibited lower rates of urinary continence in short-term follow-up compared to patients without DM. With a continence rate of only 33%, two out of three DM patients were incontinent in short-term follow-up. Conversely in the absence of DM, the majority of patients (63%) reported urinary continence at short-term follow-up ($p = 0.03$). Undergoing surgical treatment, irrespectively of the type and magnitude of the intervention, is inevitably associated with iatrogenic damage to the surrounding tissue in the operating field. In PCa patients undergoing RP, postsurgical urinary continence is predominantly dependent on an recovered sphincteric system, which is non-negotiable exposed to stress and tissue damage during RP [13, 31, 32]. Since DM is strongly associated with conditions that attenuate tissue repair and healing process, such as microvascular circulation disorder or neuropathy, it is very likely that differences in short-term urinary continence rates are attributable to a delayed recovery and healing process in DM patients [30]. Additionally, it is plausible that the sphincteric system of DM patients is already preoperative exposed to microcirculation disorders and to diabetic neuropathy, which furthermore might attribute to lower rates of urinary continence at short-term follow up. In line with our findings, Teber et al. reported similar findings in regards to short-term urinary continence. Urinary continence

rates of DM patients undergoing RP were significantly lower compared to patients without concomitant DM (43.7% vs 57.8%; $p = 0.03$) [13]. Differences and limitations between the study by Teber et al. and the current study occur due to the historical study cohort (1999–2008) of Teber et al. [13].

Second, in univariable logistic regression models, DM was strongly associated with lower chances of short-term urinary continence in the current study population. Interpretation of these findings without accounting for other potential influencing factors can result in a deterred conclusion, overestimating the effect of DM on short-term urinary continence. As a consequence, in order to specifically investigate the effect of DM on short-term urinary continence, we additionally relied on multivariable logistic regression models to adjust for this potential bias. Interestingly, the meaningful predictor status of DM remained qualitatively and quantitatively unchanged after adjustment for other potential variables. Since DM remained statistically significant even after adjustment for other covariables, results indicate that DM itself is associated with lower chances of urinary continence recovery at short-term follow-up [6]. Contrary to the current findings, DM failed to reach statistically significance status in a study reported by Mao et al., who investigated the magnitude of preoperative risk factors on urinary continence in PCa patients undergoing RP [15]. Since nerve-sparing performance was a primary exclusion criterion in the study design by Mao et al., results cannot be directly compared to the current study, since the vast majority of patients in the current study received nerve sparing (93%) [15]. In contrast to the findings by Mao et al., yet in agreement with our findings, Cakmak et al. as well as Teber et al. reported a statistically significant association of DM with urinary continence rates at different follow-up periods [13, 15, 17].

Third, even though not being the primary focus of the current study, extracapsular extension of the tumor (defined as pT3/pT4) was independently associated with lower chances of short-term urinary continence (Table 3). These findings are in line with previous reports and can be explained by the necessity of a more extensive broader resection due to the non-organ confined disease of the tumor.

Despite these noteworthy findings, the current study is not devoid of limitations. First, limitations inherent to the retrospective nature of the study and the limited sample size have to be addressed. Second, a potential bias regarding the extent of postsurgical pelvic-floor training cannot be ruled out. However, all patients were strongly encouraged to seek professional pelvic-floor training and were already instructed during their in-patient stay. Third, differences

in experience among the surgeons might have been present [33]. However, it is of note that all surgeons underwent training in high-volume prostate cancer centers and procedures were performed according to a standardized protocol. Fourth, the current effect of DM on urinary continence may differ from the one on long-term continence rates. Here, not only follow-up timepoints of 12 months but also extended time spans (24 months) would be of great interest. Previously, different authors have reported remarkable improvement in long-term continence rates beyond 12 months of follow-up [5, 10, 34]. Unfortunately, despite the very important findings of those studies, none of the studies investigated the role of DM on long-term continence outcomes. Fourth, time span between DM diagnosis and RP is not available in the current study. As a consequence, no further comments can be made in regard to a time depending effect of DM and short-term urinary continence status. Besides the very important primary endpoint of urinary continence, upcoming studies should investigate the role of DM on other, equally important functional outcomes, which may contribute to the overall quality of life in RP treated patients [5]. Finally, all limitations that are inherently linked to data derived from voluntary, self-questionnaire reporting, such as potential selection bias, should be taken into consideration while interpreting the current study.

CONCLUSIONS

DM was associated with lower chances of short-term urinary continence recovery in a contemporary cohort of patients undergoing radical prostatectomy. Patients with DM should be preoperatively informed and can help with patient counseling by offering a more personalized and more accurate prediction of expected, postsurgical results.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

ETHICS CONSENT STATEMENT

The study was approved by the institutional review boards of the University Cancer Centre Frankfurt and the Ethical Committee at the University Hospital Frankfurt. All patients included in our study signed a written informed consent.

ACKNOWLEDGMENTS

B.H. was awarded a scholarship by the STIFTUNG GHERSCH.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander Philippi: conceptualization; data acquisition, formal analysis; original draft preparation

Philipp Mandel: conceptualization; formal analysis; supervision
 Mike Wenzel: data acquisition; formal analysis and investigation
 Clara Humke: conceptualization; data acquisition
 Felix Preisser: conceptualization; data acquisition
 Clarissa Wittler: conceptualization; data acquisition
 Jan L. Hohenhorst: writing and editing
 Jens Köllermann: data acquisition
 Thomas Steuber: conceptualization
 Markus Graefen: writing – reviewing and editing

Derya Tilki: conceptualization; writing – reviewing and editing
 Pierre I. Karakiewicz: conceptualization; writing – reviewing and editing
 Andreas Becker: conceptualization; writing – reviewing and editing
 Luis A. Kluth: conceptualization; original draft preparation
 Felix K.H. Chun: conceptualization; writing – reviewing and editing; supervision
 Benedikt Hoeh: conceptualization; formal analysis; supervision; formal analysis

References

- Pompe RS, Tian Z, Preisser F, et al. Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *Eur Urol Focus*. 2017; 3: 615-620.
- Theissen L, Preisser F, Wenzel M, et al. Very Early Continence After Radical Prostatectomy and Its Influencing Factors. *Front Surg*. 2019; 6: 60.
- Whiting PF, Moore THM, Jameson CM, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU Int*. 2016; 118: 193-204.
- Borges RC, Tobias-Machado M, Gabriotti EN, Dos Santos Figueiredo FW, Bezerra CA, Glina S. Post-radical prostatectomy urinary incontinence: is there any discrepancy between medical reports and patients' perceptions? *BMC Urol*. 2019; 19: 32.
- Aning JJ, MacKenzie KR, Fabricius M, et al. Detailed analysis of patient-reported lower urinary tract symptoms and effect on quality of life after robotic radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2018; 36: 364.e15-364.e22.
- Mandel P, Kretschmer A, Chandrasekar T, et al. The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014; 32: 297-302.
- Haese A, Knipper S, Isbarn H, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int*. 2019; 123: 1031-1040.
- Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015; 33: 203.e11-18.
- Wenzel M, Preisser F, Mueller M, et al. Effect of prostatic apex shape (Lee types) and urethral sphincter length in preoperative MRI on very early continence rates after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53: 1297-1303.
- Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Functional outcomes of clinically high-risk prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017; 20: 395-400.
- Huang J, Wang Y, An Y, Liao Y, Qiu M. Impact of Diabetes Mellitus on Urinary Continence Recovery after Radical Prostatectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J*. 2020; 18: 136-143.
- Wille S, Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R, Engelmann U. Impact of comorbidities on post-prostatectomy incontinence. *Urol Int*. 2006; 76: 223-226.
- Teber D, Sofikerim M, Ates M, et al. Is type 2 diabetes mellitus a predictive factor for incontinence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair and multivariate analysis. *J Urol*. 2010; 183: 1087-1091.
- Nilsson AE, Schumacher MC, Johansson E, et al. Age at surgery, educational level and long-term urinary incontinence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011; 108: 1572-1577.
- Mao Q, Lin Y, Chen H, et al. Preoperative risk factors for early postoperative urinary continence recovery after non-nerve-sparing radical prostatectomy in Chinese patients: a single institute retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 14105-14109.
- Song L, Chen RC, Bensen JT, et al. Who makes the decision regarding the treatment of clinically localized prostate cancer—the patient or physician? Results from a population-based study. *Cancer*. 2013; 119: 421-428.
- Cakmak S, Canda AE, Ener K, Atmaca AF, Altinova S, Balbay MD. Does Type 2 Diabetes Mellitus Have an Impact on Postoperative Early, Mid-Term and Late-Term Urinary Continence After Robot-Assisted Radical Prostatectomy? *J Endourol*. 2019; 33: 201-206.
- Manfredi M, Checcucci E, Fiori C, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: focus on urinary continence recovery and related complications after 1000 procedures. *BJU Int*. 2019; 124: 477-486.
- Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016; 69: 584-589.
- Preisser F, Theissen L, Wild P, et al. Implementation of Intraoperative Frozen Section During Radical Prostatectomy: Short-term Results from a German Tertiary-care Center. *Eur Urol Focus*. 2021; 7: 95-101.
- Walz J, Epstein JI, Ganzer R, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*. 2016; 70: 301-311.
- Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23: 594-608.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2367-2375.

24. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)- New Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10835.
25. Nesterova AP, Klimov EA, Zharkova M, et al. Endocrine, nutritional, and metabolic diseases. In: *Disease Pathways* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2021 Oct 5], pp. 121-218. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012817086100004X>
26. Balasubramanian GV, Chockalingam N, Naemi R. The Role of Cutaneous Microcirculatory Responses in Tissue Injury, Inflammation and Repair at the Foot in Diabetes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9: 732753.
27. Hoeh B, Preisser F, Wenzel M, et al. Correlation of Urine Loss after Catheter Removal and Early Continence in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Curr Oncol.* 2021; 28: 4738-4747.
28. RCT. R: A language and environment for statistical computing. <https://www-project.org/2017>. 2017.
29. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157: 107843.
30. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg.* 2003; 30: 37-45.
31. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full Functional-Length Urethral Sphincter Preservation During Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2011; 60: 320-329.
32. Hoeh B, Wenzel M, Hohenhorst L, et al. Anatomical Fundamentals and Current Surgical Knowledge of Prostate Anatomy Related to Functional and Oncological Outcomes for Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Front Surg.* 2022; 8: 825183.
33. Nyberg M, Sjöberg DD, Carlsson SV, et al. Surgeon heterogeneity significantly affects functional and oncological outcomes after radical prostatectomy in the Swedish LAPPRO trial. *BJU Int.* 2021; 127: 361-368.
34. Traboulsi SL, Nguyen D-D, Zakaria AS, et al. Functional and perioperative outcomes in elderly men after robotic-assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol.* 2020; 38: 2791-2798. ■

5 Darstellung Eigenanteil der Publikation

Im Rahmen meines Dissertationsvorhaben am Zentrum der Chirurgie, Klinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. Felix K.H. Chun) habe ich einen wesentlichen Beitrag zur Publikation:

Diabetes mellitus lowers the chance of short-term urinary continence recovery in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy; Cent European J Urol. 2022;75(2):162-168. doi: 10.5173/ceju.2022.0279.R1. Epub 2022 Jun 4. PMID: PMC9326700)

geleistet. Dies umfasste einerseits in enger Rücksprache mit Herrn PD Dr. Kluth (Doktorvater) die Ausarbeitung der Fragestellung und Konzeptualisierung, sowie die Festlegung des Studiendesigns. Des Weiteren beinhaltete dies eine extendierte Literaturrecherche hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Kontinenz nach radikaler Prostatektomie mit zusätzlichem Fokus auf die bekannte Literatur bezüglich des Risikofaktors Diabetes Mellitus. Nach Überprüfung und Vorliegen einer positiven Bewilligung der Studie durch das lokale Ethikkomitee des Universitätsklinikum Frankfurt (Nummer: SUG-1-2018 [Amendment]), erfolgte unter Zuhilfenahme der prospektiv-geführten, teils vorbestehenden Datenbank die Identifizierung aller RP-Patienten, welche die Studien In- sowie Exklusionskriterien erfüllten. Nach Abschluss der Datengenerierung – mitsamt eigenständiger Aktualisierung der Datenbank - erfolgte neben der statistischen Auswertung auch die schriftliche Ausarbeitung des Manuskripts (1.Entwurf) durch mich, unter Supervision von Herrn Dr. Benedikt Höh. Der finale Einreichungs- sowie Revisionsprozess vor erfolgreicher Annahme zur Veröffentlichung wurde ebenfalls von mir mit betreut.

6 Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenz Interval
BMI	Body Mass Index
IQR	Interquartile Range
OR	Odds ratio
RP	Radikale Prostatektomie

7 Literaturverzeichnis

1. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> SO. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Sep 14]. Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_568
2. Whiting PF, Moore THM, Jameson CM, Davies P, Rowlands MA, Burke M, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU Int.* 2016 Aug;118(2):193–204.
3. Borges RC, Tobias-Machado M, Gabriotti EN, Dos Santos Figueiredo FW, Bezerra CA, Glina S. Post-radical prostatectomy urinary incontinence: is there any discrepancy between medical reports and patients' perceptions? *BMC Urol.* 2019 May 6;19(1):32.
4. Mandel P, Kretschmer A, Chandrasekar T, Nguyen HG, Buchner A, Stief CG, et al. The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2014 Apr;32(3):297–302.
5. Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2015 May;33(5):203.e11-203.e18.
6. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int.* 2019 Jun;123(6):1031–40.
7. Abdollah F, Dalela D, Sood A, Sammon J, Cho R, Nocera L, et al. Functional outcomes of clinically high-risk prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Dec;20(4):395–400.
8. Huang J, Wang Y, An Y, Liao Y, Qiu M. Impact of Diabetes Mellitus on

Urinary Continence Recovery after Radical Prostatectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J.* 2020 Jul 21;18(2):136–43.

9. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):594–608.

10. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2367–75.

11. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. *IJMS.* 2021 Oct 7;22(19):10835.

12. Nesterova AP, Klimov EA, Zharkova M, Sozin S, Sobolev V, Ivanikova NV, et al. Endocrine, nutritional, and metabolic diseases. In: *Disease Pathways* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2021 Oct 5]. p. 121–218. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012817086100004X>

13. Balasubramanian GV, Chockalingam N, Naemi R. The Role of Cutaneous Microcirculatory Responses in Tissue Injury, Inflammation and Repair at the Foot in Diabetes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Sep 14;9:732753.

14. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology.* 2020 Jan;77(1):38–52.

15. Pan LH, Lin MH, Pang ST, Wang J, Shih WM. Improvement of Urinary Incontinence, Life Impact, and Depression and Anxiety With Modified Pelvic Floor Muscle Training After Radical Prostatectomy. *Am J Mens Health.* 2019 May;13(3):155798831985161.

16. Ilie G, White J, Mason R, Rendon R, Bailly G, Lawen J, et al. Current Mental Distress Among Men With a History of Radical Prostatectomy and Related Adverse Correlates. *Am J Mens Health.* 2020 Sep;14(5):155798832095753.

17. Lardas M, Grivas N, Debray TPA, Zattoni F, Berridge C, Cumberbatch M, et al. Patient- and Tumour-related Prognostic Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus.* 2022 May;8(3):674–89.

18. Hoeh B, Wenzel M, Müller M, Wittler C, Schlenke E, Hohenhorst JL, et al. Urethral Sphincter Length but Not Prostatic Apex Shape in Preoperative MRI Is Associated with Mid-Term Continence Rates after Radical Prostatectomy. *Diagnostics*. 2022 Mar 13;12(3):701.
19. Wille S, Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R, Engelmann U. Impact of comorbidities on post-prostatectomy incontinence. *Urol Int*. 2006;76(3):223–6.
20. Teber D, Sofikerim M, Ates M, Gözen AS, Güven O, Sanli O, et al. Is type 2 diabetes mellitus a predictive factor for incontinence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair and multivariate analysis. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):1087–91.
21. Nilsson AE, Schumacher MC, Johansson E, Carlsson S, Stranne J, Nyberg T, et al. Age at surgery, educational level and long-term urinary incontinence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1572–7.
22. Mao Q, Lin Y, Chen H, Bai Y, Qin J, Zheng X, et al. Preoperative risk factors for early postoperative urinary continence recovery after non-nerve-sparing radical prostatectomy in Chinese patients: a single institute retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14105–9.
23. Song L, Chen RC, Bensen JT, Knafelz GJ, Nielsen ME, Farnan L, et al. Who makes the decision regarding the treatment of clinically localized prostate cancer—the patient or physician?: Results from a population-based study. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):421–8.
24. Cakmak S, Canda AE, Ener K, Atmaca AF, Altinova S, Balbay MD. Does Type 2 Diabetes Mellitus Have an Impact on Postoperative Early, Mid-Term and Late-Term Urinary Continence After Robot-Assisted Radical Prostatectomy? *J Endourol*. 2019 Mar;33(3):201–6.
25. Manfredi M, Checcucci E, Fiori C, Garrou D, Aimar R, Amparore D, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: focus on urinary continence recovery and related complications after 1000 procedures. *BJU Int*. 2019 Sep;124(3):477–86.
26. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, et al. Nerve-

sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2016 Apr;69(4):584–9.

27. Preisser F, Theissen L, Wild P, Bartelt K, Kluth L, Köllermann J, et al. Implementation of Intraoperative Frozen Section During Radical Prostatectomy: Short-term Results from a German Tertiary-care Center. *European Urology Focus*. 2019 Mar;S2405456919300823.

28. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *European Urology*. 2016 Aug;70(2):301–11.

29. Hoeh B, Wenzel M, Hohenhorst L, Köllermann J, Graefen M, Haese A, et al. Anatomical Fundamentals and Current Surgical Knowledge of Prostate Anatomy Related to Functional and Oncological Outcomes for Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Front Surg*. 2022 Feb 22;8:825183.

30. Hoeh B, Hohenhorst JL, Wenzel M, Humke C, Preisser F, Wittler C, et al. Full functional-length urethral sphincter- and neurovascular bundle preservation improves long-term continence rates after robotic-assisted radical prostatectomy. *J Robotic Surg [Internet]*. 2022 Apr 22 [cited 2022 Dec 11]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11701-022-01408-7>

31. Pompe RS, Tian Z, Preisser F, Tennstedt P, Beyer B, Michl U, et al. Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *European Urology Focus*. 2017 Dec;3(6):615–20.

32. Hoeh B, Preisser F, Wenzel M, Humke C, Wittler C, Hohenhorst JL, et al. Correlation of Urine Loss after Catheter Removal and Early Continence in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Current Oncology*. 2021 Dec;28(6):4738–47.

33. RCT. R: A language and environment for statistical computing. <https://www-projectorg2017>. 2017.

34. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.

Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019 Nov;157:107843.

35. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, et al. Full Functional-Length Urethral Sphincter Preservation During Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2011 Aug;60(2):320–9.

36. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003 Jan;30(1):37–45.

37. Traboulsi SL, Nguyen DD, Zakaria AS, Law KW, Shahine H, Meskawi M, et al. Functional and perioperative outcomes in elderly men after robotic-assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol*. 2020 Nov;38(11):2791–8.

38. Aning JJ, MacKenzie KR, Fabricius M, McColl E, Johnson MI, Tandogdu Z, et al. Detailed analysis of patient-reported lower urinary tract symptoms and effect on quality of life after robotic radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018 Aug;36(8):364.e15-364.e22.

8 Danksagung

Für die Möglichkeit mein Promotionsvorhaben im Fachbereich der Medizin der Johann Wolfgang Goethe zu verwirklichen, möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Stefan Zeuzem als Dekan des Fachbereichs Medizin, bedanken. Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. Felix K.H. Chun, der mir die Möglichkeit und das notwendige Vertrauen entgegengebracht hat, mich mein Dissertationsvorhaben in der Klinik für Urologie durchführen zu lassen.

Mein tiefer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. Luis A. Kluth für seine hervorragende, wissenschaftliche Betreuung. Herr PD Dr. Luis A. Kluth stand während meines gesamten Promotionsvorhaben mit Zeit und Rat zur Verfügung, war etwaigen Anliegen stets aufgeschlossen gegenüber und konnte mich mit dem richtigen Maß an entgegengebrachtem Verständnis und geforderter Disziplin motivieren, mein Promotionsvorhaben durchzuführen.

Zu guter Letzt danke ich den vielen Menschen, die mich in den letzten Jahren immer wieder motiviert haben und gleichzeitig auch unterstützt haben. Primär natürlich meiner Ehefrau.

9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Der Einfluss eines vorbestehenden Diabetes Mellitus auf die Frühkontinenz nach radikaler Prostatektomie

am Zentrum der Chirurgie, in der Klinik für Urologie, des Universitätsklinikums Frankfurts, unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Luis Kluth mit Unterstützung durch Dr. Benedikt Höh ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Philippi A, Mandel P, Hohenhorst JL, Wenzel M, Humke C, Wittler C, Köllermann J, Steuber T, Graefen M, Tilki D, Karakiewicz PI, Preisser F, Becker A, Kluth LA, Chun FKH, Hoeh B. Diabetes mellitus lowers the chance of short-term urinary continence recovery in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. Cent European J Urol. 2022;75(2):162-168. doi: 10.5173/ceju.2022.0279.R1. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35937658; PMCID: PMC9326700.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)