

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 69

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms - Update

Rapid Report

Auftrag N09-01
Version 1.0
Stand: 14.12.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms –
Update

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.09.2009

Interne Auftragsnummer:

N09-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen. Das Review wurde durchgeführt von:

- Prof. Dr. med. Stefan Sauerland
Universität Witten/Herdecke gGmbH
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln

Die Offenlegung der potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers findet sich in Anhang F.

Schlagwörter: BPH, BPS, benigne Prostatahyperplasie, benignes Prostatasyndrom, Prostata, nichtmedikamentös, operative Verfahren, systematische Übersicht.

Kurzfassung

Hintergrund

Mit Datum vom 02.06.2008 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Abschlussbericht zur Nutzenbewertung nichtmedikamentöser lokaler Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) – heutzutage besser als benignes Prostatasyndrom (BPS) bezeichnet – fertig gestellt und dem Auftraggeber zugeleitet (Auftrag N04-01) [1]. Die letzte Nachrecherche für diesen Bericht erfolgte am 13.12.2007. Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.09.2009 und nach Beschluss des zuständigen Unterausschusses vom 03.09.2009 das IQWiG nun mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der seit dem 13.12.2007 erschienenen Literatur zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms als Update zum IQWiG-Bericht beauftragt. Die für den Rapid Report notwendige Updaterecherche sollte dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches galt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Ziele

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war

- die Beantwortung der Frage, ob sich aus der zwischenzeitlich publizierten Literatur zum Thema, bei deren Recherche und Auswertung die gleiche Systematik wie im ursprünglichen Abschlussbericht anzuwenden ist, eine Änderung bezüglich des Fazits des Abschlussberichts für die einzelnen zu bewertenden Verfahren ergibt.

Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report sollte im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung finden wie für die Nutzenbewertung des Abschlussberichts N04-01. Insofern wird an dieser Stelle lediglich auf Kapitel 4 des Abschlussberichts N04-01 (Seite 19ff.) verwiesen [1].

Als einzige Abweichungen gegenüber dem Abschlussbericht sind eine Anpassung der Recherchestrategie (im Wesentlichen wegen Änderungen im Thesaurus der Datenbanken) und eine zusätzliche Recherche in PubMed zu nennen.

Ergebnisse

Nach der systematischen Literaturrecherche wurden zunächst 14 neue kontrollierte Studien (in 17 Publikationen beschrieben) eingeschlossen, davon 9 RCTs und 5 CCTs. Letztere konnten dann jedoch nach näherer Betrachtung nicht in die weitere Bewertung aufgenommen werden, da in keiner dieser nicht randomisierten Studien eine Berücksichtigung

prognostischer Faktoren erkennbar war, was letztlich essenziell für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist. So verblieben die 9 RCTs (in 12 Publikationen beschrieben) mit insgesamt 799 Patienten. Dies vergrößert die Gesamtzahl aller in den Abschlussbericht N04-01 eingeschlossenen Patienten um etwa 13 %. Darüber hinaus lagen erstmals Daten zu 3 im Abschlussbericht N04-01 noch nicht bewerteten bzw. bewertbaren Verfahren vor, und zwar zur PVP, zum HIFU und zur TmLRP. Andererseits ergaben sich lediglich für die bereits im Abschlussbericht N04-01 bewerteten Holmium-Laserverfahren neue Daten (zur HoLAP und HoLEP). Dementsprechend wurden keine neuen Studien für die folgenden Verfahren identifiziert: CLAP, VLAP (inkl. VLAP DB), Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoBNI, HoLRP, TUMT, TUNA, WIT, TEAP.

Die Berichtsqualität der einbezogenen Studien war ähnlich der Situation im Abschlussbericht N04-01 (hier hatten etwa 90 % der einbezogenen Studien relevante Qualitätsmängel), unzureichend.

Die Beobachtungsdauer betrug in den Studien 3 bis 18 Monate, sodass für die Anwendung der im vorliegenden Rapid Report erstmals bewerteten Verfahren PVP, HIFU und TmLRP insbesondere Langzeitdaten fehlen. Die Basischarakteristika der Patienten in den Studien waren weitgehend mit denjenigen aus dem Abschlussbericht N04-01 vergleichbar. Zur Messung der irritativen und obstruktiven Symptomatik kam ausschließlich der IPSS zur Anwendung; die 1-Item-Frage des IPSS wurde überwiegend zur Erhebung der mit der irritativen und obstruktiven Symptomatik einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität eingesetzt. In der Mehrzahl der Studien wurde auch die Sexualfunktion erhoben, und zwar zumeist anhand des IIEF in der 5-Item-Variante.

Für den Vergleich HoLEP vs. Standardbehandlung wurden 2 neue RCTs mit jeweils geringer Fallzahl (zusammen 90 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln identifiziert. Die Studien ergaben keine über die im Abschlussbericht N04-01 getroffenen Feststellungen hinausgehenden, neuen Aspekte.

Für den Vergleich PVP vs. HoLAP wurde ein RCT mit mäßiger Fallzahl (109 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln gefunden. Für keine der Interventionen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil.

Für den Vergleich PVP vs. Standardbehandlung wurden 3 RCTs mit geringer bzw. mäßiger Fallzahl (zusammen 320 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln berücksichtigt. Aus diesem Grund und verbunden mit nicht erklärbarer Heterogenität der Ergebnisse lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit gegenüber den Standardverfahren ableiten. Somit verbleiben Hinweise auf Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer im Vergleich zu den Standardverfahren in ihrer Relevanz zunächst (d. h. bis zum Vorliegen aussagekräftigerer Daten zur Symptomreduktion) unklar.

Für den Vergleich HIFU vs. Standardbehandlung (TURP) wurde ein RCT mit geringer Fallzahl (80 Patienten) und einem mehr als groben Qualitätsmangel identifiziert. Aufgrund dieser beiden Aspekte lassen sich aus der Studie keine belastbaren Aussagen ableiten; darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie fraglich.

Zum Vergleich der TmLRP vs. Standardbehandlung (TURP) wurden 2 RCTs mit mäßiger Fallzahl (zusammen 200 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen. Auch für dieses Verfahren ergibt sich kein Hinweis darauf, dass gegenüber einer Standardtherapie Symptome gleichwertig („höchstens irrelevant unterlegen“) oder besser gelindert werden, sodass Hinweise auf Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer im Vergleich zur TURP in ihrer Relevanz unklar bleiben. Indirekt deutet sich allerdings ein Hinweis auf einen Nutzen der TmLRP gegenüber einer (putativen) Sham-Behandlung zur Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik an.

Fasst man die beiden Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) zusammen, ergibt sich folgendes Bild: Zum Vergleich mit der TURP als Standardtherapie liegen 3 Studien mit mäßiger Patientenzahl (zusammen 320 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln vor. Für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate ergeben sich trotz der Unsicherheit der Daten aus Fu 2009 Hinweise auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit bei Verwendung des im Abschlussbericht N04-01 festgelegten Irrelevanzkriteriums von 0,25 Einheiten der Standardabweichung. Bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Verfahren lassen sich allerdings keine Hinweise auf einen Vorteil bei der Lebensqualität ableiten. Die Hinweise auf Vorteile bei der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer bei der HoLRP gegenüber der TURP als Standardbehandlung verdichten sich durch die Ergebnisse bei der TmLRP. Auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen entsprechen sich (kein Hinweis auf einen Unterschied).

Fazit

Die vorliegende Bewertung hat keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die im Abschlussbericht N04-01 (Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie) noch nicht berücksichtigt wurden, das Fazit dieses Abschlussberichts qualitativ ändern.

Für folgende Verfahren ergeben sich keinerlei Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht N04-01, da dazu keine neuen Studien identifiziert wurden: CLAP, VLAP (inkl. VLAP DB), HoBNI, Hybrid-Laser-Therapie, ILK, TUMT, TUNA, WIT, TEAP.

Trotz neu identifizierter Studien, ergaben sich keine das Fazit des Abschlussberichts N04-01 qualitativ ändernden Bewertungen für:

- HoLAP

Die neu identifizierte Studie zum Vergleich mit der PVP lässt keine Aussagen zum

(Zusatz-)Nutzen des Verfahrens zu, da es sich bei beiden Verfahren nicht um Standardverfahren handelt und kein Vorteil zugunsten eines der beiden Verfahren zu erkennen war.

- **HoLEP**
Die beiden neu identifizierten Studien führten zu keinen über die im Abschlussbericht N04-01 getroffenen Feststellungen hinausgehenden, neuen Aspekten.
- **HIFU**
Die neu identifizierte Studie ließ aufgrund mehr als grober Qualitätsmängel keine belastbaren Aussagen zu. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie aus China auf den hiesigen Versorgungskontext fraglich.
- **PVP**
Die 3 berücksichtigten Studien erlauben keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit im Vergleich zu den Standardverfahren. Da dies Voraussetzung für eine angemessene Würdigung der Hinweise auf einen Vorteil bezüglich der Krankenhausverweildauer, der Katheterisierungszeit und des Auftretens einer behandlungsbedürftigen Blutung (schwerwiegendes UE) im Vergleich zu den Standardbehandlungen ist, ergibt sich keine grundsätzliche Änderung der Bewertung.
- **HoLRP**
Zur HoLRP wurde zwar keine neue Studie identifiziert, in der Zusammenschau mit der TmLRP verdichten sich allerdings die Hinweise auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit gegenüber der Standardbehandlung sowie die Vorteile bezüglich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer. Die Hinweise auf einen Vorteil bei der Lebensqualität lassen sich dann jedoch nicht mehr aufrechterhalten.

Als zunächst neues Verfahren ging die Resektion mit einem Thulium-Laser (TmLRP) in den vorliegenden Rapid Report ein. Es erscheint gerechtfertigt, dieses Verfahren gemeinsam mit der HoLRP zu bewerten, sodass sich auch diesbezüglich keine grundsätzliche Änderung des Fazits aus dem Abschlussbericht N04-01 ergibt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
3.1 Verlauf des Projekts	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse	7
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche	7
5.1.2 Anfrage an Hersteller	9
5.1.3 Anfrage an Autoren.....	9
5.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)	10
5.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)	10
5.4 Hybrid-Laser-Therapie	10
5.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK)	10
5.6 Photoselektive Vaporisation (PVP)	10
5.6.1 Resultierender Studienpool	10
5.6.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	12
5.6.2.1 PVP vs. HoLAP.....	12
5.6.2.2 PVP vs. Standardbehandlung	16
5.6.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen	25
5.6.3.1 PVP vs. HoLAP.....	25
5.6.3.2 PVP vs. Standardbehandlung	29
5.7 Holmium-Laser-Therapie	45
5.7.1 Resultierender Studienpool	45
5.7.1.1 HoLEP vs. Standardbehandlung	46

5.7.2	Ergebnisse zu den Therapiezielen	52
5.7.2.1	HoLEP vs. Standardbehandlung	52
5.8	Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)	61
5.9	Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)	61
5.10	Fokussierter Ultraschall (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU]) ...	61
5.10.1	Resultierender Studienpool	61
5.10.1.1	HIFU vs. Standardbehandlung	62
5.10.2	Ergebnisse zu den Therapiezielen	66
5.10.2.1	HIFU vs. Standardbehandlung	66
5.11	Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)	70
5.12	Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP).....	70
5.13	Thulium-Laser-Therapie	70
5.13.1	Resultierender Studienpool	70
5.13.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	71
5.13.2.1	TmLRP vs. Standardbehandlung.....	71
5.13.3	Ergebnisse zu den Therapiezielen	78
5.13.3.1	TmLRP vs. Standardbehandlung.....	78
5.14	Zusammenfassung.....	89
6	Diskussion	96
7	Fazit	102
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	104
9	Literaturverzeichnis.....	107
Anhang A – Suchstrategien		113
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		134
Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten		137
Anhang D – Autorenanfragen.....		138
Anhang E – Aktualisierung der zusammenfassenden Tabellen und Abbildung aus dem Abschlussbericht N04-01		139
Anhang F – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers.....		147

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PVP – Studienpool	11
Tabelle 2: PVP vs. HoLAP – Allgemeine Studiencharakteristika	13
Tabelle 3: PVP vs. HoLAP – Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 4: PVP vs. HoLAP – Patientencharakteristika Basisdaten ^{a, b}	14
Tabelle 5: PVP vs. HoLAP – Beschreibung der Interventionen ^a	14
Tabelle 6: PVP vs. HoLAP – Studien- bzw. Publikationsqualität	15
Tabelle 7: PVP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika.....	19
Tabelle 8: PVP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
Tabelle 9: PVP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten ^{a, b}	22
Tabelle 10: PVP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen ^a	23
Tabelle 11: PVP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität.....	24
Tabelle 12: PVP vs. HoLAP – Ergebnisse zu quantitativen Zielkriterien im Verlauf ^a	27
Tabelle 13: PVP vs. HoLAP – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer ^a	28
Tabelle 14: PVP vs. HoLAP – Unerwünschte Ereignisse.....	28
Tabelle 15: PVP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik	32
Tabelle 16: PVP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität	36
Tabelle 17: PVP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer	37
Tabelle 18: PVP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse	39
Tabelle 19: PVP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.)	44
Tabelle 20: Holmium-Laser – Studienpool	45
Tabelle 21: HoLEP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika	48
Tabelle 22: HoLEP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
Tabelle 23: HoLEP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten ^{a, b}	49
Tabelle 24: HoLEP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen ^a	50
Tabelle 25: HoLEP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität	51
Tabelle 26: HoLEP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik.....	54
Tabelle 27: HoLEP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität.....	56
Tabelle 28: HoLEP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer	57

Tabelle 29: HoLEP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse.....	58
Tabelle 30: HoLEP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.).....	60
Tabelle 31: HIFU – Studienpool	61
Tabelle 32: HIFU vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika.....	63
Tabelle 33: HIFU vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien.....	63
Tabelle 34: HIFU vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten ^b	64
Tabelle 35: HIFU vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen.....	64
Tabelle 36: HIFU vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität.....	65
Tabelle 37: HIFU vs. Standardbehandlung – Ergebnisse zu quantitativen Zielkriterien im Verlauf ^a	68
Tabelle 38: HIFU vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer	69
Tabelle 39: HIFU vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse	69
Tabelle 40: Thulium-Laser – Studienpool	70
Tabelle 41: TmLRP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika.....	73
Tabelle 42: TmLRP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien	74
Tabelle 43: TmLRP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten ^b	75
Tabelle 44: TmLRP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen	76
Tabelle 45: TmLRP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität	77
Tabelle 46: TmLRP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik.....	80
Tabelle 47: TmLRP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität ^a	83
Tabelle 48: TmLRP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer	84
Tabelle 49: TmLRP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse.....	85
Tabelle 50: TmLRP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.).....	88
Tabelle 51: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl	89
Tabelle 52: Übersicht zu Autorenanfragen	138
Tabelle 53: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl	139
Tabelle 54: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung	140
Tabelle 55: Zusammenfassende Darstellung der vorhandenen Hinweise bezüglich UEs	142

Tabelle 56: Ergebnisse zur Symptomatik, prozedural bedingte Vor- und Nachteile und unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Standardbehandlung.....	144
---	-----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	8
Abbildung 2: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (3 Monate).....	30
Abbildung 3: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate).....	30
Abbildung 4: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate).....	31
Abbildung 5: PVP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (3 Monate)	34
Abbildung 6: PVP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (6 Monate)	34
Abbildung 7: PVP vs. Standardbehandlung, Sexualfunktion (3 Monate).....	35
Abbildung 8: PVP vs. Standardbehandlung, Sexualfunktion (6 Monate).....	35
Abbildung 9: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (3 Monate).....	42
Abbildung 10: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (6 Monate).....	42
Abbildung 11: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (12 Monate).....	43
Abbildung 12: HoLEP vs. Standardbehandlung. Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 255) zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (3 Monate).....	52
Abbildung 13: HoLEP vs. Standardbehandlung. Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 256) zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (12 Monate).....	53
Abbildung 14: HoLEP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (3 Monate).....	55
Abbildung 15: Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 275) zur maximalen Harnflussrate (ml/Sek.) (3 Monate)	59
Abbildung 16: TmLRP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate)	78
Abbildung 17: TmLRP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate)	79
Abbildung 18: TmLRP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (6 Monate).....	81
Abbildung 19: TmLRP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (12 Monate).....	82

Abbildung 20: TmLRP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (6 Monate)	86
Abbildung 21: TmLRP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (12 Monate)	87
Abbildung 22: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate).....	93
Abbildung 23: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate).....	93
Abbildung 24: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), Lebensqualität (6 Monate).....	94
Abbildung 25: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), Lebensqualität (12 Monate).....	94
Abbildung 26: Schematische Darstellung der indirekten Vergleiche der Prüfverfahren gegenüber Sham	146

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BSFQ	Brief Sexual Function Questionnaire
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
CCT	Controlled Clinical Trial
CLAP	Kontakt-Laserablation der Prostata
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HE-TUMT	Hochenergie Transurethrale Mikrowellentherapie
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
HoBNI	Holmium-Laser Bladder Neck Incision
HoLAP	Holmium-Laserablation der Prostata
HoLEP	Holmium-Laserenukleation der Prostata
HoLRP	Holmium-Laserresektion der Prostata
HTA	Health Technology Assessment
Hz	Hertz
IIEF	International Index of Erectile Function
ILC	Interstitiell Laser Coagulation
ILK	Interstitielle Laserkoagulation
IPSS	International Prostatic Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRFT	Interstitielle Radiofrequenz Therapie der Prostata
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
kJ	Kilojoule
KTP	Kalium-Titanyl-Phosphat
LITT (ITT*)	Laserinduzierte Thermoablation
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
n	Patientenzahl
NE-TUMT	Niedrigenergie Transurethrale Mikrowellentherapie

Abkürzung	Bedeutung
OP	Operation / operativ
OR	Odds Ratio
Pat.	Patienten
post-OP	postoperativ
PVP	Photoselektive Vaporisation der Prostata
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised Controlled Trial
RF	Radiofrequenz
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEM	Standardfehler (Standard error of the mean)
SR	Systematische Übersichtsarbeit (Systematic Review)
TEAP	Transurethrale Ethanolablation der Prostata
TmLRP	Thulium-Laserresektion der Prostata
TUEVP	Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata
TUEVRP	Transurethrale Elektrovaporsektion der Prostata
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TUMT	Transurethrale Mikrowellentherapie
TUNA	Transurethrale Nadelablation
TUR	Transurethrale Resektion
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TUVP	Transurethrale Vaporisation der Prostata
TUVRP	Transurethrale Vaporsektion der Prostata
TVP	Transurethrale Vaporisation der Prostata
UE	Unerwünschtes Ereignis
VLAP	Visuelle Laserablation der Prostata
VLAP DB	Visuelle Laserablation der Prostata mit Debridement
vs.	versus
W	Watt
WIT	Wasserinduzierte Thermotherapie
WW	Watchful Waiting
* ITT für Interstitielle Laser-Thermotherapie wird im vorliegenden Bericht nicht verwendet, da dies mit der Abkürzung für Intention-to-Treat kollidiert.	

Synonym verwendete Begriffe / Abkürzungen

Begriff	Synonyme
PVP	Greenlight-Laser, KTP / 532
Hoch-Energie-TUMT (HE-TUMT)	Prostatron 2,5 Prostasoft 2,5 High-Energy-TUMT
ILK	ILC, LITT, ITT
Niedrig-Energie-TUMT (NE-TUMT)	Prostatron 2,0 Prostasoft 2,0 Low-Energy-TUMT (LE-TUMT)
TUNA	IRFT
TVP	TUVP, TUEVP
TUVRP	TUEVRP

1 Hintergrund

Mit Datum vom 02.06.2008 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Abschlussbericht zur Nutzenbewertung nichtmedikamentöser lokaler Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) – heutzutage besser als benignes Prostatasyndrom (BPS) bezeichnet – fertiggestellt und dem Auftraggeber zugeleitet (Auftrag N04-01) [1]. Die letzte Nachrecherche für diesen Bericht erfolgte am 13.12.2007. Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.09.2009 und nach Beschluss des zuständigen Unterausschusses vom 03.09.2009 das IQWiG nun mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der seit dem 13.12.2007 erschienenen Literatur zum Nutzen und zur medizinischer Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms als Update zum IQWiG-Bericht beauftragt. Die für den Rapid Report notwendige Update-Recherche sollte dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; gleiches galt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Die Epidemiologie, Symptomatik, Standarddiagnostik, Behandlungsmöglichkeiten und Grundlagen der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden bereits im Abschlussbericht N04-01 erörtert, zu dem dieses Update erstellt werden sollte. Daher wird an dieser Stelle dieser Kontext nicht erneut dargestellt, sondern auf den genannten Bericht verwiesen.

Die Ziele des Abschlussberichts N04-01 waren die

- vergleichende Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser lokaler Behandlungsverfahren des BPS mit den operativen Standardverfahren hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele,
- vergleichende Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser, lokaler Behandlungsverfahren des BPS untereinander hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und die
- vergleichende Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser lokaler Behandlungsverfahren des BPS mit anderweitigen Interventionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

In die Bewertung des Abschlussberichts N04-01 wurden 15 nichtmedikamentöse lokale Behandlungsverfahren des BPS einbezogen. Darunter befanden sich 10 Laserverfahren:

- *Die Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP) und deren Weiterentwicklung, die VLAP mit Debridement-Technik (VLAP DB)*
- *Die Interstitielle Laserkoagulation (ILK)*

- *Die Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)*
- *Die Holmium-Laser-Therapie in Gestalt der Holmium-Laserablation (HoLAP), der Holmium-Laserresektion (HoLRP) und der Holmium-Laserenukleation (HoLEP)*
- *Die Holmium-Laser-Blasenhalsinzision (HoBNI)*
- *Die Hybridtechnik*
- *Die Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)*

In jüngerer Zeit hat ein weiterer Laser, der Thulium-Laser, das Spektrum erweitert [2-4]. Bei diesem Laser wird die Strahlung (Licht) bei (nahezu) gleicher Wellenlänge (gut 2 µm) wie beim Holmium-Laser abgegeben. Die Emission erfolgt beim Thulium-Laser jedoch (auch) kontinuierlich, beim Holmium-Laser dagegen (ausschließlich) gepulst. Die kontinuierliche Emission soll mit einer schnelleren Vaporisation einhergehen [3]. Darüber hinaus ist die Eindringtiefe geringer [5]. Mit dem Thulium-Laser können grundsätzlich die gleichen Techniken (Ablation, Enukleation, Resektion) wie beim Holmium-Laser angewendet werden [3,6].

Fünf der im der Abschlussbericht N04-01 bewerteten nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren arbeiten ohne Lasertechnik:

- *Die Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)*
- *Die Transurethrale Nadelablation (TUNA)*
- *Die Anwendung des Hochfokussierten Ultraschall (HIFU)*
- *Die Transurethrale Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)*
- *Die Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)*

Als operative Standardverfahren waren im Abschlussbericht N04-01 definiert:

- *Die Transurethrale Resektion der Prostata (TURP) mit ihren Modifikationen*
- *Die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)*
- *Die Offene Adenomenukleation (Adenomektomie)*

Als weitere Vergleichsinterventionen kamen infrage:

- *Sham-Interventionen*
- *Das Kontrollierte Zuwarten*

- *Eine Medikamentöse Therapie*
(diese allerdings nur bedingt, da die Indikation zur operativen Therapie sich im Prinzip dann stellt, wenn die Möglichkeiten einer konservativen Therapie ausgeschöpft sind bzw. sich die subjektiven und objektiven Parameter durch eine konservative Therapie nicht ausreichend verbessern lassen bzw. diese progredient sind)

2 Ziel der Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war

- die Beantwortung der Frage, ob sich aus der zwischenzeitlich publizierten Literatur zum Thema, bei deren Recherche und Auswertung die gleiche Systematik wie im ursprünglichen Abschlussbericht anzuwenden ist, eine Änderung bezüglich des Fazits des Abschlussberichts für die einzelnen zu bewertenden Verfahren ergibt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nach Beschluss des zuständigen Unterausschusses vom 03.09.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der seit dem 13.12.2007 erschienenen Literatur zu Nutzen und medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms als Update zum IQWiG-Abschlussbericht N04-01 beauftragt. Die für den Rapid Report notwendige Updaterecherche soll dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches gilt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Die Methodik zur Erstellung des vorliegenden Rapid Reports wurde vorab in einer Projektskizze beschrieben (Version 1.0 vom 14.09.2009). Anschließend wurde innerhalb des IQWiG ein Entwurf des Rapid Reports erstellt. Dieser Entwurf wurde einem externen Review unterzogen. Der vorliegende Rapid Report wurde unter Berücksichtigung der Kommentare des externen Reviewers erstellt. Nach Fertigstellung wurde der Rapid Report dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report sollte im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung finden wie für die Nutzenbewertung des Abschlussberichts N04-01. Insofern wird an dieser Stelle lediglich auf Kapitel 4 des Abschlussberichts N04-01 (Seite 19ff.) verwiesen [1].

Als einzige Abweichungen gegenüber dem Abschlussbericht sind eine Anpassung der Recherchestrategie (im Wesentlichen wegen Änderungen im Thesaurus der Datenbanken) und eine zusätzliche Recherche in PubMed zu nennen. Darüber hinaus ist bei Rapid Reports gemäß den IQWiG-Methoden [7] kein Stellungnahmeverfahren während der Erstellungsphase vorgesehen, sodass Stellungnahmen als potenzielle Informationsquelle entfielen. Ebenso wurden vom G-BA keine (neuen) Stellungnahmen interessierter Fachkreise zum Beratungsthema an das IQWiG weitergeleitet.

Autorenanfragen zu Spezifika einzelner Studien erfolgten nicht, da nicht zu erwarten war, dass dies die Bewertungsgrundlage wesentlich verändert hätte. Lediglich der Autor einer im Abschlussbericht N04-01 identifizierten Studie zum Vergleich PVP vs. Standardtherapie [8,9], bei der allerdings noch nicht die Rekrutierung abgeschlossen war und die dementsprechend nicht in den Bericht aufgenommen wurde, wurde am 14.09.2009 angeschrieben mit der Bitte um Informationen zum Fortgang der Studie, zu ggf. weiteren Informationen und zum Publikationsstatus. Am 18.11.2009 erfolgte nach der Publikation der Studie [10] wegen erheblicher Diskrepanzen in der Ergebnisdarstellung eine erneute Anfrage.

Änderungen im Vergleich zur Projektskizze

Im Zuge der Updaterecherche wurde eine Studie zum Thulium-Laser (im Sinne einer Vaporesektion, TmLRP) identifiziert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Der Thulium-Laser war (mangels Studien) noch nicht im Abschlussbericht N04-01 berücksichtigt worden. Aufgrund der Ähnlichkeit des Thulium- mit dem Holmium-Laser erfolgte neben der getrennten Betrachtung auch eine gemeinsame Auswertung der beiden Studien zur Holmium- und zur Thulium-Laserresektion der Prostata (HoLRP bzw. TmLRP), bei denen die Laserresektion jeweils mit der TURP verglichen worden war (s. Abschnitt 5.14, „Zusammenfassung“). Die Studie zum Vergleich HoLRP vs. TURP war bereits im Abschlussbericht N04-01 enthalten.

Aufgrund der Identifikation neuer (Laser-)Verfahren (Thulium-, Lithium-Borat[LBO]- und „high-intensive“ Dioden-Laser) erfolgte eine Nachrecherche, die auch entsprechende Schlagwörter enthalten sollte. Da hierfür eine Anpassung der ursprünglichen, sehr komplexen Recherchestrategie nur noch schwerlich möglich gewesen wäre, wurde eine neue, deutlich einfachere Strategie für die Nachrecherche entwickelt. Hierbei wurde überprüft, dass alle im Abschlussbericht N04-01 in die Nutzenbewertung eingegangenen Studien durch diese Recherche identifiziert werden.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die Erstrecherche in bibliografischen Datenbanken wurde am 14.09.2009 und 15.09.2009 in der Cochrane Library für die Jahre ab 2007, in Ovid MEDLINE und EMBASE für den Zeitraum ab 12/2007 (Zeitpunkt der letzten Nachrecherche im Abschlussbericht N04-01) und in PubMed (Segmente: „in process“ und „publisher“) ohne Zeitbegrenzung durchgeführt¹. Die Nachrecherche erfolgte am 27.10.2009 mit denselben Startzeitpunkten wie die Erstrecherche. Aus den Suchen ergaben sich zusammen nach Ausschluss von 640 Duplikaten insgesamt 997 Treffer. Von diesen wurden 964 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts beziehungsweise Titels als nicht relevant eingestuft.

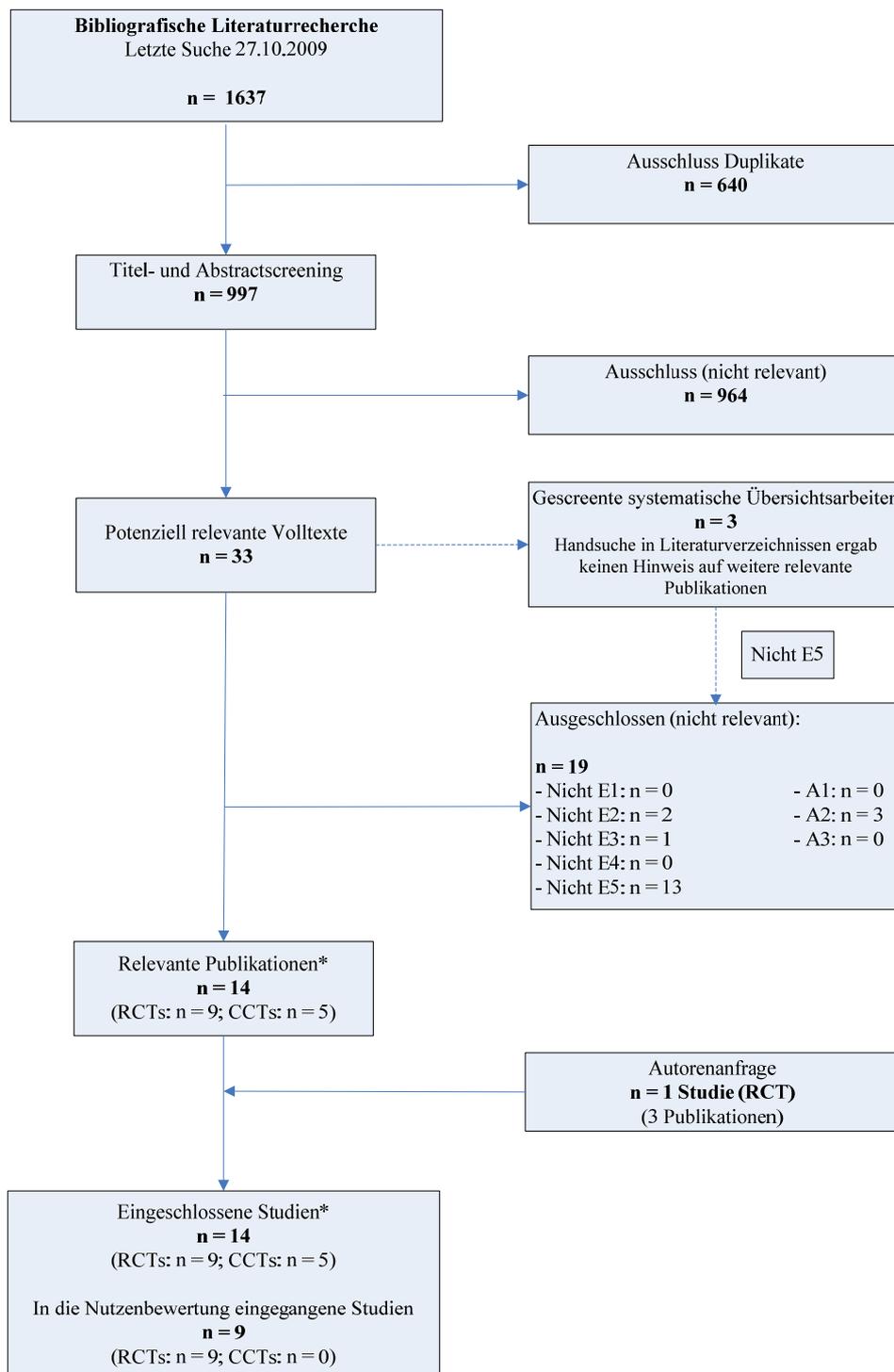
In den noch im Pool verbliebenen 33 potenziell relevanten Referenzen befanden sich 3 systematische Übersichtsarbeiten, deren Literaturverzeichnis herangezogen wurde, um Hinweise auf weitere relevante Publikationen zu gewinnen. Nach Durchsicht der verbliebenen Volltextpublikationen im „zweiten Screening“ wurden insgesamt 14 Publikationen (9 zu RCTs, 5 zu CCTs) herausgearbeitet, welche zunächst die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und die 13 Studien (8 RCTs, 5 CCTs) zugeordnet werden konnten². Für die insgesamt 19 nicht relevanten Artikel wurden Ausschlussgründe in Anhang B dokumentiert. Von den zunächst eingeschlossenen Studien gingen letztlich insgesamt 8 in die Nutzenbewertung ein (8 RCTs). Komplettiert wurde der Studienpool durch die Publikation der Studie von Bouchier-Hayes et al., deren unmittelbar anstehende Publikation durch den Autor nach einer entsprechenden Anfrage (s. Kapitel 4) angekündigt worden war. Die Publikation erfolgte nach dem letzten Recherchezeitpunkt. Der Studie wurden dann noch 2 ältere Publikationen zugeordnet [8,9], die im Abschlussbericht N04-01 wegen der noch nicht abgeschlossenen Patientenrekrutierung nicht berücksichtigt worden waren. Insgesamt gingen somit 9 Studien (9 RCTs) in die Nutzenbewertung ein. Die Gründe, weshalb Studien nicht in die Nutzenbewertung eingingen, finden sich jeweils in den entsprechenden Abschnitten.

Aus dem Literaturverzeichnis der systematischen Übersichtsarbeiten (Anhang C) ergaben sich keine Hinweise auf weitere relevante Primärstudien.

¹ Dennoch ergaben sich zahlreiche Treffer auch für die Zeit vor 2007, die teilweise nicht in der Recherche zum Abschlussbericht N04-01 enthalten waren. Dies ist durch Aktualisierungen der und Neuaufnahmen von Zeitschriften in die Datenbanken erklärbar. Bei diesen zusätzlichen Treffern handelt es sich jedoch in keinem Fall um für die Nutzenbewertung relevante Publikationen.

² Es wurden 2 Publikationen zur gleichen Studie identifiziert.

Das Ergebnis der Suche nach publizierten Studien in bibliografischen Datenbanken ist in Abbildung 1 dargestellt.



* Es wurden 2 bzw. 3 Publikationen zur jeweils gleichen Studie identifiziert.

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Am 14.09.2009 wurde der Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed) angeschrieben, mit der Bitte um Nennung und ggf. Übermittlung relevanter Publikationen bzw. Studien für die Fragestellung des vorliegenden Rapid Reports. Bis zur Fertigstellung des Rapid Reports ging keine Antwort ein.

5.1.3 Anfrage an Autoren

Der Autor einer im Abschlussbericht N04-01 identifizierten Studie zum Vergleich PVP vs. Standardtherapie [8,9], bei der allerdings noch nicht die Rekrutierung abgeschlossen war und die dementsprechend nicht in den Bericht aufgenommen wurde, wurde am 14.09.2009 angeschrieben mit der Bitte um Informationen zum Fortgang der Studie, zu ggf. weiteren Informationen und zum Publikationsstatus. Der Autor antwortete am 15.09.2009 und teilte mit, dass ein Manuskript zur Studie zur Publikation bei einem Fachjournal eingereicht worden und in Kürze mit einer Veröffentlichung zu rechnen sei. Weitere Informationen gab der Autor nicht. Am 12.11.2009 wurde die Publikation der Studie in PubMed aufgenommen [10]. Aus der Publikation ergaben sich nun jedoch Unklarheiten, da die Angaben zwischen Abstract, Tabellen und Abbildungen nicht kongruent waren. So wurden z. B. im Abstract und in Abbildung 2b der Publikation numerisch (aber statistisch nicht signifikant) günstigere Werte bezüglich der Symptomreduktion für die PVP gegenüber der Standardtherapie angegeben, in Tabelle 2 der Publikation genau umgekehrt. Der Autor wurde daraufhin am 18.11.2009 erneut angeschrieben mit der Bitte um Klärung. Am 25.11.2009 ging die Antwort ein. Die Anfragen und Antworten sind in Anhang D dokumentiert.

Von denjenigen Autoren, die im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts N04-01 angeschrieben worden waren und die seinerzeit nicht geantwortet hatten, gingen auch in der Zwischenzeit keine Antworten ein.

5.2 Kontakt-Laserablation der Prostata (CLAP)

Für die CLAP wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.3 Visuelle Laserablation der Prostata (VLAP)

Für die VLAP wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.4 Hybrid-Laser-Therapie

Für die Hybrid-Laser-Therapie wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.5 Interstitielle Laserkoagulation (ILK)

Für die ILK wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.6 Photoselektive Vaporisation (PVP)

5.6.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Untersuchung der PVP. In die Bewertung eingeschlossen wurden die durch die Suche identifizierten relevanten und vollständig publizierten Studien.

Im Abschlussbericht N04-01 war für dieses Verfahren noch keine Studie für die Bewertung berücksichtigt worden.

Tabelle 1: PVP – Studienpool

Vergleich Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Ref.	Design	In Nutzenbewertung
PVP vs. HoLAP				
Elzayat 2009	Elzayat EA et al. J Urol 2009; 182: 133-138	[11]	RCT	Ja
PVP vs. Standardbehandlung				
Horasanli 2008	Horasanli J et al. Urology 2008; 71: 247-251	[12]	RCT	Ja
Nomura 2009	Nomura H et al. Int J Urol 2009; 16: 657-6662	[13]	CCT	Nein ^a
Ruszat 2008	Ruszat R et al. BJU Int 2008; 102: 1432-1439	[14]	CCT	Nein ^a
Skolarikos 2008	Skolarikos A et al. J Endourol 2008; 22: 2333-2340	[15]	RCT	Ja
	Alivizatos G et al. Eur Urol 2008; 54: 427-437	[16]		
Tasci 2008	Tasci AI et al. J Endourol 2008; 22: 347-353	[17]	CCT	Nein ^a
Tugcu 2008	Tugcu V et al. J Endourol 2008; 22: 1519-1525	[18]	CCT	Nein ^a
Bouchier-Hayes 2009	Bouchier-Hayes DM et al. J Endourol 2006; 20: 580-585	[8]	RCT	Ja
	Bouchier-Hayes DM et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007; 10(Suppl 1): S10-S14.	[9]		
	Bouchier-Hayes DM et al. BJU Int 2009 12.11.2009 [Epub ahead of print]	[10]		
PVP + Standardbehandlung vs. Standardbehandlung				
Yang 2008	Yang SW et al. Korean J Urol 2008; 49: 1007-1012	[19]	CCT	Nein ^b
Erläuterung: CCT = Controlled Clinical Trial; RCT = Randomised Controlled Trial. a: Keine erkennbare Berücksichtigung prognostischer Faktoren. b: Keine erkennbare Berücksichtigung prognostischer Faktoren, darüber hinaus zeitliche Parallelität unwahrscheinlich.				

Von den 9 identifizierten Studien wurden 5 (ausschließlich CCT) nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen. Der Grund hierfür war eine nicht erkennbare Berücksichtigung prognostischer Faktoren, in einer Studie war darüber hinaus die geforderte zeitliche Parallelität unwahrscheinlich (Yang 2008).

5.6.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.6.2.1 PVP vs. HoLAP

5.6.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die einzige zu diesem Vergleich gefundene Studie wurde monozentrisch in Kanada in einem vorwiegend stationären Setting durchgeführt. Es wurden insgesamt 109 Patienten randomisiert, davon 52 zur PVP und 57 zur HoLAP. Die Patienten sollten einen IPSS von 9 oder mehr Punkten aufweisen, eine maximale Harnflussrate von weniger als 15 ml/Sek. sowie ein Prostatavolumen unterhalb von 60 ml. Es wurden keine über die für Studien zu nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehenden Gründe für einen Nichteinschluss von Patienten genannt.

Für die PVP wurde ein Greenlight PV Laser eingesetzt, für die HoLAP ein Power Suite. Die applizierte Energie war mit durchschnittlich 162 kJ bei der PVP niedriger als bei der HoLAP (204 kJ), umgekehrt war die Behandlungszeit („Laserzeit“) kürzer (55,5 Min. vs. 69,8 Min.). Die sonstigen Begleitumstände der Behandlung waren vergleichbar.

Zur Messung der irritativen und obstruktiven Symptomatik kam der IPSS, bei der Lebensqualität vermutlich die 1-Item-Frage des IPSS und für die Sexualfunktion die ausführliche (15 Fragen) Variante des IIEF zur Anwendung.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter lag bei 71,6 (PVP) bzw. 72,7 (HoLAP) Jahren, der IPSS zu Baseline bei 18,4 bzw. 20,0 Punkten, das Prostatavolumen bei 37,3 ml bzw. 33,1 ml und die maximale Harnflussrate bei 6,4 ml/Sek. bzw. 6,7 ml/Sek.

Die grundlegenden Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation sind auch in Tabelle 2 bis Tabelle 5 dargestellt.

5.6.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

In Tabelle 6 findet sich die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Die Studie muss als mit einem groben Mangel behaftet angesehen werden, insbesondere weil keine Auswertung nach dem Intention-to-Treat-Prinzip erfolgte und keine Gründe für den Ausfall von Patienten angegeben wurden. Aus der Analyse zum IPSS fielen je nach betrachtetem Zeitpunkt (von 3 bis 12 Monate) zwischen 21 % und 29 % der Patienten heraus. Demgegenüber waren als positive Designaspekte eine vermutlich zentrale Randomisierung („The study coordinator informed the surgeon of the laser type assigned for each patient once the patient entered the operating room.“) und eine Verblindung beschrieben.

Tabelle 2: PVP vs. HoLAP – Allgemeine Studiencharakteristika

Studie	Zentren	Rekrutierungszeitraum Beobachtungsdauer	Zahl der randomisierten Patienten	Land Setting ^a	Relevante Zielkriterien ^b
Elzayat 2009	Monozentrisch	03/2005-04/2007 12 Monate	PVP: 52 HoLAP: 57	Kanada Stationär (überwiegend) ^c	IPSS^d Lebensqualität ^e Sexualfunktion ^f Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata ; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata.</p> <p>a: Angabe bezieht sich jeweils auf beide Interventionen.</p> <p>b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 des Abschlussberichts N04-01, als „primär“ deklarierte Zielkriterien im Fettdruck.</p> <p>c: Über 90 % der Patienten wurden für 1 Tag stationär aufgenommen.</p> <p>d: Als IPSS bezeichnet. Zusätzlich als primäres Zielkriterium definiert: maximale Harnflussrate; keine Adjustierung für multiples Testen.</p> <p>e: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p> <p>f: Messinstrument war der IIEF-15.</p>					

Tabelle 3: PVP vs. HoLAP – Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien ^a
Elzayat 2009	IPSS: ≥ 9 Max. Harnflussrate: < 15 ml/Sek., Restharnvolumen: - Prostatavolumen: < 60 ml Alter: -	Keine über in Fußnote (a) genannten Kriterien hinausgehenden Ausschlussgründe beschrieben.
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score.</p> <p>a: Über die üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Prostatakarzinom und anderweitige Erkrankungen der Prostata, Prostata-Voroperation, isolierte oder asymmetrische Vergrößerung des Mittellappens, begleitende Erkrankungen der Harnröhre oder -blase, akuter Harnverhalt, konkurrierende medikamentöse Begleittherapien, Gerinnungsstörungen, unzureichende Compliance.</p>		

Tabelle 4: PVP vs. HoLAP – Patientencharakteristika Basisdaten^{a, b}

Studie		PVP	HoLAP		PVP	HoLAP
Elzayat 2009	Alter	71,6 (10,3)	72,7 (10,3)	Prostatavolumen (ml)	37,3 (13,6)	33,1 (14,5)
	Symptome (IPSS)	18,4 (6,6)	20,0 (6,8)	Lebensqualität ^c	3,6 ((1,4)	3,8 (1,5)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	6,4 (3,9)	6,7 (3,9)	Sexualfunktion ^d	17,4 (9,4)	18,2 (10,0)
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata.</p> <p>a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>b: Alle Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p> <p>d: IIEF-15 (vermutlich bezogen auf 30 und 33 sexuell aktive Männer).</p>						

Tabelle 5: PVP vs. HoLAP – Beschreibung der Interventionen^a

Studie	PVP	HoLAP
RCT		
Elzayat 2009	Gerät/Verfahren: Greenlight PV, Greenlight PV ADDStat Side-fire Faser in 26F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 80 W, 162 (75) kJ ^b Behandlungsdauer: 55,5 (21,0) Min. ^c Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Spinal- oder Allgemeinanästhesie Antibiotikaprophylaxe: Breitspektrum-Antibiotikum vor und nach OP Spülung: 22F 2-fach-Lumenkatheter (bis zum Morgen nach OP)	Gerät/Verfahren: PowerSuite, side-fire Faser (DuoTome TM) in 26F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 80-100 W, 2,0 J (50 Hz) bis 3,2 J (30 Hz), 204 (93) kJ ^b Behandlungsdauer: 69,8 (31,6) Min. ^c Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Spinal- oder Allgemeinanästhesie Antibiotikaprophylaxe: Breitspektrum-Antibiotikum vor und nach OP Spülung: 22F 2-fach-Lumenkatheter (bis zum Morgen nach OP)
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; Hz = Hertz; kj = Kilojoule; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; W = Watt.</p> <p>a: Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.</p> <p>b: Statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,012).</p> <p>c: „Laserzeit“; statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,008).</p>		

Tabelle 6: PVP vs. HoLAP – Studien- bzw. Publikationsqualität

Studie	Concealment adäquat beschrieben	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Beschreibung von Ausfallraten: Anzahl genannt / Gründe genannt	ITT-Analyse adäquat [#]	Relevante Daten- inkonsistenz	Biometrische Qualität
		Weiter- behandlung	Patient	Ziel- kriterien					
Elzayat 2009	(Ja) ^a	Ja	Ja	Ja	(Ja) ^b	Ja / Nein	Nein	Nein	Grobe Mängel
Erläuterung: „#“ = ohne relevante Abweichung vom ITT-Prinzip; ITT = Intention-to-Treat.									
a: Vermutlich zentrale Randomisierung: Der Operateur wurde erst kurz vor der Operation (im Operationssaal) durch einen Studienkoordinator über die Behandlung informiert. Eine gewisse Einschränkung resultiert daraus, dass nicht klar ist, inwieweit der Studienkoordinator am Einschluss der Patienten in die Studie beteiligt war.									
b: Kein erwarteter Unterschied angegeben; Fallzahlplanung beruhte vermutlich auf Überlegenheitsfragestellung.									

5.6.2.2 PVP vs. Standardbehandlung

5.6.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die 3 zu diesem Vergleich gefundenen Studien wurden monozentrisch in der Türkei (Horasanli 2008), Griechenland (Skolarikos 2008) bzw. Australien (Bouchier-Hayes 2009) in einem stationären Setting durchgeführt. Es wurden 76, 125 bzw. 119 Patienten randomisiert, davon bei Horasanli 2008 39 zur PVP und 37 zur TURP, bei Skolarikos 2008 65 zur PVP und 60 zur Adenomektomie und bei Bouchier-Hayes 2009 60 zur PVP und 59 zur TURP. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien sollten die Patienten bei Horasanli 2008 mit einem IPSS von mehr als 7 Punkten weniger stark beeinträchtigt sein als bei Skolarikos 2008 mit mehr als 12 und bei Bouchier-Hayes 2009 mit mehr als 11 Punkten. Bei der maximalen Harnflussrate war das Einschlusskriterium bei Horasanli 2008 und Bouchier-Hayes 2009 nunmehr identisch (< 15 ml/Sek.), während bei Skolarikos 2008 eine etwas stärkere Beeinträchtigung gefordert war (< 12 ml/Sek.). Das Einschlusskriterium für das Prostatavolumen unterschied sich zwischen den Studien, vermutlich allein wegen der unterschiedlichen Kontrollbehandlung. Neben den für Studien zu nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen wurden in allen 3 Studien zusätzliche, wenngleich mehr oder weniger differierende Kriterien angewendet. So wurden bei Skolarikos 2008 und Bouchier-Hayes 2009 explizit auch Patienten mit bestimmten medikamentösen Vortherapien ausgeschlossen, sofern diese nicht innerhalb definierter Zeiträume abgesetzt worden waren. Bei Skolarikos 2008 war schließlich noch das Versagen einer medikamentösen Therapie, bei Bouchier-Hayes 2009 der Nachweis einer definitiven Obstruktion explizites Einschlusskriterium. Bei letzterer Studie wurde ebenfalls explizit angegeben, dass Patienten unter einer permanenten Antikoagulation ausgeschlossen waren.

Für die PVP wurde in allen Studien ein Greenlight Laser eingesetzt, die applizierte Energie betrug bei Horasanli 2008 im Mittel etwa 250 kJ, bei Skolarikos 2008 200 kJ, bei Bouchier-Hayes 2009 fand sich dazu keine Angabe. Die Behandlungsdauern betrugen bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 durchschnittlich (bzw. im Median) 87 Min. bzw. 80 Min. und waren damit deutlich länger als bei den Kontrollinterventionen mit jeweils etwa 50 Min. In der Studie Bouchier-Hayes 2009 waren diese Zeiten für beide Interventionen mit etwa 30 Min. noch mal erheblich kürzer. Bei Horasanli 2008 und Bouchier-Hayes 2009 wiesen die für die PVP eingesetzten Zystoskope ein geringeres Lumen auf als die Resektoskope für die TURP. Bei Skolarikos 2008 hingegen war bei der PVP für den für die Spülung eingesetzten Katheter ein geringeres Lumen (20F) als bei der Adenomektomie (22F) vorgesehen. In allen Studien erfolgte in beiden Studienarmen die Gabe eines Antibiotikums (vor und nach der Operation bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008, bei Bouchier-Hayes 2009 nicht näher spezifiziert). In allen 3 Studien war die Beschreibung der Kontrollinterventionen ansonsten rudimentär („Standard“).

Zur Messung der irritativen und obstruktiven Symptomatik kam in den Studien der IPSS, für die Lebensqualität bei Skolarikos 2008 und Bouchier-Hayes 2009 die 1-Item-Frage des IPSS

und für die Sexualfunktion bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 der IIEF-5 zur Anwendung (bei Horasanli 2008 wurde die Lebensqualität im Sinne der Auswirkungen der irritativen und obstruktiven Symptomatik nicht gemessen). In der Studie Bouchier-Hayes 2009 wurde zusätzlich noch der „Bother Score“ erhoben und für die Sexualfunktion der Brief Sexual Function Questionnaire³ (BSFQ) eingesetzt.

Die Basischarakteristika der Patienten waren bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 mit einer Ausnahme sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich: Das Alter lag um 70 Jahre, der IPSS bei ca. 20 Punkten, die maximale Harnflussrate zwischen 8 und 9 ml/Sek. Selbst beim Prostataavolumen waren die Unterschiede zwischen den Studien mit 86 ml bzw. 88 ml bei Horasanli 2008 und 93 ml bzw. 96 ml bei Skolarikos 2008 nicht wesentlich. Allein bezüglich des Alters gab es in der Studie Skolarikos 2008 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (74 Jahre unter PVP gegenüber 67,5 Jahren unter der Adenomektomie). Demgegenüber wiesen die Patienten bei Bouchier-Hayes 2009 ein deutlich ausgeprägteres Beschwerdebild auf (etwa 25 Punkte im IPSS, was sich im Hinblick auf die 1-Item-QoL-Frage des IPSS auch bei der Lebensqualität im Vergleich zu Skolarikos 2008 widerspiegelt), während umgekehrt die Prostataavolumina mit ca. 39 ml (PVP) bzw. 33 ml (TURP) erheblich geringer waren. Außerdem waren hier die Patienten mit im Mittel 65 bzw. 66 Jahren jünger als in den beiden anderen Studien. Eine weitere Besonderheit ergab sich in der Studie dadurch, dass in der PVP-Gruppe gezielt Operateure mit geringer Erfahrung in der Durchführung einer PVP (< 5 Eingriffe) eingesetzt wurden. Der Erfahrungsschatz in der TURP lässt sich dagegen nicht gut beurteilen, da hier lediglich eine Spannbreite angegeben wurde (35 bis 325 Eingriffe). Irritierend ist, dass, obschon die Studie in Australien durchgeführt wurde, bei 70 % der Patienten Englisch offenbar nicht die Muttersprache war.

Die grundlegenden Charakteristika der Studiendesigns und Studienpopulationen sind auch in Tabelle 7 bis Tabelle 10 dargestellt.

5.6.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität

In Tabelle 11 findet sich die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Alle 3 Studien müssen als mit groben Mängeln behaftet angesehen werden. Hauptgrund für diese Bewertung ist bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 die fehlende Beschreibung der Maßnahmen zur Einhaltung des Concealments. Darüber hinaus finden sich teilweise nicht (Horasanli 2008) bzw. kaum (Skolarikos 2008) plausible p-Wert-Angaben bei den statistischen Tests.

Bei Skolarikos 2008 sind jedoch eine (laut Publikation) verblindete Erhebung der Zielkriterien sowie eine nahezu lückenlose Auswertung aller randomisierter Patienten positiv hervorzuheben. Es wird angegeben, dass alle Patienten bis zum Zeitpunkt 18 Monate nachbeobachtet wurden, mit Ausnahme eines Patienten der PVP-Gruppe, der wegen eines

³ In der Publikation aus 2009 allerdings als „Baseline Sexual Function Questionnaire“ bezeichnet.

Leberkarzinoms verstorben war. Andererseits waren die Patienten in der PVP-Gruppe deutlich und statistisch signifikant älter als in der TURP-Gruppe. Dieser Umstand wird in der Arbeit weder bei der Auswertung berücksichtigt noch problematisiert und ist als weiterer Schwachpunkt zu nennen.

Bei Bouchier-Hayes 2009 ist die ITT-Analyse mit der Nichtberücksichtigung von nahezu 30 % der randomisierten Patienten zum 12-Monats-Zeitpunkt eindeutig inadäquat, wobei sich auch erhebliche Unterschiede in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den Gruppen finden. Diese lassen sich im Wesentlichen darauf zurückführen, dass in der TURP-Gruppe 9 Patienten nicht operiert und deshalb in der Auswertung unberücksichtigt gelassen wurden (gegenüber keinem Patienten aus der PVP-Gruppe). Die Gründe dafür waren vielschichtig: Vor der geplanten Operation war ein Patient verstorben, erlitt ein Patient ein kardiovaskuläres Ereignis, wiesen 3 Patienten „signifikante“ kardiovaskuläre Probleme auf, verweigerten 2 Patienten die Operation und wechselten 2 Patienten in die PVP-Gruppe. Offenbar war der Randomisierungszeitpunkt zu früh gewählt worden. Umgekehrt wurden 6 Patienten in der PVP-Gruppe (gegenüber 2 Patienten in der TURP-Gruppe) nicht in die Auswertung aufgenommen, weil zwischenzeitlich eine Reoperation erforderlich geworden war. Zusätzlich wurden 9 (TURP) bzw. 7 (PVP) Patienten als „lost to follow-up“ bezeichnet. Als weiteres Manko der Studie müssen erhebliche Diskrepanzen in der Ergebnisdarstellung in den einzelnen Publikationen angegeben werden: In der Publikation aus dem Jahr 2007 z. B. sind alle Angaben zur Änderung des IPSS zwischen Abstract, Fließtext und Ergebnistabelle diskrepant. In der Publikation aus dem Jahr 2009 sind die Angaben zwischen Abstract, Tabellen und Abbildungen ebenfalls nicht kongruent, was laut Autorenantwort (s. Anhang D) hauptsächlich auf ein Vertauschen der Spalten in der Ergebnistabelle (2) der Publikation zurückzuführen ist. Dass bei einem Patienten „irrtümlich“ der Umschlag mit der Behandlungszuteilung geöffnet (und diese Randomisierungseinheit deshalb verworfen) worden war⁴, komplettiert das Bild einer mit großen (Qualitäts-)Problemen belasteten Studie. Ihre Ergebnisse müssen aus diesem Grund mit einem erheblichen Vorbehalt betrachtet und interpretiert werden.

⁴ Daraus resultiert, dass lediglich 119 anstelle von 120 Patienten als randomisiert angegeben wurden.

Tabelle 7: PVP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika

Studie	Zentren	Rekrutierungszeitraum Beobachtungsdauer	Zahl der randomisierten Patienten	Land Setting ^a	Relevante Zielkriterien ^b
Horasanli 2008	Monozentrisch	01/2005-03/2006 6 Monate	PVP: 39 TURP: 37	Türkei Stationär	IPSS Sexualfunktion ^c Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
Skolarikos 2008	Monozentrisch	03/2005-04/2006 18 Monate ^d	PVP: 65 Adenomektomie: 60	Griechenland Stationär	IPSS ^e Lebensqualität ^f Sexualfunktion ^c Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
Bouchier-Hayes 2009	Monozentrisch	01/2004-09/2006 12 Monate	PVP: 60 TURP: 59	Australien ^g Stationär	IPSS ^h Lebensqualität ^{h,i} Sexualfunktion ^{h,j} Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 7: PVP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPPS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; BSFQ = Brief Sexual Function Questionnaire (in der Publikation aus 2009 allerdings als „Baseline Sexual Function Questionnaire“ bezeichnet).

a: Angabe bezieht sich jeweils auf beide Interventionen.

b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 des Abschlussberichts N04-01, als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck.

c: Messinstrument war der IIEF-5.

d: Geplant sind allerdings offenbar 60 Monate.

e: Zusätzlich als primäres Zielkriterium definiert: maximale Harnflussrate; keine Adjustierung für multiples Testen.

f: 1-Item-Frage des IPSS.

g: Allerdings war laut Angaben der Publikation aus dem Jahr 2009 bei 83 Patienten (70 %) Englisch nicht die Muttersprache.

h: Zusätzlich als primäre Zielkriterien definiert: maximale Harnflussrate und Restharmmenge; keine Adjustierung für multiples Testen.

i: 1-Item-Frage des IPSS und 1-Item-Frage zur Beeinträchtigung („Bother“).

j: BSFQ.

Tabelle 8: PVP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien ^a
Horasanli 2008	IPSS: > 7 Max. Harnflussrate: < 15 ml/Sek, oder Restharnvolumen: > 150 ml Prostatavolumen: 70-100 ml Alter: -	Zusätzlich: Voroperation an Harnröhre oder Blasenhal Nach der Operation zufällig festgestelltes Prostatakarzinom ^b
Skolarikos 2008	IPSS: > 12 Max. Harnflussrate: < 12 ml/Sek. ^c , Restharnvolumen: < 150 ml Prostatavolumen: > 80 ml Alter: > 50 Jahre Versagen einer medikamentösen Vorbehandlung	Zusätzlich: Voroperation an Harnröhre oder Blasenhal Blasenkrebs in der Vorgeschichte Gabe von α -Blockern innerhalb des vorigen Monats oder von 5 α -Reduktasehemmern über die letzten 3 Monate
Bouchier-Hayes 2009	IPSS: > 11 Max. Harnflussrate: < 15 ml/Sek., Restharnvolumen: - Prostatavolumen: 15-85 ml Alter: > 50 Jahre Nachweis einer definitiven Obstruktion ^d	Zusätzlich: Neurogene Blase Gabe von α -Blockern innerhalb der letzten 2 Wochen oder von pflanzlichen Präparaten mit angenommener Wirkung auf die Prostata innerhalb des letzten Monats Patienten unter permanenter Antikoagulation
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPPS = International Prostatic Symptom Score.</p> <p>a: Über die üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Prostatakarzinom und anderweitige Erkrankungen der Prostata, Prostata-Voroperation, isolierte oder asymmetrische Vergrößerung des Mittellappens, begleitende Erkrankungen der Harnröhre oder -blase, akuter Harnverhalt, konkurrierende medikamentöse Begleittherapien, Gerinnungsstörungen, unzureichende Compliance.</p> <p>b: Dabei handelt es sich nicht um ein Ausschlusskriterium, das vor Randomisierung erhoben wurde.</p> <p>c: Bei Harnvolumen von mindestens 150 ml.</p> <p>d: Abrams-Griffiths-Nomogramm.</p>		

Tabelle 9: PVP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten^{a, b}

Studie		PVP	Standard		PVP	Standard
Horasanli 2008	Alter	69,2 (7,1)	68,3 (6,7)	Prostatavolumen (ml)	86,1 (8,8)	88,0 (9,2)
	Symptome (IPSS)	18,9 (5,1)	20,2 (6,8)	Lebensqualität	-	-
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	8,6 (5,2)	9,2 (5,6)	Sexualfunktion ^c	19,9 (5,1)	20,1 (5,5)
Skolarikos 2008 ^d	Alter ^e	74 (67-80)	67,5 (65-74)	Prostatavolumen (ml)	93 (85-100)	96 (86-100)
	Symptome (IPSS)	20 (15-22,5)	21 (16,25-23,75)	Lebensqualität ^f	3 (2-4)	3 (2,25-4)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	8,6 (6,7-10,5)	8,0 (5,8-10,2)	Sexualfunktion ^c	12 (8-16)	12 (7-16)
Bouchier-Hayes 2009	Alter ^g	65,1 (51-81)	66,4 (55-80)	Prostatavolumen (ml) ^{g, h}	38,8 (15,0-82,6)	33,4 (15,3-67,5)
	Symptome (IPSS)	25,3 (5,9)	25,4 (5,7)	Lebensqualität ^f	4,7 (1,2)	5,1 (0,9)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	8,8 (2,6)	8,9 (3,0)	Sexualfunktion	-	-
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata.</p> <p>a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>b: Alle Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>c: IIEF-5.</p> <p>d: Angaben als Median und Interquartilsabstand (in Klammern).</p> <p>e: Statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,03).</p> <p>f: 1-Item-Frage des IPSS.</p> <p>g: Angabe als Mittelwert und Spannweite (in Klammern).</p> <p>h: Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant (p = 0,023). In der Publikation aus 2007 wird noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beschrieben, wobei unklar ist, ob dies auf einer anderen Auswertungspopulation beruht.</p>						

Tabelle 10: PVP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen^a

Studie	PVP	Standard
Horasanli 2008	Gerät/Verfahren: Greenlight PV, 6F Side-fire Faser in 24F kontinuierlichem Flow-Zystoskop Energie: 80 W, 247 (31) kJ Behandlungsdauer: 87 (18,3) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaphylaxe: Breitspektrum-Antibiotikum vor und nach OP Spülung: 20F 3-fach-Lumenkatheter (24 h)	TURP („Standard“), 26F kontinuierliches Flow-Resektoskop Behandlungsdauer: 51 (17,2) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Spinal- oder Allgemeinanästhesie Antibiotikaphylaxe: Breitspektrum-Antibiotikum vor und nach OP Spülung: 20F 3-fach-Lumenkatheter (24-48 h)
Skolarikos 2008	Gerät/Verfahren: Greenlight PV, Greenlight PV ADDStat Side-fire Faser in (modifiziertem) 23F kontinuierlichem Flow-Zystoskop Energie: 80 W, 196,7 (51,9) kJ Behandlungsdauer: 80 (70-90) Min. ^{b, c} Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaphylaxe: - Spülung: 20F 3-fach-Lumenkatheter	Adenomektomie („Standard“) Behandlungsdauer: 50 (45-60) Min. ^{b, c} Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaphylaxe: - Spülung: 22F 3-fach-Lumenkatheter, ggf. suprapubischer Katheter
Bouchier-Hayes 2009	Gerät/Verfahren: Greenlight (StarPulse, quasi-continuous), 600 µm (70 °seitlich abstrahlende) Laser-Faser in (modifiziertem) 22,5F kontinuierlichem Flow-Zystoskop Energie: 80 W, keine weitere Angabe Behandlungsdauer: 30,1 (9-70) Min. ^c Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaphylaxe: zu Beginn (nicht näher spezifiziert) Spülung: unklar Operateure mit weniger als 5 PVP in der Vergangenheit	TURP („Standard“), 26F ^d kontinuierlicher Flow Resektoskop Behandlungsdauer: 34,3 (5-70) Min. ^c Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaphylaxe: zu Beginn (nicht näher spezifiziert) Spülung: 22F 3-Fach-Lumenkatheter, ggf. suprapubischer Katheter Operateure mit 35 bis 325 TURP in der Vergangenheit
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; W = Watt.</p> <p>a: Angaben als Mittelwert und SD in Klammern, soweit nicht anders vermerkt.</p> <p>b: Statistisch signifikanter Unterschied („signifikant“ bei Horasanli 2008 und $p < 0,001$ bei Skolarikos 2008).</p> <p>c: Angaben als Median und Interquartilsabstand in Klammern.</p> <p>d: Angabe schwankt zwischen den 3 Publikationen: 24F bis 26F.</p> <p>e: Resektionszeit; Angaben als Median und Spannweite in Klammern.</p>		

Tabelle 11: PVP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität

Studie	Concealment adäquat beschrieben	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Beschreibung von Ausfallraten: Anzahl genannt / Gründe genannt	ITT-Analyse adäquat [#]	Relevante Daten- inkonsistenz	Biometrische Qualität
		Weiter- behandlung	Patient	Ziel- kriterien					
Horasanli 2008	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein / Nein ^a	Unklar ^a	(Ja) ^b	Grobe Mängel
Skolarikos 2008	Nein	Nein	Nein	Ja	(Ja) ^c	Ja / Ja ^d	Ja	(Ja) ^b	Grobe Mängel
Bouchier-Hayes 2009	(Ja) ^e	Nein	Nein	Nein	Nein ^f	Ja / Ja	Nein ^g	Ja ^h	Grobe Mängel

Erläuterung: „#“ = ohne relevante Abweichung vom ITT-Prinzip; ITT = Intention-to-Treat; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score.

a: Keine Angaben zur Anzahl der Patienten, die in die Analyse einbezogen wurden.

b: Angabe teilweise nicht (Horasanli 2008) bzw. kaum (Skolarikos) plausibler p-Werte.

c: Fallzahlplanung für Überlegenheitsfragestellung mit Δ für Fallzahlplanung = 0,67 Standardabweichungen.

d: Bis auf einen Patienten der PVP-Gruppe, der wegen eines Leberkarzinoms verstorben ist, wurden alle Patienten 18 Monate lang nachbeobachtet.

e: Bei einem Patienten wurde „irrtümlich“ der Umschlag mit der Behandlungszuteilung geöffnet (und diese Randomisierungseinheit deshalb verworfen).

f: Trotz expliziter Äquivalenzfragestellung Fallzahlplanung für Überlegenheitsfragestellung (mit Power 80 % und $\alpha = 0,01$); keine Angabe eines Irrelevanzbereichs, aber auch keine Angabe zum projizierten Unterschied und zur angenommenen Variabilität.

g: Trotz angeblicher ITT-Auswertung wurden zum 12-Monats-Zeitpunkt 34 % der Patienten in der TURP-Gruppe und 23 % der Patienten in der PVP-Gruppe nicht in der Auswertung berücksichtigt.

h: Zahlreiche Diskrepanzen in den verschiedenen Publikationen: In der Publikation aus dem Jahr 2007 z. B. sind alle Angaben zur Änderung des IPSS zwischen Abstract, Fließtext und Ergebnistabelle diskrepanz. Auch in der Publikation aus dem Jahr 2009 sind die Angaben zwischen Abstract, Tabellen und Abbildungen ebenfalls nicht kongruent, was lt. Autorenantwort (s. Anhang D) hauptsächlich auf ein Vertauschen der Spalten in der Ergebnistabelle (2) der Publikation zurückzuführen ist.

5.6.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen

5.6.3.1 PVP vs. HoLAP

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen und zum Verlauf der maximalen Harnflussrate für den Vergleich PVP vs. HoLAP sind in Tabelle 12 bis Tabelle 14 dargestellt.

5.6.3.1.1 Irritative und obstruktive Symptomatik

Als Messinstrument zur Erfassung der irritativen und obstruktiven Symptomatik wurde der IPSS verwendet. Die Patienten wiesen zu Beginn Scorewerte auf, die an der Grenze zwischen einer mittelgradigen und einer ausgeprägten Symptomatik liegen. Nach zum Zeitpunkt 3 Monate numerisch günstigeren Werten für die PVP waren umgekehrt nach 12 Monaten numerisch günstigere Werte für die HoLAP zu verzeichnen. Allerdings waren die Unterschiede zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (Tabelle 12).

5.6.3.1.2 Lebensqualität der Patienten

Als Messinstrument wurde vermutlich die 1-Item-Frage des IPSS verwendet. Während auch hier anfänglich numerisch günstigere Werte für die PVP bestanden, war nach 12 Monaten praktisch kein Unterschied mehr zu beobachten. Auch bei dieser Zielgröße fielen die statistischen Tests nicht signifikant aus (Tabelle 12).

5.6.3.1.3 Dauer von Krankenhausaufenthalten

Die Krankenhausverweildauer betrug im Durchschnitt knapp ein Tag für beide Gruppen ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied (Tabelle 13).

5.6.3.1.4 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

Auch bei der Katheterisierungsdauer zeigte sich mit 1,65 Tagen (PVP) bzw. 2,1 Tagen (HoLAP) kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 13).

5.6.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Ein Hinweis auf einen Gruppenunterschied bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UEs) war nicht erkennbar (Tabelle 14).

5.6.3.1.6 Zusammenfassung PVP vs. HoLAP

Für diesen Vergleich konnte lediglich 1 RCT mit mäßiger Fallzahl (109 Patienten) berücksichtigt werden. Die Studie wies relevante Qualitätsmängel auf. Für keine der Interventionen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil. Allerdings kann dies auch nicht im Sinne einer Gleichwertigkeit interpretiert werden, da die Studie nicht erkennbar als Äquivalenzstudie konzipiert war. Unabhängig davon wäre jedoch Gleichwertigkeit von

untergeordnetem Interesse, da es sich bei beiden Interventionen um (zumindest bis dato) Verfahren mit unklarem Nutzen und keine Standardverfahren handelt⁵.

5.6.3.1.7 Ergänzende Darstellung: Maximale Harnflussrate

Auch bei der maximalen Harnflussrate bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 12).

⁵ Zur Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsproblematik im Vergleich zu einer Standardbehandlung wurde ausführlich im Abschlussbericht N04-01 Stellung bezogen (s. dort insbesondere den Abschnitt 4.4.6 sowie die Seiten 436 ff. und 444 ff. im Rahmen der Diskussion).

Tabelle 12: PVP vs. HoLAP – Ergebnisse zu quantitativen Zielkriterien im Verlauf^a

Studie	Zielkriterium	Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Elzayat 2009									
Patientenrelevante Zielkriterien									
PVP HoLAP	IPSS	18,4 (6,6) 20,0 (6,8)	5,8 (4,4) 8,4 (7,0)	7,7 (6,9) 7,8 (5,7)	8,2 (6,2) 6,2 (3,9)	- -	- -	- -	0,15 / 0,35 / 0,22
PVP HoLAP	QoL (IPSS) ^c	3,6 (1,4) 3,8 (1,5)	1,2 (1,1) 1,5 (1,4)	1,2 (1,1) 1,6 (1,3)	1,5 (1,4) 1,6 (1,2)	- -	- -	- -	0,46 / 0,81 / 0,81
PVP HoLAP	Sexualfunktion (IIEF-15) ^d	17,4 (9,4) 18,2 (10,0)	Keine genauen Daten mitgeteilt; lediglich Angabe, dass die postoperativen IIEF-Score-Werte im Verlauf eine numerische (aber nicht statistisch signifikante) Besserung zeigten und dass kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand.						
Ergänzende Information									
PVP HoLAP	Max. Harnfluss	6,4 (3,9) 6,7 (3,9)	18,7 (9,9) 18,4 (6,4)	19,4 (8,5) 17,4 (5,9)	18,4 (8,4) 17,2 (8,4)	- -	- -	- -	0,13 / 0,34 / 0,66
<p>Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“); HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; IIEF = International Index of Erectile Function; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; QoL = Quality of Life.</p> <p>„-“ = keine Angabe.</p> <p>a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.</p> <p>b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p> <p>d: (Vermutlich) bezogen auf 30 und 33 sexuell aktive Männer.</p>									

Tabelle 13: PVP vs. HoLAP – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer^a

Studie	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer
Elzayat 2009		
PVP	0,96 (0,27) Tage	1,65 (1,60) Tage
HoLAP	0,87 (0,30) Tage	2,1 (2,7) Tage
p-Werte	0,15	0,29
Erläuterung: „-“ = keine Angabe. HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata.		
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.		

Tabelle 14: PVP vs. HoLAP – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl Pat. mit UE / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	PVP	HoLAP		PVP	HoLAP
Elzayat 2009	* / 52	* / 57	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
PVP vs. HoLAP			Ejakulationsdysfunktion	-	-
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	10	13
			Retention	1	1
			Rekatheterisierung	6	7
			Harnwegsinfektion	2	3
			Strikturen (Harnröhre / Blasen-hals)	3 / 4	1 / 2
			<i>Unklare Klassifizierung:</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend, Stress / Drang)	2 / 3	1 / 4
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	-	-
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	1	2
			Bluttransfusion / schwere Blutung	-	-
			Tod	-	-
Erläuterungen: „#“ = Anzahl der als „schwer“ eingestuft UEs in Klammern, sofern aus den Publikationen ableitbar.; „-“ = keine Angabe; „*“ = Keine Angabe in der Publikation zur Gesamtzahl der Patienten, die ein UE erlitten haben; HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; post-OP: postoperativ; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; UE = unerwünschtes Ereignis.					

5.6.3.2 PVP vs. Standardbehandlung

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen und zum Verlauf der maximalen Harnflussrate für den Vergleich PVP vs. Standardbehandlung sind in Tabelle 15 bis Tabelle 19 dargestellt.

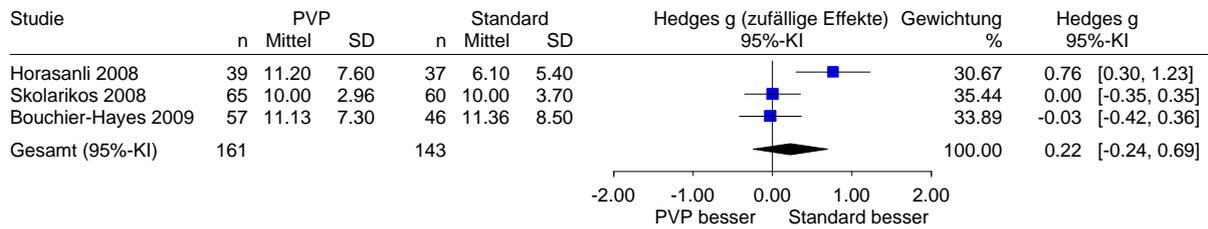
5.6.3.2.1 Irritative und obstruktive Symptomatik

Als Messinstrument zur Erfassung der irritativen und obstruktiven Symptomatik wurde in allen 3 Studien der IPSS verwendet. Die Patienten wiesen bei Bouchier-Hayes 2009 zu Beginn ein ausgeprägtes Beschwerdebild auf, bei Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 lagen die Scorewerte an der Grenze zwischen einer mittelgradigen und einer ausgeprägten Symptomatik. Während sich bei Horasanli 2008 sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TURP als Standardtherapie zeigte, waren die Werte bei Skolarikos 2008 zu diesen Zeitpunkten zwischen den Gruppen nahezu identisch. Mit zunehmender Studienzeit entwickelten sich die Ergebnisse bei Skolarikos 2008 jedoch numerisch (statistisch nicht signifikant) zugunsten der Adenomektomie. Bei Bouchier-Hayes 2009 ergaben sich im Verlauf zunehmend numerisch günstigere (jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikante) Werte für die PVP im Vergleich zur TURP (Tabelle 15).

Das statistische Poolen dieser Ergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse zeigt zu allen Zeitpunkten eine hohe Heterogenität (I^2 : 69,0 % bis 84,1 %), sodass ein gemeinsamer Schätzwert für beide Studien nicht sinnvoll interpretiert werden kann (Abbildung 2 bis Abbildung 4). Eine Unsicherheit ergibt sich darüber hinaus dadurch, dass bei Skolarikos 2008 der Mittelwert durch den Median und die Standardabweichung durch den Interquartilsabstand (dividiert durch 1,35, d. h. unter der Annahme normalverteilter Daten) approximiert werden mussten, um in die Meta-Analyse einbezogen werden zu können. Die derart geschätzte Standardabweichung ist deutlich geringer als bei den anderen beiden Studien. Weiterhin sind die Ergebnisse von Bouchier-Hayes 2009 mit einem besonderen Vorbehalt zu sehen (siehe Abschnitt 5.6.2.2.2). Da sich die 3 Studien in wesentlichen Charakteristika unterscheiden bzw. umgekehrt keine 2 Studien vergleichbare Charakteristika aufweisen (siehe Abschnitt 5.6.2.2.1), entfallen Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen zur Erklärung der Heterogenität. Bei den Ergebnissen zum 12-Monats-Zeitpunkt kommt hinzu, dass hier keine Werte für die Studie Horasanli 2008 vorliegen.

Ein Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsmodalitäten lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten, aber auch kein Nachweis einer oder auch Hinweis auf eine Gleichwertigkeit.

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
Symptom-Scores (IPSS) nach 3 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



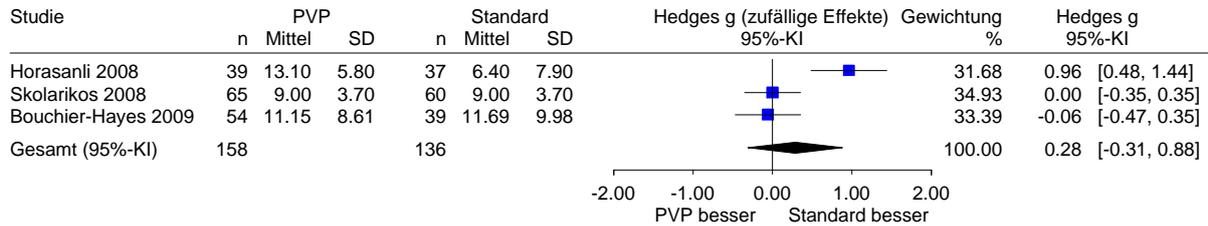
Heterogenität: $Q=8.1$, $df=2$ ($p=0.017$), $I^2=75.3\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.95 ($p=0.345$), $\tau^2=0.126$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 2: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (3 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
Symptom-Scores (IPSS) nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



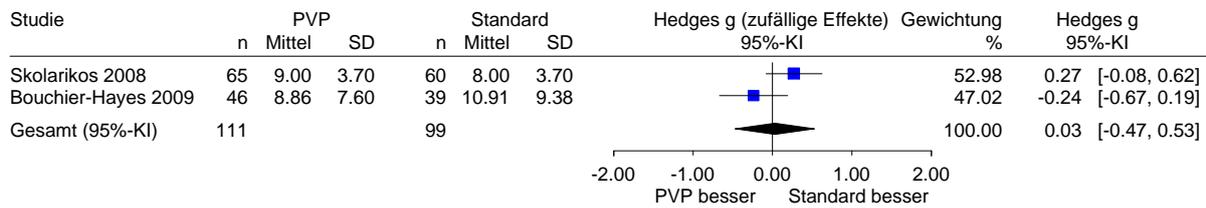
Heterogenität: $Q=12.55$, $df=2$ ($p=0.002$), $I^2=84.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.94 ($p=0.347$), $\tau^2=0.231$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 3: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
Symptom-Scores (IPSS) nach 12 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=3.23$, $df=1$ ($p=0.072$), $I^2=69\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.12 ($p=0.908$), $\tau^2=0.089$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 4: PVP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate)

Tabelle 15: PVP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik

Studie	Basisdaten ^a	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Horasanli 2008 ^b								
PVP	IPSS 18,9 (5,1)	11,2 (7,6)	13,1 (5,8)	-	-	-	-	0,01 / 0,01
TURP	20,2 (6,8)	6,1 (5,4)	6,4 (7,9)	-	-	-	-	
Skolarikos 2008 ^c								
PVP	IPSS 20 (15-23)	10 (8-12)	9 (7-12)	9 (7-12)	10 (7-12)	-	-	0,743 / 0,224 / 0,128 /
Adenomektomie	21 (16-24)	10 (7-12)	9 (7-12)	8 (7-12)	8,5 (7-12)	-	-	0,063
Bouchier-Hayes 2009 ^b								
PVP	IPSS 25,3 (5,9)	11,1 (7,3)	11,2 (8,6)	8,9 (7,6)	-	-	-	„ns“ / „ns“ / 0,124
TURP	25,4 (5,7)	11,4 (8,5)	11,7 (10,0)	10,9 (9,4)	-	-	-	
<p>Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgte pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten, Zeitpunkte getrennt durch „/“); „-“ = keine Angabe; „ns“ = „nicht signifikant“ laut Angabe der Autoren; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.</p> <p>a: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>b: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern (Werte teilweise gerundet).</p> <p>c: Alle Angaben als Median und Interquartilsabstand in Klammern (Werte teilweise gerundet).</p>								

5.6.3.2.2 Lebensqualität der Patienten

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte in den Studien heterogen. Bei Skolarikos 2008 und Bouchier-Hayes 2009 kam die 1-Item-Frage des IPSS zur Anwendung, bei Bouchier-Hayes 2009 zusätzlich der „Bother Score“ des IPSS. Die Sexualfunktion wurde in den Studien Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 mittels IIEF-5 erhoben, bei Bouchier-Hayes 2009 wurde der BSFQ eingesetzt (Tabelle 16). Bemerkenswert scheint, dass die Patienten in der Studie Skolarikos 2008 zu Beginn eine mäßige Einschränkung der Sexualfunktion aufwiesen, während dies bei den Patienten aus der Studie Horasanli 2008 nicht zu beobachten war.

Die Autoren der Studie Skolarikos 2008 konstatierten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Adenomektomie bezogen auf die 1-Item-Frage des IPSS zur Lebensqualität nach 6, 12 und 18 Monaten. Die angegebenen p-Werte sind bei identischen medianen Scorewerten für beide Gruppen kaum plausibel, wenngleich diese Einschätzung etwas unsicher ist, da eine sehr ungewöhnliche Verteilung (die Schätzwerte für das obere Quartil sind in der Adenomektomiegruppe etwas niedriger) bei dem eingesetzten U-Test ein solches Ergebnis eventuell erklären könnte. Allerdings wäre in diesem Fall die Relevanz bzw. die Angemessenheit einer statistischen Testung kritisch zu hinterfragen. Umgekehrt ergab sich laut Publikation kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,995$), während bei Approximation der Standardabweichung durch den Interquartilsabstand (geteilt durch 1,35) und Einsatz eines parametrischen Tests klar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der PVP anzunehmen wäre. Bei Bouchier-Hayes 2009 fanden sich keine Signifikanzangaben bezüglich der Lebensqualität. Eine Meta-Analyse beider Studien ist rein technisch für den 3- und 6-Monats-Zeitpunkt möglich (Abbildung 5 und Abbildung 6), allerdings verbietet eine sehr hohe Heterogenität zum Zeitpunkt 3 Monate eine gemeinsame Interpretation; die Heterogenität kann vermutlich durch die offenbar außergewöhnliche Verteilung der Werte bei Skolarikos 2008 erklärt werden. Nach 6 Monaten zeigt sich keine Heterogenität mehr, ebenso wenig ein statistisch signifikanter gepoolter Gruppenunterschied. Zum 12-Monats-Zeitpunkt wiederum ist keine Meta-Analyse möglich, da sich bei Skolarikos 2008 keine verwertbare Variabilitätsangabe findet (der Interquartilsabstand beträgt 0 Scorepunkte). Insgesamt erlauben die angegebenen Ergebnisse keine vernünftige Interpretation, auch wegen des Vorbehalts zu Bouchier-Hayes 2009 (siehe Abschnitt 5.6.2.2.2).

Bezüglich der Sexualfunktion (IIEF-5) wurde bei Horasanli 2008 zu beiden betrachteten postoperativen Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TURP angegeben. Die dafür herangezogenen p-Werte sind allerdings ebenfalls nicht plausibel, die eigene Berechnung ergibt keine statistische Signifikanz (Abbildung 7 bzw. Abbildung 8). Im Übrigen beschreiben die Autoren im Diskussionsteil der Publikation selbst, dass die diesbezüglichen Werte (zum 6-Monats-Zeitpunkt) ähnlich seien. Bei Skolarikos 2008 ergaben sich in beiden Gruppen nahezu identische Werte. Eine Meta-Analyse für beide Studien erbrachte für die beiden Zeitpunkte, bei denen ein Poolen möglich war, bei keiner bzw. nur geringer Heterogenität ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei Bouchier-Hayes 2009 schließlich wurden für den BSFQ keine konkreten Ergebnisse dargestellt,

sondern lediglich angegeben, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und postoperativ bestanden.

Ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen bezüglich der Lebensqualität (auch im Hinblick auf die Sexualfunktion) ist durch diese Daten weder belegt noch ergibt sich ein entsprechender Hinweis.

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
Lebensqualität nach 3 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



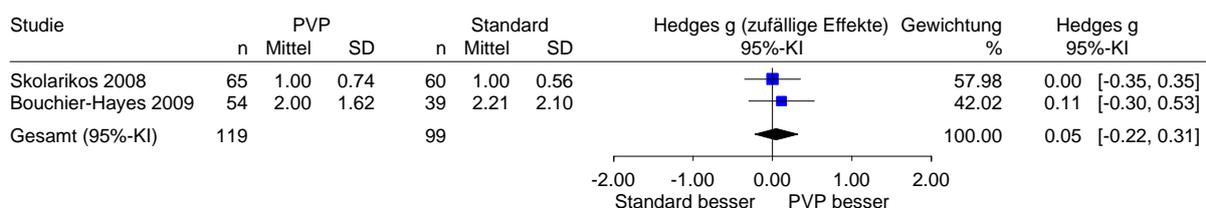
Heterogenität: $Q=27.44$, $df=1$ ($p=0.000$), $I^2=96.4\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.82 ($p=0.410$), $\tau^2=1.042$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 5: PVP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (3 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
Lebensqualität nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



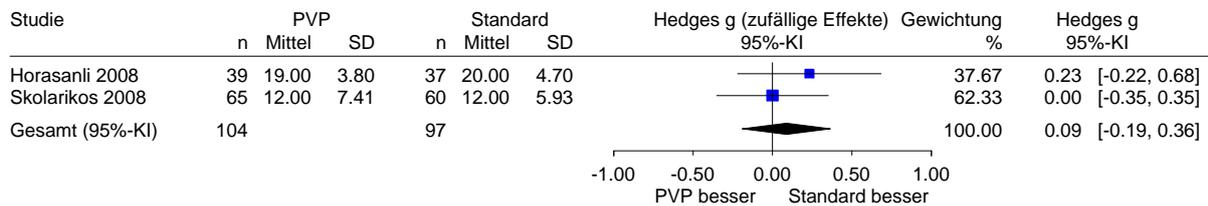
Heterogenität: $Q=0.17$, $df=1$ ($p=0.681$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.35 ($p=0.727$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 6: PVP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
 Sexualfunktion (IIEF-5) nach 3 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



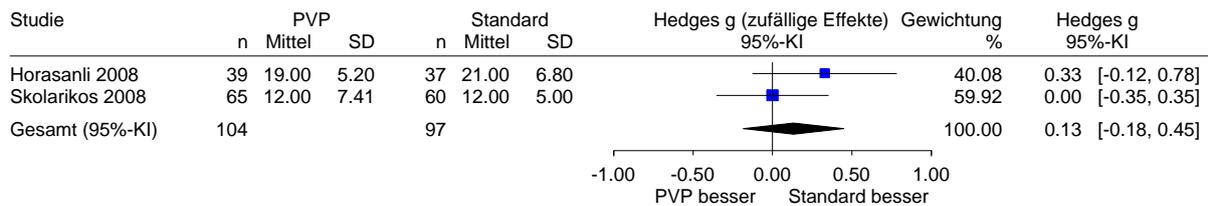
Heterogenität: $Q=0.63$, $df=1$ ($p=0.426$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.62 ($p=0.536$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 7: PVP vs. Standardbehandlung, Sexualfunktion (3 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
 Sexualfunktion (IIEF-5) nach 6 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.26$, $df=1$ ($p=0.262$), $I^2=20.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.82 ($p=0.413$), $\tau^2=0.011$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 8: PVP vs. Standardbehandlung, Sexualfunktion (6 Monate)

Tabelle 16: PVP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität

Studie	Basisdaten ^a	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*	
Horasanli 2008 ^b									
PVP	IIEF-5	19,9 (5,1)	19 (3,8)	19 (5,2)	-	-	-	(0,03 / 0,04) ^c	
TURP		20,1 (5,5)	20 (4,7)	21 (6,8)	-	-	-		
Skolarikos 2008 ^d									
PVP	QoL (IPSS)	3 (2-4)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	-	0,995 / (0,024 / 0,035 / 0,001) ^e	
Adenomektomie		3 (2,25-4)	2 (1-2)	1 (0,25-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	-		
	IIEF-5	12 (8-16)	12 (7-17)	12 (7-17)	12 (7,5-17)	12 (7-17)	-	0,850 / 0,940 / 0,964 / 0,987	
		12 (7-16)	12 (7-15)	12 (9-15,75)	12 (8-16)	12 (9-17)	-		
Bouchier-Hayes 2009 ^b									
PVP	QoL (IPSS)	4,7 (1,2)	2,3 (1,8)	2,0 (1,6)	1,9 (1,7)	-	-	- / - / -	
TURP		5,1 (0,9)	2,1 (1,7)	2,2 (2,1)	2,1 (1,7)	-	-		
	Bother Score	3,5 (0,9)	2,3 (1,5)	1,7 (1,0)	1,6 (1,2)	-	-	- / - / -	
		3,3 (1,0)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)	1,6 (1,0)	-	-		
	BSFQ	Laut Angabe der Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und postoperativ.							
<p>Erläuterungen: „,*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgte pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten, Zeitpunkte getrennt durch „/“); „-“ = keine Angabe; IIEF = International Index of Erectile Function; IPSS = International Prostatic Symptom Score; BSFQ = Brief Sexual Function Questionnaire (in der Publikation aus 2009 allerdings als „Baseline Sexual Function Questionnaire“ bezeichnet); PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; QoL = Quality of Life; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.</p> <p>a: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt. b: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern (Werte teilweise gerundet). c: p-Werte nicht plausibel. d: Alle Angaben als Median und Interquartilsabstand in Klammern (Werte teilweise gerundet). e: p-Werte kaum plausibel.</p>									

5.6.3.2.3 Dauer von Krankenhausaufenthalten

In allen 3 Studien war die Krankenhausverweildauer in der PVP-Gruppe um mehr als 50 % (und statistisch signifikant) niedriger (Tabelle 17). Dies kann trotz der eingeschränkten Interpretierbarkeit der Daten aus den Studien als ein Hinweis auf einen diesbezüglichen Vorteil der PVP interpretiert werden. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde aufgrund des klaren qualitativen Ergebnisses verzichtet. Dies ist kongruent zum Vorgehen beim Abschlussbericht N04-01.

5.6.3.2.4 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

Auch die postoperative Katheterisierungsdauer war in den Studien in der PVP-Gruppe deutlich und statistisch signifikant niedriger (Tabelle 17). Dies kann ebenfalls als ein Hinweis auf einen diesbezüglichen Vorteil der PVP interpretiert werden. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde aus dem zuvor genannten Grund ebenfalls verzichtet.

Tabelle 17: PVP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer

Studie	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer
Horasanli 2008 ^a		
PVP	2,0 (0,7) Tage	1,7 (0,8) Tage
TURP	4,8 (1,2) Tage	3,9 (1,2) Tage
p-Werte	0,02	0,02
Skolarikos 2008 ^b		
PVP	48 (24-48) Stunden	24 (20-36) Stunden
Adenomektomie	144 (120-144) Stunden	120 (96-144) Stunden
p-Werte	< 0,001	< 0,001
Bouchier-Hayes 2009 ^a		
PVP	1,1 (0,4) Tage	13,8 (9,6) Stunden
TURP	3,3 (1,0) Tage	44,2 (33,6) Stunden
p-Werte	< 0,001	< 0,001
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.		
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern (Werte teilweise gerundet).		
b: Alle Angaben als Median und Interquartilsabstand in Klammern (Werte teilweise gerundet).		

5.6.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse

Allein bezüglich behandlungsbedürftiger Blutungen (schwerwiegendes UE) ergab sich der Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der PVP. Bei Bouchier-Hayes 2009 war zwar lediglich bei einem Patienten in der TURP-Gruppe eine Bluttransfusion erforderlich, allerdings wurde für 3 Patienten zusätzlich⁶ angegeben, dass sie eine erneute Blutung hatten, die eine

⁶ Wobei unklar ist, ob der Patient, bei dem eine Bluttransfusion notwendig war, zu diesen 3 Patienten zählt.

Neuaufnahme und Rekatheterisierung erforderlich machte (gegenüber einem Patienten in der PVP-Gruppe).

Eine qualitative Heterogenität ergab sich für Retentionen: Während bei Horasanli 2008 mehr Retentionen unter der PVP beobachtet wurden (6 von 39 vs. 1 von 37), war dies bei Bouchier-Hayes 2009 genau umgekehrt (3 vs. 17 bei unklaren Nennern).

Bei allen anderen UEs bzw. Komplikationen zeigten sich in der Gesamtschau der 3 Studien keine auffälligen Signale für einen Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 18).

Bei Bouchier-Hayes 2009 wurde bei einem Patienten aus der TURP-Gruppe ein TUR-Syndrom beobachtet. In den Publikationen zu den Studien Horasanli 2008 und Skolarikos 2008 wurde explizit hervorgehoben, dass kein TUR-Syndrom in der TURP- bzw. PVP-Gruppe aufgetreten war.

Tabelle 18: PVP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl Pat. mit UE / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	PVP	Standard		PVP	Standard
Horasanli 2008 PVP vs. TURP	* / 39	* / 37	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion	19	21
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	0	0
			Retention	6	1
			Rekatheterisierung ^a	6	1
			Harnwegsinfektion	6	5
			Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	2	3
			<i>Unklare Klassifizierung:^b</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	-	-
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	-	-
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	7	0
			Bluttransfusion / schwere Blutung	0	3
		Tod	-	-	
Skolarikos 2008 PVP vs. Adenomektomie	* / 65	* / 60	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion	-	-
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	5	7
			Retention	-	-
			Rekatheterisierung	7	10
			Harnwegsinfektion	14	16
			Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	-	-
			<i>Unklare Klassifizierung:</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	0	0
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	0	0
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	3	3
			Bluttransfusion / schwere Blutung	0	8
		Tod	1	0	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: PVP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Pat. mit UE / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	PVP	Standard		PVP	Standard
Bouchier-Hayes 2009 PVP vs. TURP	* / ?	* / ?	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion	-	-
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	5	7
			Retention	3	17
			Rekatheterisierung	1	2
			Harnwegsinfektion	5	2
			Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	4	4
			<i>Unklare Klassifizierung:</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	-	-
			<i>Schwerwiegende UEs^c:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	-	-
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	6	2
			Bluttransfusion / schwere Blutung	0	1
		Tod	?	?	
<p>Erläuterungen: „[#]“ = Anzahl der als „schwer“ eingestuft UEs in Klammern, sofern aus den Publikationen ableitbar; „-“ = keine Angabe; „*“ = Keine Angabe in der Publikation zur Gesamtzahl der Patienten, die ein UE erlitten haben; „?“ = unklar; post-OP = postoperativ; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; UE = unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Hierbei handelte es sich um die dieselben Patienten wie die mit einer Retention.</p> <p>b: In der TURP-Gruppe trat zusätzlich 1 Fall von Kapselperforation mit Blutung auf.</p> <p>c: In der TURP-Gruppe hatten 3 Patienten eine erneute Blutung, die eine Neuaufnahme und Rekatheterisierung erforderlich machte, gegenüber einem Patienten in der PVP-Gruppe.</p>					

5.6.3.2.6 Zusammenfassung PVP vs. Standardbehandlung

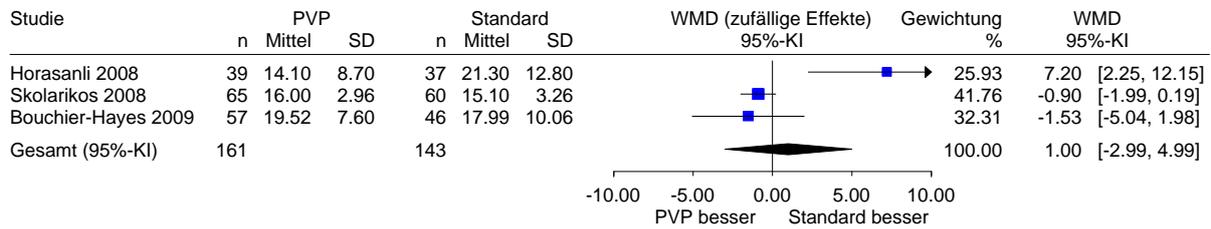
Für diesen Vergleich konnten 3 RCTs mit geringer bzw. mäßiger Fallzahl (zusammen 320 Patienten) berücksichtigt werden. Die Studien wiesen relevante Qualitätsmängel auf, sodass die Ergebnisse mit großer Zurückhaltung interpretiert werden müssen. Dies trifft im Besonderen auf die zuletzt (vollständig) publizierte Arbeit von Bouchier-Hayes 2009 zu. Die Ergebnisse zur irritativen und obstruktiven Symptomatik zeigen eine bedeutsame Heterogenität, sodass keine gemeinsame Interpretation möglich ist. Die Heterogenität ist auch nicht erklärbar. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass bei Skolarikos 2008 für die Meta-Analyse eine Approximation der Standardabweichung durch den Interquartilsabstand erfolgen musste, was eine sehr niedrige Schätzung ergab. Somit lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit gegenüber den Standardverfahren ableiten. Die Ergebnisse sind auch bezüglich der Lebensqualität nicht eindeutig, erschwerend kommt hier hinzu, dass die Erfassung der entsprechenden Daten nicht einheitlich war und in den Studien entweder keine oder nicht bzw. kaum plausible p-Werte für den statistischen Gruppenvergleich angegeben wurden. Ein diesbezüglicher Vorteil für eine der Behandlungen lässt sich aus den Daten nicht ableiten. Für die Krankenhausverweildauer, die Katheterisierungszeit und das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Blutung (schwerwiegendes UE) zeigen sich trotz der mangelhaften Datenqualität Hinweise auf einen Vorteil für die PVP.

5.6.3.2.7 Ergänzende Darstellung: Maximale Harnflussrate

Die Ergebnisse zur maximalen Harnflussrate (Tabelle 19) entsprechen in etwa denen zur obstruktiven Symptomatik.

Das statistische Poolen dieser Ergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse ergibt wiederum für den 3- und 6-Monats-Zeitpunkt eine hohe Heterogenität (I^2 : 80,2 % bzw. 86,5 %), sodass ein gemeinsamer Schätzwert nicht sinnvoll interpretiert werden kann. Zum Zeitpunkt 12 Monate liegen keine Ergebnisse für Horasanli 2008 vor (Abbildung 9 bis Abbildung 11). Auch für die maximale Harnflussrate besteht die Unsicherheit der Schätzung der Standardabweichungen aus der Studie Skolarikos 2008. Im Übrigen stehen die Ergebnisse für Bouchier-Hayes 2009 unter einem besonderen Vorbehalt (siehe Abschnitt 5.6.2.2.2).

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
 Maximale Harnflussrate nach 3 Monaten
 Distanzmaß: Gewichtete Differenz der Mittelwerte



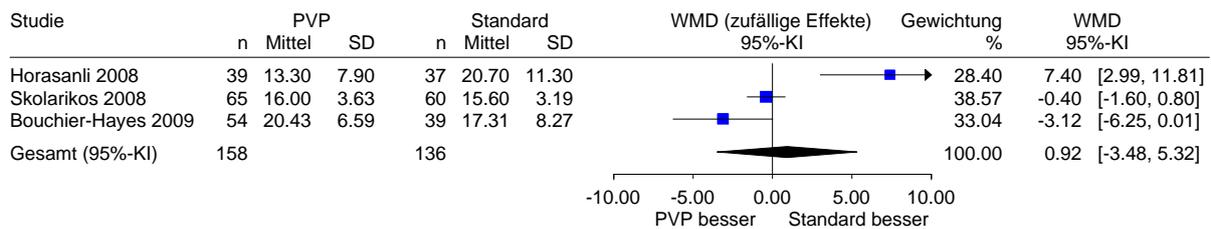
Heterogenität: $Q=10.11$, $df=2$ ($p=0.006$), $I^2=80.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.49 ($p=0.624$), $\tau^2=9.613$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 9: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (3 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
 Maximale Harnflussrate nach 6 Monaten
 Distanzmaß: Gewichtete Differenz der Mittelwerte



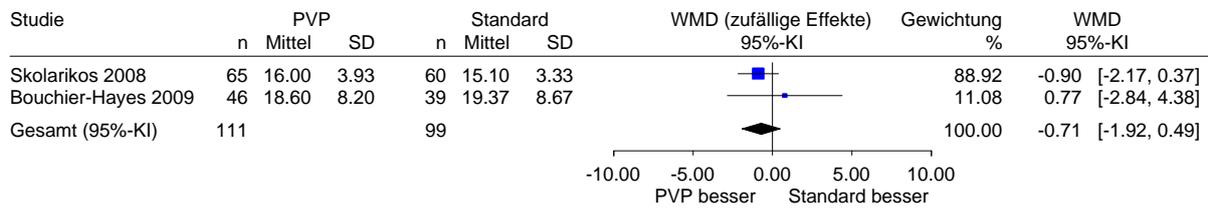
Heterogenität: $Q=14.87$, $df=2$ ($p=0.001$), $I^2=86.5\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.41 ($p=0.683$), $\tau^2=12.695$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 10: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: PVP vs. Standard
 Maximale Harnflussrate nach 12 Monaten
 Distanzmaß: Gewichtete Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.73$, $df=1$ ($p=0.392$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.17 ($p=0.243$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Skolarikos 2008: Mittelwert durch Median und SDs durch Interquartilsabstand/1,35 approximiert.

Abbildung 11: PVP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (ml/Sek.) (12 Monate)

Tabelle 19: PVP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.)

Studie	Basisdaten ^a	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Horasanli 2008 ^b								
PVP	Max.	8,6 (5,2)	14,1 (8,7)	13,3 (7,9)	-	-	-	0,02 / 0,02
TURP	Harnfluss	9,2 (5,6)	21,3 (12,8)	20,7 (11,3)	-	-	-	
Skolarikos 2008 ^c								
PVP	Max.	9 (7-11)	16 (14-18)	16 (14-19)	16 (14-19)	16 (14-19)	-	0,255 / 0,220 / 0,186 /
Adenomektomie	Harnfluss	8 (6-10)	15 (13-17)	16 (13-17)	15 (13-18)	15 (13-17)	-	0,271
Bouchier-Hayes 2009 ^b								
PVP	Max.	8,8 (2,6)	19,5 (7,6)	20,4 (6,6)	18,6 (8,2)	-	-	- / < 0,05 / 0,286
TURP	Harnfluss	8,9 (3,0)	18,0 (10,1)	17,3 (8,3)	19,4 (8,7)	-	-	

Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgte pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten, Zeitpunkte getrennt durch „/“); „-“ = keine Angabe; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.

a: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.

b: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.

c: Alle Angaben als Median und Interquartilsabstand in Klammern (Werte teilweise gerundet).

5.7 Holmium-Laser-Therapie

5.7.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 20 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Untersuchung der Holmium-Laser-Therapie, zusätzlich zu den bereits im Abschlussbericht N04-01 gefundenen Studien. In die Bewertung eingeschlossen wurden die durch die Suche identifizierten relevanten und vollständig publizierten Studien.

Die Darstellung der Studie zum Vergleich der HoLAP mit der PVP (Elzayat 2009) findet sich in Abschnitt 5.6 (zur PVP) und ist nachfolgend nicht mit aufgeführt.

Tabelle 20: Holmium-Laser – Studienpool

Vergleich Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Ref.	Design	In Nutzenbewertung
HoLEP vs. Standardbehandlung				
Mavuduru 2009	Mavuduru RM et al. Urol Int 2009; 82: 130-135	[20]	RCT	Ja
Zhang 2007	Zhang Y et al. Zhong Hua Nan Ke Xue 2007; 13: 1091-1093	[21]	RCT	Ja
Erläuterung: HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; RCT = Randomised Controlled Trial.				

5.7.1.1 HoLEP vs. Standardbehandlung

5.7.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die beiden zu diesem Vergleich zusätzlich gefundenen Studien wurden monozentrisch in Indien (Mavuduru 2009) bzw. China (Zhang 2007) in einem stationären Setting durchgeführt. Es wurden jeweils 30 bzw. 60 Patienten randomisiert, davon bei Mavuduru 2009 15 zur HoLEP und 15 zur TURP, bei Zhang 2007 32 zur HoLEP und 28 zur Adenomektomie. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in beiden Publikationen kaum, bei Zhang 2007 wurde lediglich ein Prostatagewicht von mehr als 100 g als Einschlusskriterium gefordert.

Für die HoLEP wurde in beiden Studien ein Versapulse-Holmium-Laser eingesetzt, die applizierte Energie war bei Mavuduru 2009 mit 2,0 J bei 35 bis 40 Hz etwas geringer als bei Zhang 2007 (2,0 J bei 40 bis 50 Hz). Die Behandlungsdauer für die HoLEP war mit durchschnittlich 138,5 Min. bei Zhang 2007 fast 3mal so hoch wie bei Mavuduru 2009 (53 Min.), in beiden Studien war sie im HoLEP-Arm höher als im jeweiligen Kontrollarm. Das bei Mavuduru 2009 für die HoLEP eingesetzte Resektoskop wies ein geringfügig höheres Lumen auf als das für die TURP (27F vs. 26F). Ansonsten blieb in beiden Studien die Beschreibung der Kontrollinterventionen und der sonstigen Begleitumstände der Behandlungen rudimentär.

Zur Messung der obstruktiven Symptomatik kam in beiden Studien der IPSS zur Anwendung. Bei Zhang 2007 wurde zusätzlich die 1-Item-Frage des IPSS zur Lebensqualität ausgewertet. Daten zur Sexualfunktion wurden nicht erhoben.

Beide Studien unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten: Die Patienten bei Mavuduru 2009 waren jünger als bei Zhang 2007 (unter 70 Jahre gegenüber deutlich über 70 Jahre), wiesen weniger stark ausgeprägte Symptome auf (gut 20 Scorepunkte gegenüber gut 25 Scorepunkten) und hatten kleinere Prostatae (ca. 36 g gegenüber etwa 150 ml). In beiden Studien zeigten die Patienten zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters Unterschiede, allerdings in gegenläufiger Richtung: Während die Patienten im HoLEP-Arm bei Mavuduru 2009 3,4 Jahre älter als im TURP-Arm waren, waren sie bei Zhang 2007 3,6 Jahre jünger als in der Adenomektomiegruppe. Im Hinblick auf die maximale Harnflussrate waren die Studien mit 6 ml/Sek. bis 7 ml/Sek. untereinander und auch zwischen den Gruppen annähernd vergleichbar.

Die grundlegenden Charakteristika der Studiendesigns und Studienpopulationen sind auch in Tabelle 21 bis Tabelle 24 dargestellt.

5.7.1.1.2 Studien- und Publikationsqualität

In Tabelle 25 findet sich die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Beide Studien wiesen grobe Mängel der Studien- und Publikationsqualität auf. So fand sich jeweils keine Beschreibung zur Aufrechterhaltung des Concealments, ebenso erfolgte keine irgendwie geartete Verblindung. Einzig positiv hervorgehoben werden kann, dass nur wenige Patienten offenbar nicht in die Auswertung eingingen, was allerdings durch die jeweils recht kurzen Beobachtungsdauern (9 Monate bei Mavuduru 2009 bzw. 3 Monate bei Zhang 2007) relativiert wird.

Tabelle 21: HoLEP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika

Studie	Zentren	Rekrutierungszeitraum Beobachtungsdauer	Zahl der randomisierten Patienten	Land Setting ^a	Relevante Zielkriterien ^b
Mavuduru 2009	Monzentrisch	- 9 Monate	HoLEP: 15 TURP: 15	Indien Stationär	IPSS Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer ^c Unerwünschte Ereignisse
Zhang 2007	Monzentrisch	05/2002-05/2006 3 Monate	HoLEP: 32 Adenomektomie: 28	China Stationär	IPSS Lebensqualität ^d Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.</p> <p>a: Angabe bezieht sich jeweils auf beide Interventionen.</p> <p>b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 des Abschlussberichts N04-01, als „primär“ deklarierte Zielkriterien im Fettdruck.</p> <p>c: Dazu finden sich allerdings in der Publikation keine Ergebnisse.</p> <p>d: 1-Item-Frage des IPSS.</p>					

Tabelle 22: HoLEP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien ^a
Mavuduru 2009	Symptome: - Max. Harnflussrate: -, Restharnvolumen: - Prostatagewicht: - Alter: -	Keine über in Fußnote (a) genannten Kriterien hinausgehenden Ausschlussgründe beschrieben.
Zhang 2007	Symptome: - Max. Harnflussrate: -, Restharnvolumen: - Prostatagewicht: > 100 g Alter: -	-
Erläuterung: „-“ = keine Angabe. a: Über die üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Prostatakarzinom und anderweitige Erkrankungen der Prostata, Prostatavoroperation, isolierte oder asymmetrische Vergrößerung des Mittellappens, begleitende Erkrankungen der Harnröhre oder -blase, akuter Harnverhalt, konkurrierende medikamentöse Begleittherapien, Gerinnungsstörungen, unzureichende Compliance.		

Tabelle 23: HoLEP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten^{a, b}

Studie		HoLEP	Standard		HoLEP	Standard
Mavuduru 2009	Alter	69,9 (9,6)	66,5 (5,8)	Prostatagewicht (g)	36,5 (12,3)	36,3 (11,4)
	Symptome (IPSS)	22,5 (4,8)	21,4 (3,7)	Lebensqualität	-	-
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	5,8 (2,7)	6,9 (2,5)	Sexualfunktion	-	-
Zhang 2007	Alter	72,1 (6,3)	75,7 (5,1)	Prostatavolumen (ml)	139,6 (26,4)	157,2 (35,1)
	Symptome (IPSS)	27,4 (5,5)	25,1 (6,4)	Lebensqualität ^c	4,7 (1,2)	4,6 (1,0)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	6,1 (2,9)	6,7 (2,8)	Sexualfunktion	-	-
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score. a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt. b: Alle Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt. c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.						

Tabelle 24: HoLEP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen^a

Studie	HoLEP	Standard
Mavuduru 2009	Gerät/Verfahren: Versapulse-Holmium-Laser in 27F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 2,0 J bei 35-40 Hz Behandlungsdauer: 53 (9,8) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaprophylaxe: -	TURP (keine nähere Beschreibung), 26F kontinuierliches Flow-Resektoskop Behandlungsdauer: 43 (9,4) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaprophylaxe: -
Zhang 2007	Gerät/Verfahren: Versapulse-Select-Holmium-Laser in 27F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 2,0 J bei 40-50 Hz Behandlungsdauer: 138,5 (47,0) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaprophylaxe: -	Adenomektomie (suprapubisch, transvesikal, sonstkeine nähere Beschreibung) Behandlungsdauer: 99,8 (26,2) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Periduralanästhesie Antibiotikaprophylaxe: -
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; Hz = Hertz; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata. a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt. b: Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$)</p>		

Tabelle 25: HoLEP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität

Studie	Concealment adäquat beschrieben	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Beschreibung von Ausfallraten: Anzahl genannt / Gründe genannt	ITT-Analyse adäquat [#]	Relevante Daten- inkonsistenz	Biometrische Qualität
		Weiter- behandlung	Patient	Ziel- kriterien					
Mavuduru 2009	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja / -	(Ja) ^a	(Ja) ^b	Grobe Mängel
Zhang 2007	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja / Nein	Ja	Nein	Grobe Mängel

Erläuterung: „#“ = ohne relevante Abweichung vom ITT-Prinzip; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; ITT = Intention-to-Treat.
a: Aufgrund der geringen Fallzahl prozentuale Abweichung von > 5 % der nicht in der Analyse berücksichtigten Daten (2/15 vs. 1/15) als nicht relevant eingestuft.
b: Krankenhausverweildauer in Publikation als Zielgröße genannt, aber keine Ergebnisse dazu berichtet.

5.7.2 Ergebnisse zu den Therapiezielen

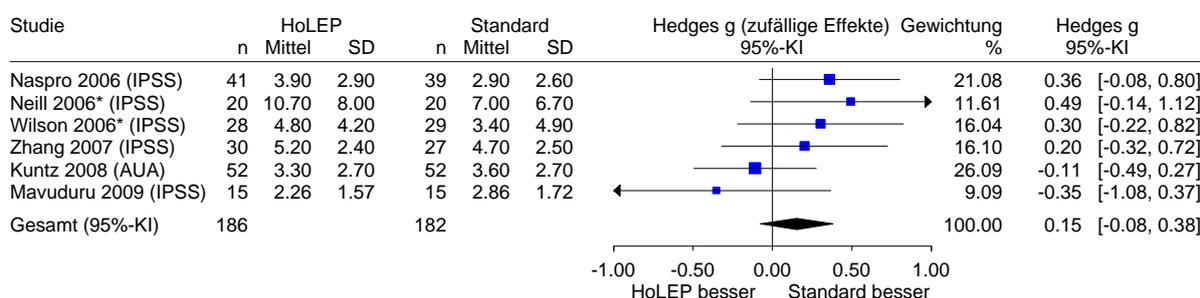
5.7.2.1 HoLEP vs. Standardbehandlung

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen und zum Verlauf der maximalen Harnflussrate für den Vergleich HoLEP vs. Standardbehandlung sind in Tabelle 26 bis Tabelle 30 dargestellt.

5.7.2.1.1 Irritative und obstruktive Symptomatik

Als Messinstrument zur Erfassung der irritativen und obstruktiven Symptomatik wurde in beiden Studien der IPSS verwendet. Die Patienten wiesen ein ausgeprägtes Beschwerdebild auf. In beiden Studien ergaben sich im Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Durch das Hinzufügen dieser Ergebnisse zu den bereits im Abschlussbericht N04-01 beschriebenen und meta-analytisch zusammengefassten Daten zeigten sich keine neuen Einsichten: Nach 3 Monaten besteht ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Standardtherapie (Abbildung 12), nach 12 Monaten persistiert das (bereits im Abschlussbericht N04-01 dargestellte) heterogene Bild (Abbildung 13).

Meta-Analyse BPS: HoLEP vs. Standard
Symptom-Scores nach 3 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=5.98$, $df=5$ ($p=0.308$), $I^2=16.4\%$
Gesamteffekt: Z Score= 1.31 ($p=0.190$), $\tau^2=0.013$

Bemerkungen:

Wilson 2006*: Berechnung von SD aus SEM und n.

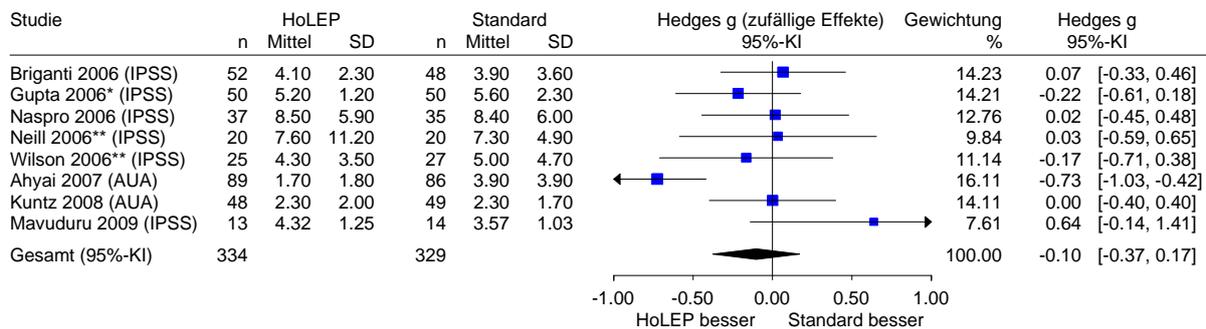
Neill 2006*: Berechnung von SD aus SEM und n.

Abbildung 12: HoLEP vs. Standardbehandlung. Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 255) zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (3 Monate)

Meta-Analyse BPS: HoLEP vs. Standard

Symptom-Scores nach 12 Monaten

Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=19.91$, $df=7$ ($p=0.006$), $I^2=64.8\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.74 ($p=0.458$), $\tau^2=0.094$

Bemerkungen:

Gupta 2006*: TURP als Standard gewählt.

Wilson 2006**: Berechnung von SD aus SEM und n.

Neill 2006**: Berechnung von SD aus SEM und n.

Bei Mavuduru 2009 wurden entsprechend der Methodik im Abschlussbericht N04-01 die 9-Monats-Werte herangezogen (Zeitfenster 9-17 Monate).

Abbildung 13: HoLEP vs. Standardbehandlung. Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 256) zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (12 Monate)

Tabelle 26: HoLEP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik^a

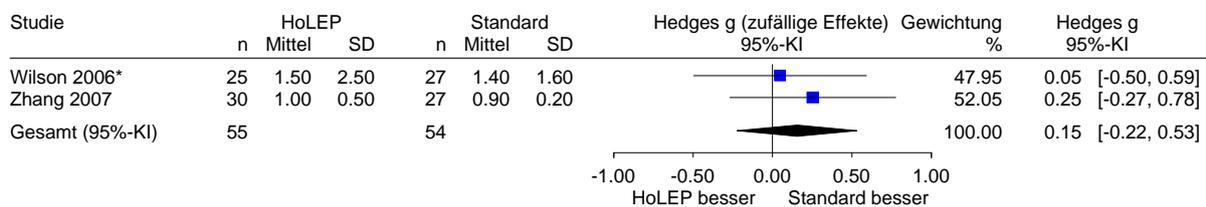
Studie	Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Mavuduru 2009								
HoLEP	IPSS	22,5 (4,8)	2,3 (1,6)	-	4,3 (1,3)	-	-	0,329 / 0,370
TURP		21,4 (3,7)	2,9 (1,7)	-	3,6 (1,0)	-	-	
Zhang 2007								
HoLEP	IPSS	27,4 (5,5)	5,2 (2,4)	-	-	-	-	> 0,05
Adenomektomie		25,1 (6,4)	4,7 (2,5)	-	-	-	-	
Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“); „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata. a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern. b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.								

5.7.2.1.2 Lebensqualität der Patienten

Die Veränderung der Lebensqualität wurde nur in der Studie Zhang 2007 untersucht, vermutlich mit der 1-Item-Frage des IPSS; es stehen auch lediglich Daten nach 3 Monaten zur Verfügung. Durch das Hinzufügen dieser Ergebnisse zu den bereits im Abschlussbericht N04-01 beschriebenen Ergebnissen ist nun eine Meta-Analyse aus 2 Studien möglich, mit einem leichten numerischen Unterschied zugunsten der Standardtherapie ohne statistische Signifikanz (Abbildung 14).

Ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen bezüglich der Lebensqualität ist durch diese Daten weiterhin nicht belegt.

Meta-Analyse BPS: HoLEP vs. Standard
Lebensqualität nach 3 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.29$, $df=1$ ($p=0.591$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.81 ($p=0.420$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Wilson 2006*: Studie aus Abschlussbericht N04-01; Berechnung von SD aus SEM und n.

Abbildung 14: HoLEP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (3 Monate)

Tabelle 27: HoLEP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität

Studie	Basisdaten ^a	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Zhang 2007 ^b								
HoLEP	QoL (IPSS) ^c 4,7 (1,2)	1,0 (0,5)	-	-	-	-	-	> 0,05
Adenomektomie	4,6 (1,0)	0,9 (0,2)	-	-	-	-	-	

Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“)
 „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score; QoL = Quality of Life;
 SD = Standardabweichung (Standard Deviation).

a: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.
 b: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.
 c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.

5.7.2.1.3 Dauer von Krankenhausaufenthalten

Daten zur Krankenhausverweildauer wurden nur bei Zhang 2007 dokumentiert (Tabelle 28). Sie bestätigen das diesbezügliche Ergebnis aus dem Abschlussbericht N04-01 des Belegs für einen Vorteil zugunsten der HoLEP.

5.7.2.1.4 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

In beiden Studien wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Katheterisierungszeit beobachtet (Tabelle 28). Auch diese Daten bestätigen das diesbezügliche Ergebnis aus dem Abschlussbericht N04-01 des Belegs für einen Vorteil zugunsten der HoLEP.

Tabelle 28: HoLEP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer^a

Studie	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer
Mavuduru 2009		
HoLEP	-	46,4 (14,3) Stunden
TURP	-	78,2 (17,8) Stunden
p-Werte	-	< 0,001
Zhang 2007		
HoLEP	5,7 (1,2) Tage	1,5 (0,5) Tage
Adenomektomie	13,0 (3,5) Tage	3,5 (2,8) Tage
p-Werte	< 0,01	< 0,01
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.		
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.		

5.7.2.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen (Tabelle 29) ergeben sich ebenfalls keine neuen Aspekte, zumal die beiden Studien entsprechend der Methodik aus dem Abschlussbericht N04-01 zu klein waren, um aus ihnen diesbezügliche Signale ableiten zu können. Dessen ungeachtet kann konstatiert werden, dass behandlungsbedürftige Blutungen (schwerwiegendes UE) nur in den Standardtherapiearmen beobachtet wurden.

Bei Mavuduru 2009 wurde über einen Patienten mit einem postoperativen Verwirrheitszustand bei erniedrigtem Serum-Natrium-Spiegel berichtet. Nach Einleitung entsprechender Maßnahmen verschwanden die klinischen Symptome innerhalb von 12 Stunden.

Tabelle 29: HoLEP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl Pat. mit UE ^a / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	HoLEP	Standard		HoLEP	Standard
Mavuduru 2009 HoLEP vs. TURP	4 ^b / 15	6 ^b / 15	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i> Ejakulationsdysfunktion Irritative post-OP Miktions-symptomatik Retention Rekatheterisierung Harnwegsinfektion Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	- 1 - 1 - 0	- 3 - 1 - 2
			<i>Unklare Klassifizierung:</i> Erektile Dysfunktion Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	- 1	- 0
			<i>Schwerwiegende UEs:</i> Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend) Infektion anderer Art Reintervention Bluttransfusion / schwere Blutung Tod	1 - - 0 -	0 - - 3 ^c -
Zhang 2007 HoLEP vs. Adenomektomie	* / 32	* / 28	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i> Ejakulationsdysfunktion Irritative post-OP Miktions-symptomatik Retention Rekatheterisierung Harnwegsinfektion Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	- - - - - 2	- - - - - 2
			<i>Unklare Klassifizierung:</i> Erektile Dysfunktion Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend) ^d	- 5	- 3
			<i>Schwerwiegende UEs:</i> Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend) Infektion anderer Art Reintervention Bluttransfusion / schwere Blutung Tod	- - - 0 -	- - - 5 -
<p>Erläuterungen: [#] = Anzahl der als „schwer“ eingestuften UEs in Klammern, sofern aus den Publikationen ableitbar; „-“ = keine Angabe; „*“ = Keine Angabe in der Publikation zur Gesamtzahl der Patienten, die ein UE erlitten haben; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; post-OP = postoperativ; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; UE = unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Einzelne Patienten können mehrere UEs aufweisen. b: Die Angaben beziehen sich auf den Zeitraum nach Entfernen des Katheters. c: 1 Patient benötigte eine Bluttransfusion, bei 2 Patienten trat eine als „schwer“ bezeichnete Hämaturie auf; es ist unklar, ob es sich um 3 Ereignisse bei 3 oder 2 Patienten handelt. d: Stressinkontinenz, alle nach 3 Monaten nicht mehr zu beobachten.</p>					

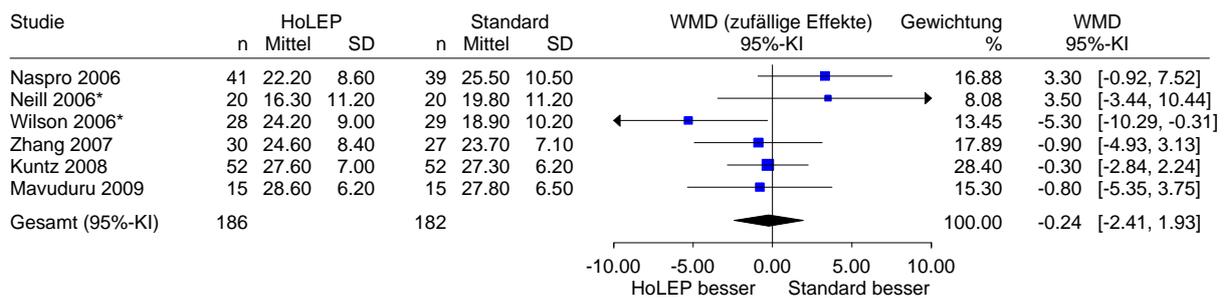
5.7.2.1.6 Zusammenfassung HoLEP vs. Standardbehandlung

Für diesen Vergleich konnten lediglich 2 neue RCTs mit jeweils geringer Fallzahl (zusammen 90 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln identifiziert werden. Die Studien ergaben keine über die im Abschlussbericht N04-01 getroffenen Feststellungen hinausgehenden, neuen Aspekte.

5.7.2.1.7 Ergänzende Darstellung: Maximale Harnflussrate

Durch das Hinzufügen der Ergebnisse aus den beiden Studien (Tabelle 30) zu den bereits im Abschlussbericht N04-01 beschriebenen und meta-analytisch zusammengefassten Daten reduziert sich zum 3-Monats-Zeitpunkt die Heterogenität (Abbildung 15). Da zu den anderen Zeitpunkten keine weiteren Daten vorliegen, ergeben sich keine neuen Einsichten.

Meta-Analyse BPS: HoLEP vs. Standard
Maximale Harnflussrate nach 3 Monaten
Distanzmaß: Gewichtete Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=7.94$, $df=5$ ($p=0.160$), $I^2=37\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 ($p=0.827$), $\tau^2=2.639$

Bemerkungen:

Wilson 2006*: Berechnung von SD aus SEM und n.

Neill 2006*: Berechnung von SD aus SEM und n.

Abbildung 15: Aktualisierung der Meta-Analyse aus dem Abschlussbericht N04-01 (s. dort Seite 275) zur maximalen Harnflussrate (ml/Sek.) (3 Monate)

Tabelle 30: HoLEP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.)^a

Studie	Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Mavuduru 2009								
HoLEP	Max.	5,8 (2,7)	28,6 (6,2)	-	- ^c	-	-	0,721
TURP	Harnfluss	6,9 (2,5)	27,8 (6,5)	-	- ^c	-	-	
Zhang 2007								
HoLEP	Max.	6,1 (2,9)	24,6 (8,4)	-	-	-	-	> 0,05
Adenomektomie	Harnfluss	6,7 (2,8)	23,7 (7,1)	-	-	-	-	
Erläuterungen: „-“ = keine Angabe; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.								
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.								
b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.								
c: Es werden identische Werte wie beim 3-Monats-Follow-up angegeben, was allerdings nicht plausibel ist, da weniger Patienten zur Verfügung standen, der p-Wert für den Gruppenvergleich aber niedriger ist.								

5.8 Transurethrale Mikrowellen Thermotherapie (TUMT)

Für die TUMT wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen, potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.9 Transurethrale Radiofrequente Nadelablation (TUNA)

Für die TUNA wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.10 Fokussierter Ultraschall (High Intensity Focused Ultrasound [HIFU])

5.10.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 31 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Untersuchung des HIFU. Die durch die Suche identifizierte relevante und vollständig publizierte Studie wurde in die Bewertung eingeschlossen.

Im Abschlussbericht N04-01 war für dieses Verfahren noch keine Studie für die Bewertung berücksichtigt worden.

Tabelle 31: HIFU – Studienpool

Vergleich Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Ref.	Design	In Nutzenbewertung
HIFU vs. Standardbehandlung				
Xi 2007	Xi M et al. Chinese Journal of Andrology 2007; 21: 24-26	[22]	RCT	Ja
Erläuterung: RCT = Randomised Controlled Trial.				

5.10.1.1 HIFU vs. Standardbehandlung

5.10.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die einzige zu diesem Vergleich gefundene Studie wurde monozentrisch in China in einem stationären Setting durchgeführt. Es wurden insgesamt 80 Patienten randomisiert, gleichmäßig auf die HIFU- und Standardgruppe (TURP) verteilt. Ein- und Ausschlusskriterien waren der zugehörigen Publikation nicht zu entnehmen.

In der HIFU-Gruppe wurde ein Sonablate 500 HIFU System eingesetzt, für die TURP fehlte im Prinzip eine nähere Beschreibung. Die applizierte Energie in der HIFU-Gruppe schwankte zwischen 1300 W/cm^2 und 2200 W/cm^2 , die Behandlungszeit war im Vergleich zur TURP deutlich kürzer (35,3 Min. vs. 57,4 Min.). Die sonstigen Begleitumstände der Behandlung waren kaum beschrieben, in beiden Gruppen erfolgte prinzipiell eine Epiduralanästhesie, in der HIFU-Gruppe allerdings bei einer unbekanntem Zahl von Patienten eine Vollnarkose.

Zur Messung der obstruktiven Symptomatik kam der IPSS, bei der Lebensqualität vermutlich die 1-Item-Frage des IPSS zur Anwendung.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter lag bei 67,2 (HIFU) bzw. 69,0 (TURP) Jahren, der IPSS zu Baseline bei 25,8 bzw. 24,9 Punkten, das Prostatavolumen bei 66,3 ml bzw. 62,9 ml und die maximale Harnflussrate bei 9,5 ml/Sek. bzw. 8,9 ml/Sek.

Die grundlegenden Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation sind auch in Tabelle 32 bis Tabelle 35 dargestellt.

5.10.1.1.2 Studien- und Publikationsqualität

In Tabelle 36 findet sich die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Die Qualität muss als mit erheblichen Mängeln behaftet angesehen werden, was letztlich über die sonst in diesem Rapid Report bzw. dem Abschlussbericht N04-01 üblicherweise verwendete Kategorie „grobe Mängel“ noch hinausgeht. Der Grund ist das nahezu völlige Fehlen einer Beschreibung des zugrunde liegenden Studiendesigns. Insofern sind die mitgeteilten Daten kaum zu interpretieren.

Tabelle 32: HIFU vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika

Studie	Zentren	Rekrutierungszeitraum Beobachtungsdauer	Zahl der randomisierten Patienten	Land Setting ^a	Relevante Zielkriterien ^b
Xi 2007	Monozentrisch	01/2004-12/2006 12 Monate	HIFU: 40 TURP: 40	China Stationär	IPSS Lebensqualität ^c Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.</p> <p>a: Angabe bezieht sich jeweils auf beide Interventionen.</p> <p>b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 des Abschlussberichts N04-01, als „primär“ deklarierte Zielkriterien im Fettdruck.</p> <p>c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p>					

Tabelle 33: HIFU vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien ^a
Xi 2007	IPSS: - Max. Harnflussrate: -, Restharnvolumen: - Prostatagewicht: - Alter: -	-
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score.</p> <p>a: Über die üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Prostatakarzinom und anderweitige Erkrankungen der Prostata, Prostatavoroperation, isolierte oder asymmetrische Vergrößerung des Mittellappens, begleitende Erkrankungen der Harnröhre oder -blase, akuter Harnverhalt, konkurrierende medikamentöse Begleittherapien, Gerinnungsstörungen, unzureichende Compliance.</p>		

Tabelle 34: HIFU vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten^{a, b}

Studie		HIFU	Standard		HIFU	Standard
Xi 2007	Alter	67,2 (5,9)	69,0 (6,6)	Prostatavolumen (ml)	66,3 (21,8)	62,9 (25,6)
	Symptome (IPSS)	25,8 (5,2)	24,9 (4,8)	Lebensqualität ^c	4,0 (0,7)	4,6 (0,7)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	9,5 (4,0)	8,9 (3,2)	Sexualfunktion	-	-
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; IPSS = International Prostatic Symptom Score. a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt. b: Alle Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt. c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p>						

Tabelle 35: HIFU vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen

Studie	HIFU	Standard
Xi 2007	Gerät/Verfahren: Sonablate 500 HIFU System Energie: 1300-2200 W/cm ² Behandlungsdauer: 35,3 (12,8) Min. ^a Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Epiduralanästhesie oder Vollnarkose ^b Antibiotikaprophylaxe: -	TURP (keine nähere Beschreibung), F24 STORZ Resektoskop Behandlungsdauer: 57,4 (21,6) Min. ^a Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Epiduralanästhesie Antibiotikaprophylaxe: -
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; W = Watt. a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern. Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). b: Unklar, welche Patienten eine Epiduralanästhesie erhielten und welche Patienten eine Vollnarkose erhielten. Vermutlich wurde dies von der Lagerung des Patienten abhängig gemacht.</p>		

Tabelle 36: HIFU vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität

Studie	Concealment adäquat beschrieben	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Beschreibung von Ausfallraten: Anzahl genannt / Gründe genannt	ITT-Analyse adäquat [#]	Relevante Daten- inkonsistenz	Biometrische Qualität
		Weiter- behandlung	Patient	Ziel- kriterien					
Xi 2007	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein / Nein ^a	Unklar ^a	Nein	Grobe Mängel
Erläuterung: „#“ = ohne relevante Abweichung vom ITT-Prinzip; ITT = Intention-to-Treat. a: Keine Informationen zu Ausfallraten und zur Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.									

5.10.2 Ergebnisse zu den Therapiezielen

5.10.2.1 HIFU vs. Standardbehandlung

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen und zum Verlauf der maximalen Harnflussrate für den Vergleich HIFU vs. Standardbehandlung sind in Tabelle 37 bis Tabelle 39 dargestellt.

5.10.2.1.1 Irritative und obstruktive Symptomatik

Als Messinstrument der irritativen und obstruktiven Symptomatik wurde der IPSS eingesetzt. Die Patienten wiesen eine ausgeprägte Symptomatik auf. Zum 3-Monats-Nachbeobachtungszeitpunkt bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TURP; dieser war jedoch nach 12 Monaten nicht mehr zu beobachten (Tabelle 37). Ein Vorteil für eine der Behandlungen lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten, allerdings wegen der geringen Fallzahl und vor allem wegen der mehr als groben Mängel der Studien- und Publikationsqualität auch kein Hinweis auf oder gar Nachweis einer Gleichwertigkeit.

5.10.2.1.2 Lebensqualität der Patienten

Als Messinstrument wurde vermutlich die 1-Item-Frage des IPSS verwendet. Das Ergebnis entspricht dem zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (Tabelle 37).

5.10.2.1.3 Dauer von Krankenhausaufenthalten

Die Krankenhausverweildauer war in der HIFU-Gruppe mit durchschnittlich 2,3 gegenüber der TURP-Gruppe mit 12,3 Tagen erheblich (und statistisch signifikant) reduziert (Tabelle 38). Dies kann als eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil des HIFU gedeutet werden. Allerdings war die Krankenhausaufenthaltsdauer in der TURP-Gruppe bei dieser chinesischen Studie ungewöhnlich lang, sodass die Übertragbarkeit auf hiesige Verhältnisse infrage gestellt werden muss.

5.10.2.1.4 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

Bei der Katheterisierungsdauer zeigte sich mit jeweils gut 6 Tagen kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 38). Auch diese Zeitdauer (für eine Katheterisierung) ist ungewöhnlich lang.

5.10.2.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Bei 16 Patienten der TURP-Gruppe wurde eine Ejakulationsdysfunktion (nicht schwerwiegendes UE) postoperativ berichtet gegenüber keinem Patienten in der HIFU-Gruppe (Tabelle 39). In der TURP-Gruppe traten darüber hinaus 6 Fälle von (vermutlich) Nachblutungen („subsequent hemorrhage“) auf (15 %), was wiederum bei keinem Patienten in der HIFU-Gruppe zu verzeichnen war; dieses UE wurde bezüglich des Schweregrades als

„unklar“ eingestuft. Umgekehrt war bei 6 Patienten der HIFU-Gruppe eine Reintervention erforderlich (schwerwiegendes UE) gegenüber 1 Patienten in der TURP-Gruppe (2,5 %).

Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie wurden entsprechend der Methodik aus dem Abschlussbericht N04-01 aus diesen Ergebnissen keine Signale für einen Unterschied bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen abgeleitet.

In der TURP-Gruppe wurde bei 2 Patienten über das Auftreten eines TUR-Syndroms berichtet.

5.10.2.1.6 Zusammenfassung HIFU vs. Standardbehandlung

Für diesen Vergleich konnte lediglich 1 RCT mit geringer Fallzahl (80 Patienten) berücksichtigt werden. Die Studie wies mehr als grobe Qualitätsmängel auf. Aufgrund dieser beiden Aspekte lassen sich aus der Studie keine belastbaren Aussagen ableiten; darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse bei ungewöhnlich langer Krankenhausverweildauer in der TURP-Gruppe und ebenso ungewöhnlich langen Katheterisierungszeiten in beiden Gruppen auf den hiesigen Versorgungskontext fraglich.

5.10.2.1.7 Ergänzende Darstellung: Maximale Harnflussrate

Die Ergebnisse entsprechen denen zur irritativen und obstruktiven Symptomatik (Tabelle 37).

Tabelle 37: HIFU vs. Standardbehandlung – Ergebnisse zu quantitativen Zielkriterien im Verlauf^a

Studie	Zielkriterium	Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Xi 2007									
Patientenrelevante Zielkriterien									
HIFU	IPSS	25,8 (5,2)	14,8 (5,2)	-	4,5 (2,6)	-	-	-	< 0,05 / > 0,05
TURP		24,9 (4,8)	4,2 (1,8)	-	4,3 (1,7)	-	-	-	
HIFU	QoL (IPSS) ^c	4,0 (0,7)	3,0 (1,2)	-	0,7 (0,7)	-	-	-	< 0,05 / > 0,05
TURP		4,6 (0,7)	0,6 (0,5)	-	0,6 (0,5)	-	-	-	
Ergänzende Information									
HIFU	Max.	9,5 (4,0)	14,2 (4,0)	-	25,1 (4,6)	-	-	-	< 0,05 / > 0,05
TURP	Harnfluss	8,9 (3,2)	23,2 (4,5)	-	24,1 (4,0)	-	-	-	
Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“) „-“ = keine Angabe; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; IPSS = International Prostatic Symptom Score; QoL = Quality of Life; TUR = Transurethrale Resektion der Prostata. a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern. b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt. c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.									

Tabelle 38: HIFU vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer^a

Studie	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer
Xi 2007		
HIFU	2,3 (0,8) Tage	6,5 (1,9) Tage
TURP	12,3 (2,5) Tage	6,1 (1,8) Tage
p-Werte	< 0,05	-
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.		
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.		

Tabelle 39: HIFU vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl Pat. mit UE / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	HIFU	Standard		HIFU	Standard
Xi 2007	* / 40	* / 40	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion	0	16
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	-	-
			Retention	-	-
			Rekatheterisierung	-	-
			Harnwegsinfektion	-	-
			Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	0	2
			<i>Unklare Klassifizierung:^a</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	0	1
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	-	-
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	6	1
			Bluttransfusion / schwere Blutung	-	-
			Tod	-	-
Erläuterungen: [#] = Anzahl der als „schwer“ eingestuften UEs in Klammern, sofern aus den Publikationen ableitbar; „-“ = keine Angabe; „*“ = Keine Angabe in der Publikation zur Gesamtzahl der Patienten, die ein UE erlitten haben; HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; post-OP = postoperativ; TURP: Transurethrale Resektion der Prostata; UE = unerwünschtes Ereignis.					
a: In der TURP-Gruppe traten zusätzlich 6 Fälle von (vermutlich) Nachblutungen („subsequent hemorrhage“) auf.					

5.11 Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)

Für die WIT wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.12 Transurethrale Ethanolablation der Prostata (TEAP)

Für die TEAP wurden gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 keine neuen potenziell relevanten Studien bzw. Aktualisierungen von Ergebnissen bereits im Abschlussbericht berücksichtigter Studien gefunden.

5.13 Thulium-Laser-Therapie

5.13.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 40 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Untersuchung der Thulium-Laser-Therapie. Beide durch die Suche identifizierten relevanten und vollständig publizierten Studien wurden in die Bewertung eingeschlossen.

Im Abschlussbericht N04-01 war für dieses Verfahren noch keine Studie identifiziert worden.

Tabelle 40: Thulium-Laser – Studienpool

Vergleich Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Ref.	Design	In Nutzenbewertung
TmLRP vs. Standardbehandlung				
Xia 2008	Xia S-J et al. Eur Urol 2008; 53: 382-390	[23]	RCT	Ja
Fu 2009	Fu WJ et al. Urology 2009 [Epub ahead of print]	[24]	RCT	Ja
Erläuterung: RCT = Randomised Controlled Trial.				

Bei Fu 2009 ist hervorzuheben, dass die Studie im Titel der zugehörigen Publikation als „nicht randomisiert“ bezeichnet wird, im Methodenteil ist demgegenüber von einer randomisierten Zuteilung die Rede. Für den vorliegenden Rapid Report wird die Studie als RCT geführt, auch wenn Zweifel an einer tatsächlichen Randomisierung angebracht sind.

5.13.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.13.2.1 TmLRP vs. Standardbehandlung

5.13.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beide zu diesem Vergleich durchgeführten Studien wurden monozentrisch in China in einem stationären Setting durchgeführt. Es wurden jeweils insgesamt 100 Patienten randomisiert, davon 110 zur TmLRP und 90 zur TURP. Die Ein- und Ausschlusskriterien unterschieden sich geringfügig zwischen den Studien, wobei das etwas niedrigere Prostatagewicht bei Fu 2009 hervorzuheben ist (< 80 g vs. < 100 g). Bei Xia 2008 bestand eine obere Altersbegrenzung (< 85 Jahre), darüber hinaus wurden in der Studie explizit Patienten mit einer Voroperation an Harnröhre oder -blasenhals sowie solche mit einem Blasenkatheter zu Baseline ausgeschlossen. In beiden Studien war als Einschlusskriterium das Versagen einer medikamentösen Therapie formuliert.

Für die TmLRP wurde jeweils ein Thulium-YAG-Laser der Firma LISA Laser OHG (Deutschland) eingesetzt. Die applizierte Energie war zwischen den Studien unterschiedlich; sie betrug bei Xia 2008 durchschnittlich 50 kJ, bei Fu 2009 dagegen 86 kJ. Die Behandlungszeiten waren bei Fu 2009 in der TmLRP-Gruppe länger als in der TURP-Gruppe (54,2 Min. vs. 42,0 Min.), bei Xia 2008 war dies genau umgekehrt (46,3 Min. vs. 50,4 Min.). Die sonstigen Begleitumstände der Behandlung (wie beispielsweise die präventiven antibiotischen und antiseptischen Maßnahmen) erschienen sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsgruppen in den Studien vergleichbar.

Zur Messung der obstruktiven Symptomatik kam der IPSS, bei der Lebensqualität vermutlich die 1-Item-Frage des IPSS und für die Sexualfunktion die 5-Item-Variante des IIEF zur Anwendung.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren – mit Ausnahme des Prostatavolumens (bedingt durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien) – ebenfalls zwischen beiden Studien vergleichbar. Auch zwischen den Behandlungsgruppen fanden sich keine bemerkenswerten Unterschiede bei den Patientencharakteristika. Das mittlere Alter lag bei 66 bis 69 Jahren, der IPSS zu Studienbeginn bei 21 bis 23 Scorepunkten.

Die grundlegenden Charakteristika der Studiendesigns und Studienpopulationen sind auch in Tabelle 41 bis Tabelle 44 dargestellt.

5.13.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

In Tabelle 45 findet sich die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Die Studien müssen jeweils als mit einem groben Mangel behaftet angesehen werden, insbesondere weil keine Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Concealments beschrieben wurden. Bei Fu 2009 bestehen zusätzlich wegen diskrepanter Nomenklatur zwischen Titel und Methodenteil der

zugehörigen Publikation nicht unerhebliche Zweifel an der tatsächlich zufälligen Zuteilung, zumal die Fallzahlen zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert waren (58 vs. 42). Weiterhin fanden sich in der Publikation der Studie teilweise sehr niedrige Angaben zur Varianz im Vergleich zu Xia 2008⁷. Diese niedrigen Varianzen stehen wiederum im Kontrast zu manchen p-Wert-Angaben.

Positiv ist bei Xia 2008 ein vollständiges Follow-up hervorzuheben, bei Fu 2009 waren Ausfallraten sowie Gründe getrennt nach den Gruppen angegeben.

⁷ Es ist jedoch auch kaum anzunehmen, dass es sich dabei um Standardfehler (und damit um eine lediglich irrtümliche Bezeichnung) handeln könnte, da diese dann unplausibel hoch ausfielen.

Tabelle 41: TmLRP vs. Standardbehandlung – Allgemeine Studiencharakteristika

Studie	Zentren	Rekrutierungszeitraum Beobachtungsdauer	Zahl der randomisierten Patienten	Land Setting ^a	Relevante Zielkriterien ^b
Xia 2008	Monozentrisch	11/2004-12/2005 12 Monate	TmLRP: 52 TURP: 48	China Stationär	IPSS Lebensqualität ^c Sexualfunktion ^d Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
Fu 2009	Monozentrisch	10/2006-05/2007 12 Monate	TmLRP: 58 TURP: 42	China Stationär	IPSS Lebensqualität ^c Operationsdauer Katheterisierungszeit Krankenhausverweildauer Unerwünschte Ereignisse
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.</p> <p>a: Angabe bezieht sich jeweils auf beide Interventionen.</p> <p>b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 des Abschlussberichts N04-01, als „primär“ deklarierte Zielkriterien im Fettdruck.</p> <p>c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.</p> <p>d: Messinstrument war der IIEF-5.</p>					

Tabelle 42: TmLRP vs. Standardbehandlung – Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien^a
Xia 2008	IPSS: - Max. Harnflussrate: < 15 ml/Sek., Restharnvolumen: < 150 ml Prostatagewicht: < 100 g Alter: < 85 Jahre Versagen einer medikamentösen Vorbehandlung	Zusätzlich: Voroperation an Harnröhre oder Blasenhal Blasenkatheter zu Baseline
Fu 2009	IPSS: > 7 Max. Harnflussrate: ≤ 15 ml/Sek., Restharnvolumen: ≥ 60 ml Prostatagewicht: < 80 g Alter: - Versagen einer medikamentösen Vorbehandlung	Keine über in Fußnote (a) genannten Kriterien hinausgehenden Ausschlussgründe beschrieben.
<p>Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score.</p> <p>a: Über die üblichen Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Prostatakarzinom und anderweitige Erkrankungen der Prostata, Prostatavoroperation, isolierte oder asymmetrische Vergrößerung des Mittellappens, begleitende Erkrankungen der Harnröhre oder -blase, akuter Harnverhalt, konkurrierende medikamentöse Begleittherapien, Gerinnungsstörungen, unzureichende Compliance.</p>		

Tabelle 43: TmLRP vs. Standardbehandlung – Patientencharakteristika Basisdaten^{a, b}

Studie		TmLRP	Standard		TmLRP	Standard
Xia 2008	Alter	68,9 (7,7)	69,3 (7,3)	Prostatavolumen (ml)	59,2 (17,7)	55,1 (16,3)
	Symptome (IPSS)	21,9 (6,7)	20,8 (5,8)	Lebensqualität ^c	4,7 (0,9)	4,5 (1,1)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	8,0 (2,8)	8,3 (3,0)	Sexualfunktion ^d	19,3 (6,1)	20,0 (5,2)
Fu 2009	Alter	68,2 (8,9)	65,8 (8,4)	Prostatavolumen (ml)	49,8 (10,4)	48,2 (7,6)
	Symptome (IPSS)	22,6 (4,5)	21,2 (3,7)	Lebensqualität ^c	4,8 (0,6)	4,4 (0,7)
	Max. Harnfluss (ml/Sek.)	6,5 (1,8)	7,3 (2,4)	Sexualfunktion	-	-

Erläuterung: „-“ = keine Angabe; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata.

a: Angaben jeweils als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.

b: Alle Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.

c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.

d: IIEF-5 (bezogen auf 33 und 31 sexuell aktive Männer).

Tabelle 44: TmLRP vs. Standardbehandlung – Beschreibung der Interventionen

Studie	TmLRP	Standard
Xia 2008	Gerät/Verfahren: Thulium-YAG-Laser (LISA Laser OHG, Deutschland), PercuFIB End-fire Faser in 26F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 50 W, 50 kJ ^a Behandlungsdauer: 46,3 (16,2) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Epiduralanästhesie Antibiotikaprohylaxe: 500 mg Levofloxacin vor und für mehrere Tage (1x pro d) post-OP, antiseptische Behandlung des Orificiums urethrae Spülung: 22F 3-fach-Lumenkatheter	TURP („Standard“) Behandlungsdauer: 50,4 (20,7) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: - Antibiotikaprohylaxe: 500 mg Levofloxacin vor und für mehrere Tage (1x pro d) post-OP, antiseptische Behandlung des Orificiums urethrae Spülung: 22F 3-fach-Lumenkatheter
Fu 2009	Gerät/Verfahren: Thulium-YAG-Laser (LISA Laser OHG, Deutschland), RigiFib End-fire Faser in 24F kontinuierlichem Flow-Resektoskop Energie: 70 W, 86,4 (13,5) kJ ^b Behandlungsdauer: 54,2 (20,8) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Lokalanästhesie oder Vollnarkose Antibiotikaprohylaxe: 2,5 g Cefazolin vor und für mehrere Tage (2 x pro d) post-OP Spülung: 22F 3-fach-Lumenkatheter	TURP („Standard“), 26 F Resektoskop Behandlungsdauer: 42,0 (10,5) Min. ^b Anästhesie, Analgesie, Sedierung: Spinal-Anästhesie oder Vollnarkose Antibiotikaprohylaxe: 2,5 g Cefazolin vor und für mehrere Tage (2x pro d) post-OP Spülung: 22F 3-fach-Lumenkatheter
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; d = day (Tag); kj = Kilojoule; post-OP = postoperativ; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; W = Watt. a: Angaben als Mittelwert ohne Variabilitätsmaß. b: Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.		

Tabelle 45: TmLRP vs. Standardbehandlung – Studien- bzw. Publikationsqualität

Studie	Concealment adäquat beschrieben	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Beschreibung von Ausfallraten: Anzahl genannt / Gründe genannt	ITT-Analyse adäquat [#]	Relevante Daten- inkonsistenz	Biometrische Qualität
		Weiter- behandlung	Patient	Ziel- kriterien					
Xia 2008	Nein	Nein	Nein	(Nein) ^a	(Ja) ^b	Ja / Ja ^c	Ja ^c	Nein	Grobe Mängel
Fu 2009	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja / Ja	Ja	Nein	Grobe Mängel

Erläuterung: „#“ = ohne relevante Abweichung vom ITT-Prinzip; ITT = Intention-to-Treat.
a: Die Entscheidung über die Entfernung des Katheters erfolgte durch Ärzte, die nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert waren.
b: Fallzahlplanung für Überlegenheitsfragestellung mit Δ für Fallzahlplanung = 0,67 Standardabweichungen.
c: 100 % Follow-up.

5.13.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen

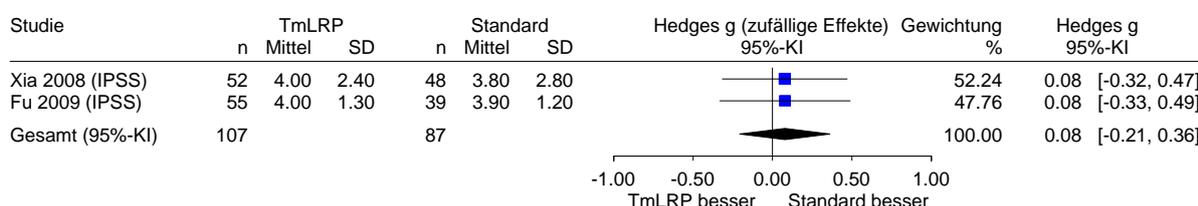
5.13.3.1 TmLRP vs. Standardbehandlung

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen und zum Verlauf der maximalen Harnflussrate für den Vergleich TmLRP vs. Standardbehandlung sind in Tabelle 46 bis Tabelle 48 und in Tabelle 50 dargestellt.

5.13.3.1.1 Irritative und obstruktive Symptomatik

Als Messinstrument der irritativen und obstruktiven Symptomatik wurde in beiden Studien der IPSS eingesetzt und die Patienten wiesen jeweils zu Beginn im Durchschnitt ein ausgeprägtes Beschwerdebild auf. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt zeigte sich laut den zugehörigen Publikationen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 46). Allerdings ist dies bei Fu 2009 für den 3- und 12-Monats-Zeitpunkt im Zusammenhang mit den berichteten Standardabweichungen kaum plausibel, es sei denn, es bestand eine sehr ungewöhnliche Verteilung und es wurde ein nicht-parametrisches statistisches Testverfahren eingesetzt. Bei Verwendung eines t-Tests ergibt sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TmLRP ($p = 0,034$ bzw. $p = 0,020$). Alternativ kann angenommen werden, dass es sich bei dem berichteten Variabilitätsmaß – entgegen der Publikation – nicht um die Standardabweichung handelte. Insofern sind die durchgeführten Meta-Analysen mit großer Zurückhaltung zu interpretieren (Abbildung 16 und Abbildung 17) und aus den Daten lässt sich kein belastbarer Hinweis ableiten, dass ein Vorteil oder eine höchstens irrelevante Unterlegenheit (Irrelevanzgrenze: 0,25) der TmLRP gegenüber Standard besteht. Eine Verschiebung der Irrelevanzgrenze auf 0,5 im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse deutet demgegenüber auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit bei einer derartigen Definition von Irrelevanz hin, da sich dies allein schon bei der Studie Xia 2008 zeigt und die Ergebnisse von Fu 2009 dem nicht entgegenstehen.

Meta-Analyse BPS: TmLRP vs. Standard
Symptom-Scores nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



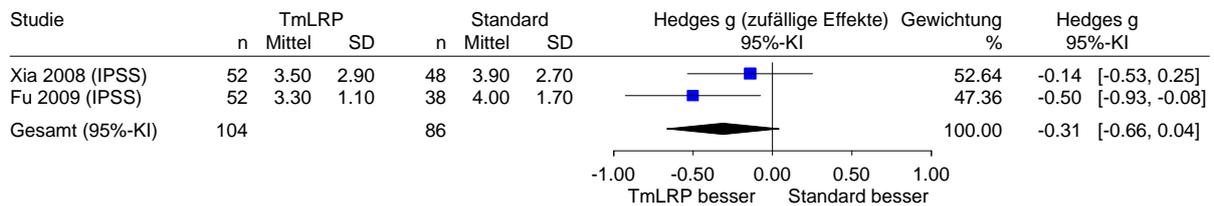
Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.993$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.54 ($p=0.592$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig.

Abbildung 16: TmLRP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: TmLRP vs. Standard
Symptom-Scores nach 12 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.49$, $df=1$ ($p=0.223$), $I^2=32.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.74 ($p=0.083$), $\tau^2=0.021$

Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 17: TmLRP vs. Standardbehandlung, irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate)

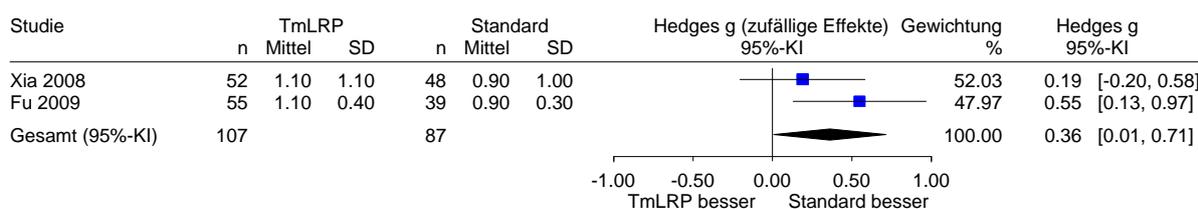
Tabelle 46: TmLRP vs. Standardbehandlung – Irritative und obstruktive Symptomatik^a

Studie		Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Xia 2008									
TmLRP	IPSS	21,9 (6,7)	-	4,0 (2,4)	3,5 (2,9)	-	-	-	0,64 / 0,46
TURP		20,8 (5,8)	-	3,8 (2,8)	3,9 (2,7)	-	-	-	
Fu 2009									
TmLRP	IPSS	22,6 (4,5)	6,5 (1,6)	4,0 (1,3)	3,3 (1,1)	-	-	-	„ns“ / „ns“ / „ns“ ^c
TURP		21,2 (3,7)	7,4 (2,5)	3,9 (1,2)	4,0 (1,7)	-	-	-	
<p>Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“) „-“ = keine Angabe; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; IPSS = International Prostatic Symptom Score; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata. a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern. b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt. c: Angaben zu den Zeitpunkten 2-4 und 9-17 Monate nicht plausibel bei den berichteten Standardabweichungen.</p>									

5.13.3.1.2 Lebensqualität der Patienten

Zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten wurde vermutlich in beiden Studien die 1-Item-Frage des IPSS verwendet. Darüber hinaus wurde bei Xia 2008 die Sexualfunktion anhand des IIEF-5 untersucht (bezogen auf die sexuell aktiven Männer). Zu keinem Zeitpunkt bestanden laut den zugehörigen Publikationen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich dieser beiden Zielgrößen (Tabelle 47). Allerdings ergibt sich für Fu 2009 zum Zeitpunkt 6 Monate das bereits im vorigen Abschnitt adressierte Problem der Implausibilität der berichteten p-Werte⁸ und Standardabweichungen. Ein t-Test ergäbe für die Lebensqualität bei Fu 2009 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Standard ($p = 0,010$) zu diesem Zeitpunkt. Wiederum sind die durchgeführten Meta-Analysen (Abbildung 18 und Abbildung 19) mit großer Zurückhaltung zu interpretieren. Ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen im Hinblick auf die Lebensqualität (einschließlich Sexualfunktion) ist durch diese Daten nicht belegt und es lässt sich aufgrund der Unsicherheit bei Fu 2009 auch kein Hinweis auf einen Vorteil für Standard (zum 6-Monats-Zeitpunkt) ableiten.

Meta-Analyse BPS: TmLRP vs. Standard
Lebensqualität nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.51$, $df=1$ ($p=0.220$), $I^2=33.6\%$
Gesamteffekt: Z Score= 2.01 ($p=0.044$), $\tau^2=0.022$

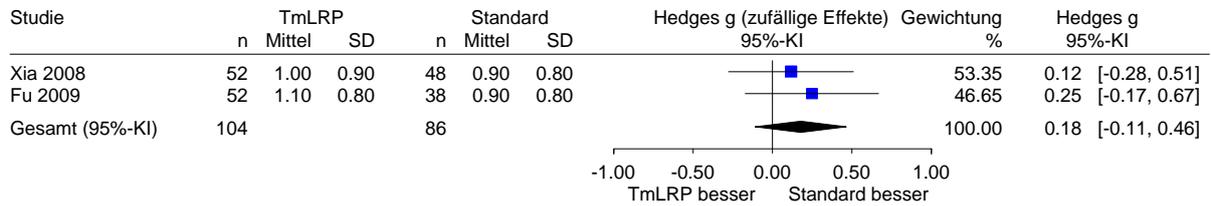
Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 18: TmLRP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (6 Monate)

⁸ Bzw. der Angabe „ns“ bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05

Meta-Analyse BPS: TmLRP vs. Standard
 Lebensqualität nach 12 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.2$, $df=1$ ($p=0.654$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.21 ($p=0.225$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 19: TmLRP vs. Standardbehandlung, Lebensqualität (12 Monate)

Tabelle 47: TmLRP vs. Standardbehandlung – Lebensqualität^a

Studie	Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Xia 2008								
TmLRP	QoL (IPSS) ^c	4,7 (0,9)	-	1,1 (1,1)	1,0 (0,9)	-	-	0,40 / 0,48
TURP		4,5 (1,1)	-	0,9 (1,0)	0,9 (0,8)	-	-	
Xia 2008								
TmLRP	Sexualfunktion	19,3 (6,1)	-	20,4 (6,0)	21,0 (5,8)	-	-	0,25 / 0,67
TURP	(IIEF-5) ^d	20,0 (5,2)	-	21,7 (4,8)	21,4 (5,3)	-	-	
Fu 2009								
TmLRP	QoL (IPSS) ^c	4,8 (0,6)	1,2 (0,9)	1,1 (0,4)	1,1 (0,8)	-	-	„ns“ / „ns“ / „ns“ ^e
TURP		4,4 (0,7)	1,1 (0,7)	0,9 (0,3)	0,9 (0,8)	-	-	

Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgt pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten; Zeitpunkte getrennt durch „/“)
 „-“ = keine Angabe; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; IIEF = International Index of Erectile Function; QoL = Quality of Life; SD = Standardabweichung (Standard Deviation).

a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.
 b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.
 c: Vermutlich 1-Item-Frage des IPSS.
 d: Bezogen auf 33 und 31 sexuell aktive Männer.
 e: Angabe zum Zeitpunkt 5-8 Monate nicht plausibel bei den berichteten Standardabweichungen.

5.13.3.1.3 Dauer von Krankenhausaufenthalten

Die Krankenhausverweildauer war in der TmLRP-Gruppe durchschnittlich um etwa 30 % (Xia 2008) bzw. 50 % (Fu 2009) und damit jeweils statistisch signifikant kürzer (Tabelle 48). Dies kann angesichts des großen Unterschieds als Hinweis auf einen Vorteil der TmLRP gedeutet werden. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde aus dem in Abschnitt 5.6.3.2.3 genannten Grund verzichtet.

5.13.3.1.4 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

Auch die Katheterisierungsdauer war in der TmLRP-Gruppe in beiden Studien statistisch signifikant kürzer, mit einer annähernden Halbierung der Katheterisierungszeit (Tabelle 48). Dies kann ebenfalls als Hinweis auf einen Vorteil der TmLRP interpretiert werden.

Tabelle 48: TmLRP vs. Standardbehandlung – Krankenhausverweildauer und Katheterisierungsdauer^a

Studie	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer
Xia 2008		
TmLRP	115,1 (25,5) Stunden	45,7 (25,8) Stunden
TURP	161,1 (33,8) Stunden	87,4 (33,8) Stunden
p-Werte	< 0,001	< 0,001
Fu 2009		
TmLRP	3,2 (1,6) Tage	1,8 (0,3) Tage
TURP	6,5 (2,4) Tage	3,4 (1,9) Tage
p-Werte	< 0,05	< 0,05
Erläuterung: „-“ = keine Angabe; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.		
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.		

5.13.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Signale für eine unterschiedliche Häufigkeit im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen ließen sich aus den diesbezüglichen Ergebnissen der beiden Studien nicht ableiten (Tabelle 49).

Bei Xia 2008 wurde in der TURP-Gruppe bei einem Patienten ein TUR-Syndrom beobachtet.

Tabelle 49: TmLRP vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl Pat. mit UE ^(b) / Anzahl randomisierter Pat.		Kategorien der UEs	Anzahl spez. UEs	
	TmLRP	TURP		TmLRP	TURP
Xia 2008 TmLRP vs. TURP	* / 52	* / 48	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion ^a	18	20
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	-	-
			Retention	0	0
			Rekatheterisierung	0	0
			Harnwegsinfektion	2	4
			Striktur (Harnröhre oder Blasen-hals)	1	3
			<i>Unklare Klassifizierung:</i>		
			Erektile Dysfunktion	-	-
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend, Drang / Stress)	12 / 0	15 / 1
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	0	0
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	-	-
		Bluttransfusion / schwere Blutung	0	2	
		Tod	0	0	
Fu 2009 TmLRP vs. TURP	* / 58	* / 42	<i>Nicht schwerwiegende UEs[#]:</i>		
			Ejakulationsdysfunktion ^b	23	17
			Irritative post-OP Miktions-symptomatik	11	17
			Retention	6	0
			Rekatheterisierung	6	4
			Harnwegsinfektion	4	3
			Striktur (Harnröhre / Blasen-hals)	1 / 0	3 / 2
			<i>Unklare Klassifizierung:</i>		
			Erektile Dysfunktion	0	0
			Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend, Drang / Stress)	0	0
			<i>Schwerwiegende UEs:</i>		
			Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	0	0
			Infektion anderer Art	-	-
			Reintervention	-	-
		Bluttransfusion / schwere Blutung	0	4	
		Tod	1	1	
Erläuterungen: „ [#] “ = Anzahl der als „schwer“ eingestuften UEs in Klammern, sofern aus den Publikationen ableitbar; „-“ = keine Angabe; „*“ = Keine Angabe in der Publikation zur Gesamtzahl der Patienten, die ein UE erlitten haben; post-OP = postoperativ; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus					
a: Angaben beziehen sich auf die sexuell aktiven Patienten (TmLRP: 33, Standard: 31).					
b: Angaben beziehen sich auf die sexuell aktiven Patienten (TmLRP: 52, Standard: 38).					

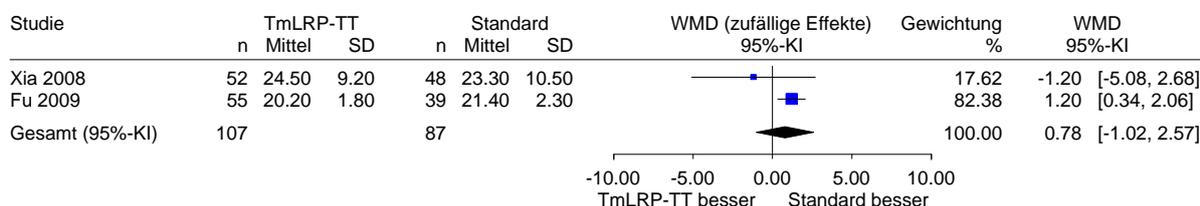
5.13.3.1.6 Zusammenfassung TmLRP vs. Standardbehandlung

Zum Vergleich TmLRP vs. Standardbehandlung wurden 2 RCTs mit mäßiger Fallzahl (zusammen 200 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen. Bei Fu 2009 muss die randomisierte Zuteilung als besonders unsicher angesehen werden. Für die irritative und obstruktive Symptomatik sowie für die Lebensqualität fanden sich keine belastbaren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die irritative und obstruktive Symptomatik war darüber hinaus auch kein Beleg für oder Hinweis auf eine irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber der Standardbehandlung bei Verwendung eines Irrelevanzkriteriums von 0,25 SD ableitbar. Eine Verschiebung der Irrelevanzgrenze auf 0,5 im Rahmen der Sensitivitätsanalyse deutet auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber Standard bei einer derartigen Definition von Irrelevanz hin. Die Ergebnisse bei diesen Zielgrößen sind in ihrer Interpretationsfähigkeit bei Fu 2009 durch implausible Angaben zwischen berichteten Standardabweichungen und p-Werten weiter eingeschränkt. Für die weiteren Zielkriterien lassen sich allenfalls Hinweise auf Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer unter der TmLRP im Vergleich zur TURP finden.

5.13.3.1.7 Ergänzende Darstellung: Maximale Harnflussrate

Bezüglich der maximalen Harnflussrate zeigten sich in beiden Studien laut den dazugehörigen Publikationen weder zum 6- noch zum 12-Monats-Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 50). Allerdings ist bei Fu 2009 auch hier wieder die Implausibilität zwischen berichteten p-Werten und Standardabweichungen zu beachten (s. Abschnitte 5.13.3.1.1 und 5.13.3.1.2), sodass die Meta-Analysen kaum zu verwerten sind (Abbildung 20 und Abbildung 21).

Meta-Analyse BPS: TmLRP-TT vs. Standard
Maximale Harnflussrate nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



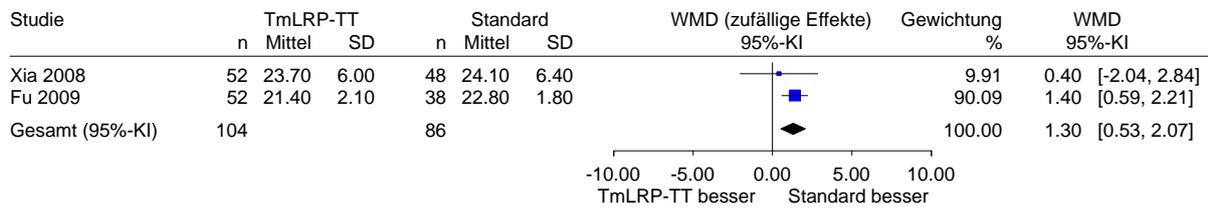
Heterogenität: $Q=1.4$, $df=1$ ($p=0.237$), $I^2=28.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.85 ($p=0.395$), $\tau^2=0.820$

Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 20: TmLRP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: TmLRP-TT vs. Standard
 Maximale Harnflussrate nach 12 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.58$, $df=1$ ($p=0.445$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.32 ($p=0.001$), $\tau^2=0.000$

Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 21: TmLRP vs. Standardbehandlung, maximale Harnflussrate (12 Monate)

Tabelle 50: TmLRP vs. Standardbehandlung – Maximale Harnflussrate (ml/Sek.)^a

Studie		Basisdaten ^b	2-4 Monate	5-8 Monate	9-17 Monate	18 Monate	24 Monate	> 30 Monate	p-Wert für Gruppenunterschied*
Xia 2008									0,54 / 0,77
TmLRP	Max.	8,0 (2,8)	-	24,5 (9,2)	23,7 (6,0)	-	-	-	
TURP	Harnfluss	8,3 (3,0)	-	23,3 (10,5)	24,1 (6,4)	-	-	-	
Fu 2009									
TmLRP	Max.	6,5 (1,8)	16,4 (1,6)	20,2 (1,8)	21,4 (2,1)	-	-	-	„ns“ / „ns“ / „ns“ ^c
TURP	Harnfluss	7,3 (2,4)	15,5 (2,6)	21,4 (2,3)	22,8 (1,8)	-	-	-	
Erläuterungen: „*“ = Darstellung der p-Werte für Gruppenunterschiede erfolgte pro Zeitpunkt der Erhebung (ohne Basisdaten, Zeitpunkte getrennt durch „/“); „-“ = keine Angabe; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.									
a: Alle Angaben als Mittelwert und SD in Klammern.									
b: Beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, sofern nicht anders vermerkt.									
c: Angaben nicht plausibel mit den berichteten Standardabweichungen.									

5.14 Zusammenfassung

Ziel des vorliegenden Rapid Reports war ein Update des Abschlussberichts N04-01 zur Nutzenbewertung diverser nichtmedikamentöser lokaler Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms.

Vordergründig konnte die Bewertungsgrundlage erweitert werden. So wurden nach einer systematischen Literaturrecherche zunächst 14 neue kontrollierte Studien (in 17 Publikationen beschrieben) eingeschlossen, davon 9 RCTs und 5 CCTs. Letztere konnten dann jedoch nach näherer Betrachtung nicht in die weitere Bewertung aufgenommen werden, da in keiner dieser nichtrandomisierten Studien eine Berücksichtigung prognostischer Faktoren erkennbar war, was letztlich essenziell für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist. So verblieben die 9 RCTs (in 12 Publikationen beschrieben) mit insgesamt 799 Patienten. Dies vergrößert die Gesamtzahl aller in den Abschlussbericht N04-01 eingeschlossenen Patienten um etwa 13 %. Darüber hinaus lagen erstmals Daten zu 3 im Abschlussbericht N04-01 noch nicht bewerteten bzw. bewertbaren Verfahren vor, und zwar zur PVP, zum HIFU und zur TmLRP. Andererseits ergaben sich lediglich für die bereits im Abschlussbericht N04-01 bewerteten Holmium-Laserverfahren neue Daten (zur HoLAP und HoLEP). Dementsprechend wurden keine neuen Studien für die folgenden Verfahren identifiziert: CLAP, VLAP (inkl. VLAP DB), Hybrid-Laser-Therapie, ILK, HoBNI, HoLRP, TUMT, TUNA, WIT, TEAP.

In Tabelle 51 sind die aus den 9 für die Aktualisierung der Nutzenbewertung herangezogenen Studien ableitbaren, zusätzlichen paarweisen Vergleiche der Interventionen bzw. paarweisen Vergleiche mit zusätzlichen Studien inklusive der daraus resultierenden Anzahl der Studien und Patienten dargestellt.

Tabelle 51: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention	Kontrolle	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
PVP	Standard ^a	3	320
	HoLAP	1	109
HoLEP	Standard ^a	2	90
HIFU	Standard ^b	1	80
TmLRP	Standard ^b	2	200

Erläuterung: HIFU = High Intensity Focused Ultrasound; HoLAP = Holmium-Laserablation der Prostata; HoLEP = Holmium-Laserenukleation der Prostata; PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata; TmLRP = Thulium-Laserresektion der Prostata; TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.
a: In jeweils 1 Studie war die TURP bzw. die Adenomektomie die Standardbehandlung.
b: Standardbehandlung: TURP.

Die Berichtsqualität der einbezogenen Studien war ähnlich der Situation im Abschlussbericht N04-01 (hier hatten etwa 90 % der einbezogenen Studien relevante Qualitätsmängel) unzureichend. Angaben zur Verdeckung der Zuteilung der Patienten auf die

Behandlungsgruppen (Concealment) fanden sich lediglich in 2 der 9 Studien, wobei bei nur einer Studie mit größerer Sicherheit von einem adäquaten Concealment ausgegangen werden kann (Bouchier-Hayes 2009), diese aber wiederum im Hinblick auf den Randomisierungszeitpunkt und u. a. damit verbunden auf den Ausschluss von Patienten aus der Auswertung erhebliche Interpretationsprobleme aufwarf. Bei einer Studie (Fu 2009) wurden Zweifel an einer tatsächlichen Randomisierung zusätzlich durch Inkonsistenzen im Sprachgebrauch zwischen Titel und Methodenteil der dazugehörigen Publikation genährt. Die Patienten waren ebenfalls nur bei einer Studie verblindet, in einer weiteren Studie erfolgte wenigstens eine verblindete Erhebung der Zielkriterien. Bei 4 der 9 Studien war entweder unklar, wie viele Patienten in die Analysen eingegangen waren, oder es musste ein inadäquater Ausschluss von Patienten aus der Auswertung festgestellt werden. Bei 3 Studien (davon 2 in chinesischer Sprache) war die Beschreibung grundlegender Designaspekte allenfalls rudimentär.

Die Beobachtungsdauer betrug in den Studien 3 bis 18 Monate, sodass für die Anwendung der im vorliegenden Rapid Report erstmals bewerteten Verfahren PVP, HIFU und TmLRP insbesondere Langzeitdaten fehlen.

Die Basischarakteristika der Patienten in den Studien waren weitgehend mit denjenigen aus dem Abschlussbericht N04-01 vergleichbar.

Zur Messung der irritativen und obstruktiven Symptomatik kam ausschließlich der IPSS zur Anwendung; die 1-Item-Frage des IPSS wurde überwiegend zur Erhebung der mit der irritativen und obstruktiven Symptomatik einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität eingesetzt. In der Mehrzahl der Studien wurde auch die Sexualfunktion erhoben, und zwar zumeist anhand des IIEF in der 5-Item-Variante.

Holmium-Laserverfahren

Für den Vergleich HoLEP vs. Standardbehandlung wurden 2 neue RCTs mit jeweils geringer Fallzahl und relevanten Qualitätsmängeln identifiziert. Eine Studie wurde zum Vergleich mit der TURP, die andere zum Vergleich mit der Adenomektomie konzipiert. Die Studien ergaben keine über die im Abschlussbericht N04-01 getroffenen Feststellungen hinausgehenden, neuen Aspekte.

Zusätzlich wurde eine Studie zum Vergleich PVP vs. HoLAP gefunden (s. u.).

Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)

Für den Vergleich PVP vs. HoLAP wurde ein RCT mit mäßiger Fallzahl und relevanten Qualitätsmängeln gefunden. Für keine der Interventionen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil. Unabhängig von der Konzeption einer Äquivalenzstudie und der Wahl zu diskutierender Äquivalenzgrenzen ergeben Äquivalenzbetrachtungen hier keinen Sinn, da es

sich bei beiden Interventionen um (zumindest bis dato) Verfahren mit unklarem Nutzen und keine Standardverfahren handelt.

Für den Vergleich PVP vs. Standardbehandlung wurden 3 RCTs mit geringer bzw. mäßiger Fallzahl und relevanten Qualitätsmängeln berücksichtigt. Zwei Studien wurden im Vergleich zur TURP, die dritte zum Vergleich mit der Adenomektomie konzipiert. Die Ergebnisse zur irritativen und obstruktiven Symptomatik aus den 3 Studien zeigen eine sehr hohe Heterogenität, sodass keine gemeinsame Interpretation möglich ist. Die Heterogenität ist auch nicht erklärbar, da keine 2 Studien ähnliche Charakteristika aufweisen. Somit lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit gegenüber den Standardverfahren ableiten. Wird dennoch die im Abschlussbericht N04-01 gewählte Methode des indirekten Vergleichs (s. Seite 430 ff. des Abschlussberichts N04-01) angewendet, um daraus ggf. Hinweise auf einen Nutzen (gegenüber einer putativen Sham-Intervention) zu erhalten, ergibt sich eine untere Konfidenzgrenze für einen entsprechend geschätzten Effekt von 0,07 Einheiten der Standardabweichung (s. auch Abbildung 26 in Anhang E). Auch dieses Ergebnis bestätigt die zum jetzigen Zeitpunkt unklare Einordnung des eventuellen (Zusatz-)Nutzens einer PVP.

Ebenfalls uneinheitlich und nicht eindeutig interpretierbar sind die Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität. Ein diesbezüglicher Vorteil für eine der Behandlungen lässt sich aus den Daten somit nicht ableiten.

Für die Krankenhausverweildauer, die Katheterisierungszeit und das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Blutung (schwerwiegendes UE) zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil für die PVP. Angesichts des unklaren Nutzens hinsichtlich der Symptomreduktion bleibt die Relevanz dieser Ergebnisse zunächst (d. h. bis zum Vorliegen aussagekräftigerer Daten zur Symptomreduktion) unklar.

Hochfokussierter Ultraschall (HIFU)

Für den Vergleich HIFU vs. Standardbehandlung (TURP) wurde ein RCT mit geringer Fallzahl und mehr als groben Qualitätsmängeln identifiziert. Aufgrund dieser beiden Aspekte lassen sich aus der Studie keine belastbaren Aussagen ableiten; darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie aus China bei ungewöhnlich langer Krankenhausverweildauer in der TURP-Gruppe und ebenso ungewöhnlich langen Katheterisierungszeiten in beiden Gruppen auf den hiesigen Versorgungskontext fraglich. Darüber hinaus sind diese Zeiten auch nicht mit denjenigen der beiden anderen chinesischen Studien mit einer TURP als Kontrolltherapie, die für den vorliegenden Rapid Report identifiziert wurden (Fu 2009 und Xia 2008), vergleichbar. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer (putativen) Sham-Intervention wurde aus diesen Gründen verzichtet.

Thulium-Laserverfahren

Zum Vergleich der TmLRP vs. Standardbehandlung (TURP) wurden 2 RCTs mit mäßiger Fallzahl und relevanten Qualitätsmängeln in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen, von denen bei Fu 2009 erhebliche Zweifel an einer tatsächlich randomisierten Zuteilung bestehen. Für die irritative und obstruktive Symptomatik sowie für die Lebensqualität fanden sich keine belastbaren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die irritative und obstruktive Symptomatik war darüber hinaus auch kein Beleg für oder Hinweis auf eine irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber der Standardbehandlung bei Verwendung eines Irrelevanzkriteriums von 0,25 SD ableitbar. Eine Verschiebung der Irrelevanzgrenze auf 0,5 im Rahmen der Sensitivitätsanalyse deutet auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der TmLRP gegenüber Standard bei einer derartigen Definition von Irrelevanz hin. Die Ergebnisse bei diesen Zielgrößen sind in ihrer Interpretationsfähigkeit bei Fu 2009 durch implausible Angaben zwischen berichteten Standardabweichungen und p-Werten weiter eingeschränkt. Für die weiteren Zielkriterien lassen sich Hinweise auf Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer unter der TmLRP im Vergleich zur TURP finden. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse bzw. Komplikationen lässt sich kein Hinweis auf einen Gruppenunterschied zugunsten einer der Behandlungen erkennen.

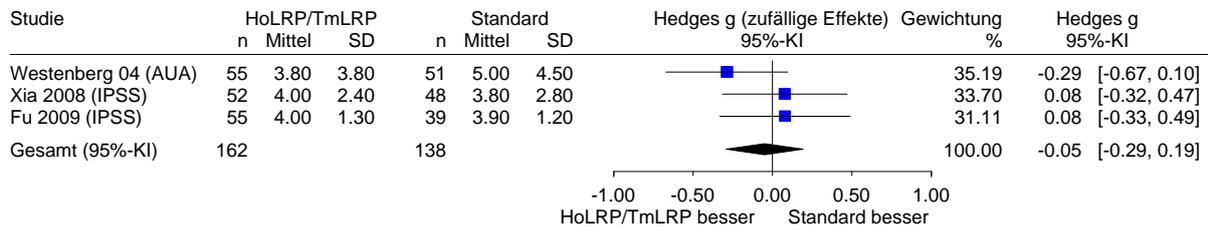
Bei Durchführung eines indirekten Vergleichs deutet sich ein Hinweis auf einen Nutzen der TmLRP gegenüber Sham bei der Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik an: Ein derart geschätzter Effekt läge bei 1,00 mit einer unteren Konfidenzgrenze von 0,52 (s. auch Abbildung 26 in Anhang E). Doch auch hier erschwert die Unsicherheit der Daten aus Fu 2009 die Interpretation.

Laser-Resektionsverfahren

Für den vorliegenden Rapid Report war zunächst eine getrennte Bewertung der Holmium- und Thulium-Laserverfahren vorgesehen, obwohl beide Laser die Strahlung bei (nahezu) gleicher Wellenlänge abgeben. Allerdings wird die Energie beim Holmium-Laser gepulst, beim Thulium-Laser dagegen (auch) kontinuierlich emittiert. Dies soll mit einer schnelleren Vaporisation einhergehen. Außerdem ist die Eindringtiefe geringer (s. auch Kapitel 1). Lässt man diese Aspekte außer Acht und fasst die beiden Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) zusammen, ergibt sich folgendes Bild:

Zum Vergleich mit der TURP als Standardtherapie liegen 3 Studien mit mäßiger Patientenzahl (zusammen 320 Patienten) und relevanten Qualitätsmängeln vor. Für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate ergeben sich trotz der Unsicherheit der Daten aus Fu 2009 Hinweise auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit bei Verwendung des im Abschlussbericht N04-01 festgelegten Irrelevanzkriteriums von 0,25 SD (Abbildung 22 und Abbildung 23). Es besteht allerdings eine geringe bzw. moderate Heterogenität, die eine gemeinsame Interpretation erschwert.

Meta-Analyse BPS: HoLRP/TmLRP vs. Standard
 Symptom-Scores nach 6 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=2.25$, $df=2$ ($p=0.325$), $I^2=11\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.41 ($p=0.681$), $\tau^2=0.005$

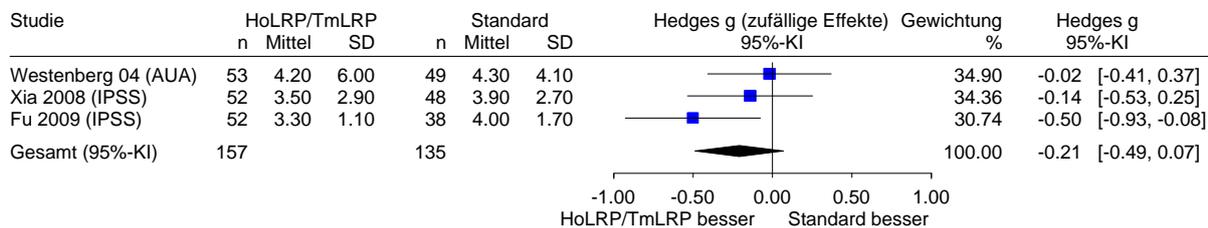
Bemerkungen:

Westenberg 2004: Fallzahlen bei Westenberg 2004 aus Gesamtfallzahl (106) zum Zeitpunkt 6 Monate und Aufteilung nach 12 Monaten (53 vs. 49) approximiert.

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig.

Abbildung 22: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), irritative und obstruktive Symptomatik (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: HoLRP/TmLRP vs. Standard
 Symptom-Scores nach 12 Monaten
 Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=2.85$, $df=2$ ($p=0.241$), $I^2=29.8\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.48 ($p=0.138$), $\tau^2=0.018$

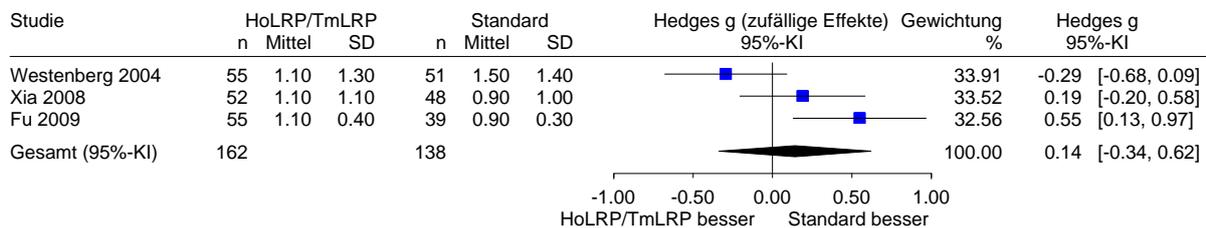
Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 23: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), irritative und obstruktive Symptomatik (12 Monate)

Umgekehrt lassen sich nunmehr keine Hinweise mehr auf einen Vorteil der Laser-Resektionsverfahren bei der Lebensqualität ableiten, da gegenläufige Effektrichtungen vorliegen (Abbildung 24 und Abbildung 25). Eine Meta-Analyse zeigt dementsprechend bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 76,8\%$ bzw. $I^2 = 73,2\%$).

Meta-Analyse BPS: HoLRP/TmLRP vs. Standard
Lebensqualität nach 6 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=8.63$, $df=2$ ($p=0.013$), $I^2=76.8\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.58 ($p=0.561$), $\tau^2=0.137$

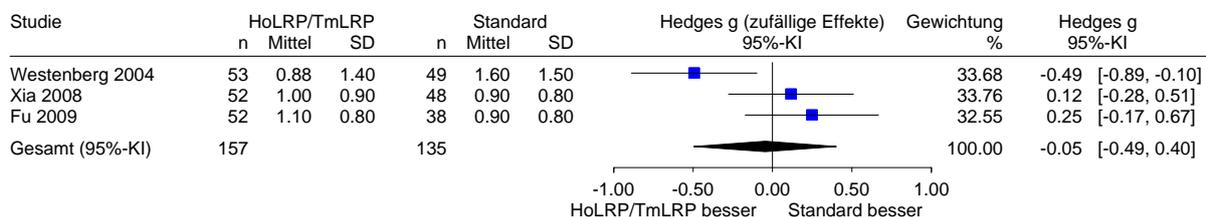
Bemerkungen:

Westenberg 2004: Fallzahlen bei Westenberg 2004 aus Gesamtfallzahl (106) zum Zeitpunkt 6 Monate und Aufteilung nach 12 Monaten (53 vs. 49) approximiert.

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 24: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), Lebensqualität (6 Monate)

Meta-Analyse BPS: HoLRP/TmLRP vs. Standard
Lebensqualität nach 12 Monaten
Distanzmaß: Standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=7.47$, $df=2$ ($p=0.024$), $I^2=73.2\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.2 ($p=0.840$), $\tau^2=0.115$

Bemerkung:

Fu 2009: Die Standardabweichungen bei Fu 2009 sind auffällig niedrig und implausibel im Zusammenhang mit der Angabe „ns“ (bei Festlegung des Irrtumsniveaus auf 0,05) in der dazugehörigen Publikation.

Abbildung 25: Meta-Analyse Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) vs. Standardbehandlung (TURP), Lebensqualität (12 Monate)

Die Hinweise auf Vorteile bei der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer bei der HoLRP gegenüber der TURP als Standardbehandlung verdichten sich durch die Ergebnisse bei der TmLRP. Auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen entsprechen sich (kein Hinweis auf einen Unterschied).

In Anhang E sind die zusammenfassenden Tabellen aus dem Abschlussbericht N04-01 („Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl“, „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung“, „Zusammenfassende Darstellung der vorhandenen Hinweise bezüglich UEs“ und „Ergebnisse zur Symptomatik, prozedural bedingte Vor- und Nachteile und unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Standardbehandlung“) sowie die Abbildung „Schematische Darstellung der indirekten Vergleiche der Prüfverfahren gegenüber Sham“ um die Ergebnisse aus dem vorliegenden Rapid Report ergänzt worden⁹.

⁹ Hierbei fiel eine fälschliche Einordnung der HoLRP im Hinblick auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit gegenüber Standard bei einer Irrelevanzgrenze von 0,5 SD auf: Da nur eine Studie mit groben Mängeln vorlag, kann das entsprechende Ergebnis nicht – wie in den Tabellen vermerkt – als Beleg, sondern lediglich als Hinweis gedeutet werden.

6 Diskussion

Durch die Updaterecherche konnte das Erkenntnismaterial zu den nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren des benignen Prostatasyndroms weder quantitativ noch qualitativ wesentlich erweitert werden. Die Studien- und Berichtsqualität auch der aktuellen Arbeiten ist unbefriedigend. Darüber hinaus wird weiterhin konsequent ignoriert, dass es sich bei der hauptsächlichen Fragestellung, d. h. beim Vergleich mit den Standardbehandlungen, um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung im Hinblick auf die irritativen und obstruktiven Beschwerden der Patienten handelt (bei gleichzeitigem Vorliegen von Vorteilen, z. B. bezüglich Krankenhausverweildauer, Katheterisierungsdauer, unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen). Hierbei sollte beachtet werden, dass dies nicht zwangsläufig mit einer geringeren Gewichtung der genannten Zielgrößen einhergehen muss. Allerdings verlangt eine gewisse Logik, dass für eine medizinische Intervention zunächst einmal ihr grundlegender Nutzen, auf den sie abzielt, nachgewiesen werden muss, bevor die Verringerung des interventionsbezogenen Aufwands bzw. die Reduktion von Komplikationen als Vorteile geltend gemacht werden können. Anderenfalls könnte auch für eine „Placebointervention“ ein „Nutzen“ insofern reklamiert werden, als keine interventionsbedingten Komplikationen auftreten (oder in einem deutlich geringeren Ausmaß).

Eine Nichtunterlegenheitshypothese erfordert die Vorabdefinition einer Irrelevanzgrenze, also einer Schwelle für einen Unterschied zwischen den zu vergleichenden Interventionen, unterhalb derer von einer „Vergleichbarkeit“ ausgegangen werden kann. Diese „Vergleichbarkeit“ impliziert eine tatsächliche Unterlegenheit, die in Abwägung mit einem möglichen Vorteil auf einer anderen (Zielgrößen-)Ebene als noch akzeptabel angesehen wird, auch wenn das Ausmaß dieser Unterlegenheit bei Nichtvorliegen dieses Vorteils ggf. als nicht mehr irrelevant einzustufen wäre. Die entsprechende Methodik zur Planung, Durchführung und Auswertung von Nichtunterlegenheitsstudien ist nicht neu und hat in verschiedenen Guidelines ihren Niederschlag gefunden [25-27].

Fairerweise muss konstatiert werden, dass sich diese „Ignoranz“ auch in den (systematischen) Übersichtsarbeiten zum Thema findet. Insofern sah sich das IQWiG während der Erstellung des Abschlussberichts N04-01 gezwungen, selbst eine Irrelevanzgrenze festzulegen, und zwar eine standardisierte Differenz von 0,25 Standardabweichungen [1]. Dies entspricht bei den beobachteten Variabilitätsschätzern in den Studien auf der IPSS-Skala etwa 2 Scorepunkten. Auf Basis einer Studie zur (individuellen) „Spürbarkeit“ von Differenzen auf der IPSS-Skala kann festgestellt werden, dass diese Grenze angemessen ist [1,28].

Der Nachweis der Nichtunterlegenheit mit einer solchen Irrelevanzgrenze ist unter der Annahme der tatsächlichen Äquivalenz zweier Therapieverfahren mit moderaten Fallzahlen zu erzielen: Für eine Power von 90 % (bei einem einseitigen Irrtumsniveau α von 0,025) würden etwa 350 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt (nicht zentraler t-Test). Vermutlich müsste die Fallzahl zwar noch nach oben angepasst werden, um mögliche

fehlende Werte (natürlich mit entsprechenden Ersetzungsstrategien) zu kompensieren, aber bei einer Erkrankung mit einer so hohen Prävalenz wie dem BPS sollte auch eine Fallzahl von zusammen vielleicht 1000 Patienten kein wirkliches Problem darstellen.

Bemerkenswerterweise bezeichneten die Autoren der Studie Bouchier-Hayes 2009 explizit den Nachweis von Äquivalenz (bei den das Krankheitsbild repräsentierenden Zielgrößen) als primäres Ziel ihrer Studie. Insofern bestätigen sie damit, dass das diesbezügliche Vorgehen des IQWiG keineswegs als „exotisch“ bezeichnet werden kann, auch wenn der Ansatz, der in der Studie gewählt wurde – nämlich aufgrund eines nicht signifikanten Ergebnisses eines statistischen Tests der üblichen Nullhypothese (eines Nullunterschieds) auf Äquivalenz zu schließen –, eindeutig inadäquat ist. Auch in dieser Studie wurde es bedauerlicherweise versäumt, eine Irrelevanzgrenze zu definieren.

Als ein weiteres Problem der Bewertung stellte sich die ständige Weiterentwicklung der Prüfverfahren heraus. Konkret bestand bzw. besteht die Frage, ab wann von einem tatsächlich neuen Verfahren ausgegangen werden muss, und bis zu welcher Spezifikation lediglich eine Weiterentwicklung eines bereits bestehenden Verfahrens angenommen werden darf¹⁰. Die Beantwortung dieser Frage hat erhebliche Implikationen: Fall 1 erfordert eine Bewertung anhand von Studien mit genau diesem Verfahren (Einschränkung der Evidenzbasis), während für Fall 2 die Evidenzbasis verbreitert werden kann.

Im vorliegenden Rapid Report wurde für die Bewertung der TmLRP (und damit auch der HoLRP) letztlich Fall 2 angenommen, wobei dies sicherlich diskutabel ist. Die bei der gemeinsamen Auswertung der beiden zugrundeliegenden Studien (teilweise) beobachtete Heterogenität sollte dafür kein „K.o.-Kriterium“ sein, da bedeutsame Heterogenität auch zwischen Studien zu ein- und demselben Verfahren (z. B. HoLEP vs. Standard) zu verzeichnen war, die nicht erklärt werden konnte.

Inzwischen liegen erste klinische Ergebnisse zur Anwendung eines weiteren Lasers, nämlich des „high-intensive“ Dioden-Lasers (Wellenlänge etwa 1 µm, 200 Watt Leistung), vor¹¹. Und für die PVP wurde ein 120-W-(Lithium-Borat-)Laser entwickelt [29,30]¹². Dies verdeutlicht das darüber hinausgehende Problem: Durch die Entwicklung immer neuer Verfahren (oder auch Modifikationen) in immer kürzeren Zeitabständen werden grundlegende klinische Studien erschwert, da sich die verfügbaren Ressourcen (sowohl monetärer als auch personeller und patientenseitiger Art) auf immer mehr Fragestellungen verteilen müssen. Solche Studien – falls sie denn dann doch durchgeführt werden – können außerdem in dem Sinne diskreditiert werden, dass ihre Ergebnisse veraltet sind. Das gilt natürlich umso mehr

¹⁰ Diese Frage bestand übrigens auch im Abschlussbericht N04-01 für die Zuordnung zu den Standardverfahren.

¹¹ Da es sich bei der Studie um den nichtrandomisierten Vergleich mit der PVP (einem weiteren Prüfverfahren) handelte (ohne dass dazu Ergebnisse aus RCT vorliegen), wurden die Ergebnisse nicht in den vorliegenden Rapid Report aufgenommen.

¹² Auch hierfür wurden keine relevanten Studien für den vorliegenden Rapid Report gefunden.

für entsprechende (Gesundheits-)Technologiebewertungen wie den vorliegenden Rapid Report (gemeinsam mit dem Abschlussbericht N04-01).

Diese Problematik besteht allerdings generell bei der Evaluation chirurgischer Verfahren und eine wirklich befriedigende Lösung ist nicht in Sicht. Im Jahr 2007 hat sich eine Arbeitsgruppe konstituiert, die erst unlängst einen Rahmen (ähnlich dem der Arzneimittelprüfung in verschiedenen Phasen) und Empfehlungen zur Evaluation chirurgischer Innovationen ausgearbeitet hat [31-33]. Hierin werden auch Vorschläge zu alternativen randomisierten und nicht randomisierten Designs unterbreitet, die der speziellen Situation bei der Prüfung komplexer Interventionen gerecht werden sollen. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein schon länger zurückliegender Vorschlag von Lilford et al. aus dem Jahr 2000 [34], bei dem auf Basis der Präferenzen der behandelnden Chirurgeninnen und Chirurgen randomisiert wird („Tracker“ Studien). Hierbei liegen dann zwar randomisierte und nicht randomisierte Vergleichsgruppen innerhalb einer Studie vor; diese Schwierigkeit könnte aber ggf. über indirekte Vergleiche gelöst werden [35].

Zwischenzeitlich sind weitere systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte zum Thema publiziert worden:

Im HTA von Lourenco et al. von 2008 wurden in ähnlich umfassender Weise wie im Abschlussbericht N04-01 und vorliegenden Rapid Report die nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren des benignen Prostatasyndroms bewertet [36-38]. Die Autoren wählten allerdings in einigen Aspekten eine divergente Methodik. So betrachteten sie für die Effektivitätszielgrößen (Symptome, Lebensqualität, maximale Harnflussrate) lediglich Werte nach 12 Monaten, sodass die Nachhaltigkeit der Effekte nicht untersucht wurde. Als Vergleichsintervention diente ausschließlich die TURP, d. h. Vergleiche untereinander wurden nicht angestellt und auch keine Vergleiche z. B. mit der Adenomektomie. Darüber hinaus wurde jegliche Abweichung von einer monopolaren transurethralen Elektro-Resektion als Prüfindervention eingeordnet, so auch die transurethrale bipolare Resektion, die transurethrale Elektrovaporesektion und die transurethrale Elektrovaporisation. Im Vergleich zum Vorgehen des IQWiG, diese Verfahren als Modifikationen der TURP den Standardverfahren zuzuordnen¹³, wäre das eine eher konservative Herangehensweise, wenn man davon ausgeht, dass die Modifikationen dem eigentlichen Standardverfahren unterlegen sind¹⁴. Das Fazit des HTA von Lourenco et al. ist im Prinzip ähnlich zurückhaltend wie das des Abschlussberichts N04-01 und des vorliegenden Rapid Reports, dass nämlich in Abwesenheit starker Evidenz für die Überlegenheit der neuen Verfahren – die Qualität der vorliegenden Studien wird in ähnlicher Weise bemängelt wie durch das IQWiG – die TURP sowohl klinisch als auch im Hinblick auf die Kosteneffektivität (was durch das IQWiG nicht

¹³ Dies wurde auch indirekt aus dem dem Auftrag des G-BA zugrunde liegenden Beratungsantrag abgeleitet, bei dem diese Verfahren nicht explizit als Prüfverfahren aufgeführt wurden.

¹⁴ Im Übrigen gab es nur wenige Vergleiche im Abschlussbericht N04-01 (und gar keinen im vorliegenden Rapid Report), bei denen eine der Modifikationen (alleinig) als Kontrollintervention eingesetzt wurde.

untersucht wurde) der Standard bliebe. Allerdings wird die HoLEP als „vielversprechend“ bezeichnet, ihre Ergebnisse bezüglich der Symptomreduktion werden als im Grunde gleichwertig eingestuft (ohne dass eine Problematisierung geeigneter Nichtunterlegenheitsgrenzen erfolgt), in Bezug auf die maximale Harnflussrate sei sie sogar überlegen. Insbesondere Letzteres steht im Kontrast zum Abschlussbericht N04-01 (und auch zum vorliegenden Rapid Report), was jedoch durch die Einbeziehung der Studie von Westenberg et al. 2004 [39-42] als Enukleationsverfahren erklärt werden kann. Im IQWiG-Abschlussbericht wurde sie gesondert als Laserresektionsverfahren (HoLRP) eingestuft.

Stafinski et al. publizierten 2008 eine systematische Übersicht zur PVP im Vergleich zur TURP [43]. In ihre Bewertung gingen ein RCT, ein CCT und 12 Fallserien ein, alles Arbeiten, die entweder designbedingt (Fallserien), wegen methodischer Unzulänglichkeiten (CCT) oder noch nicht abgeschlossener Rekrutierung (RCT von Bouchier-Hayes et al. [8,9]) im Abschlussbericht N04-01 und (mit Ausnahme von Bouchier-Hayes et al.) im vorliegenden Rapid Report keine Berücksichtigung fanden. Umgekehrt waren die beiden weiteren im vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen RCTs für die systematische Übersicht noch nicht verfügbar. Eine nachvollziehbare Qualitätsbewertung der Studien wurde in der Publikation nur grob dargestellt, eine Problematisierung geeigneter Nichtunterlegenheitsgrenzen erfolgte gar nicht. Die Darstellung der Literaturrecherche und die Auswahl der Studien waren ebenfalls allenfalls rudimentär. Ohne Beachtung der methodischen Limitationen und mangelnden Interpretierbarkeit der eingeschlossenen Studien bewerteten die Autoren die PVP als überaus positiv.

In die systematische Übersicht von Burke et al. aus dem Jahr 2009 zur PVP, HoLAP und bipolaren TURP¹⁵ (im Vergleich zur monopolen TURP) wurden analog der vorliegenden Bewertung ausschließlich RCTs aufgenommen [29]. Erstaunlicherweise ordneten die Autoren neben Bouchier-Hayes et al. (s. o.) und Horasanli 2008 auch die Studie Shingleton 2002 [44-47] der PVP zu. Im Abschlussbericht N04-01 war die in dieser Studie eingesetzte Technik analog dem Vorgehen anderer (systematischer) Übersichtsarbeiten bzw. HTAs [4,43,48] zu den Hybridverfahren gezählt worden¹⁶. Darüber hinaus präsentierten sie bei dieser Studie günstigere Daten für die „PVP“ (im Vergleich zur TURP) zum 12-Monats-Zeitpunkt im Vergleich zum Abschlussbericht N04-01 (dort war ein statistisch signifikanter Nachteil des Hybridverfahrens gegenüber der TURP beschrieben worden). Dies kann dadurch erklärt werden, dass sie Daten aus einer jüngeren Publikation verwendeten, die auf einem weniger vollständigen Datensatz beruhten. Davon unberührt bemängeln die Autoren ebenfalls die schlechte methodische Qualität der eingeschlossenen Studien und die geringe Anzahl von Studien für die Bewertung der HoLAP und der PVP. Daneben konstatieren sie ein Potenzial

¹⁵ Die bipolare TURP wurde im Abschlussbericht N04-01 und in dem vorliegenden Rapid Report den Standardverfahren zugeordnet.

¹⁶ Hierbei wird ein KTP-Laser niedrigerer Energie (30-40 W) zur Vaporisation eingesetzt und mit einem koagulierenden Verfahren kombiniert. Weiterhin unklar bleibt, warum die Autoren die Studie Carter 1999 [49,50], bei der die gleiche Technik eingesetzt wurde, dann nicht in ihre Bewertung aufnahmen.

für einen Publikationsbias und mahnen insbesondere Langzeitdaten an. Insgesamt betonen sie – im Einklang mit der vorliegenden Bewertung – die Notwendigkeit von qualitativ hochwertigen RCTs mit längeren Follow-up-Zeiten. Auch sie beschreiben das Problem der fortwährenden Technologie-Weiterentwicklungen mit der Gefahr, dass klinische Studien vor ihrem Abschluss veraltet seien und entsprechende systematische Übersichten und HTAs auf veralteten Technologien beruhten.

Die nachfolgend kurz dargestellten weiteren Arbeiten können wegen erheblicher qualitativer Mängel im Prinzip nicht als systematische Übersichten angesehen werden. Sie wurden deshalb auch nicht in Anhang C aufgenommen¹⁷.

Berardinelli, Hinh und Wang veröffentlichten 2009 eine Übersicht zu den verschiedenen nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsverfahren [49]. Es wurden – ähnlich wie bei Lourenco et al. – nur Vergleiche mit der TURP eingeschlossen. Die weiteren Einschlusskriterien blieben unklar, hauptsächlich wurden RCTs betrachtet. Eine Qualitätsbewertung der Studien war nicht erkennbar, eine Problematisierung geeigneter Nichtunterlegenheitsgrenzen erfolgte allenfalls rudimentär. Die Darstellung der Literaturrecherche war ebenfalls unzureichend. Die Bewertung fiel (eher) negativ für die Verfahren VLAP, ILK und HIFU, ansonsten mehr oder weniger positiv für die Verfahren TUMT, TUNA, PVP, HoLAP, HoLEP, HoLRP, TEAP und TmLRP aus. Die anderen Verfahren wurden nicht erwähnt.

Herrmann et al. [4] betrachteten in ihrer Übersicht aus 2009 lediglich urodynamische Daten als Outcome, das im Abschlussbericht N04-01 und dem vorliegenden Rapid Report nur als ergänzende Information dargestellt wurde, ohne in die Bewertung einzufließen.

Einen interessanten Fokus hatte die Arbeit von Descazeaud et al. aus 2009 [50]: Die Autoren betrachteten Studien, die Daten zur Anwendung von Laserverfahren (zur Behandlung eines BPS) bei Patienten unter einer Therapie mit Antikoagulanzen berichteten, sowie Reviews. Die Autoren fanden keine einzige kontrollierte Studie, in der für diese Fragestellung verschiedene Interventionen (direkt) miteinander verglichen wurden, daher wurden nur Fallserien eingeschlossen. Eine nachvollziehbare Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nicht, die Darstellung der Literaturrecherche und die Auswahl der Studien waren wiederum unzureichend. Nichtsdestotrotz kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Laserverfahren eine gute Alternative zur TURP bei Patienten unter einer Therapie mit Antikoagulanzen sein könnten. Eine klare Präferenz für eines der Verfahren ergab sich nicht, allerdings seien die Daten zur HoLEP im Hinblick auf eine Reduktion von Blutungskomplikationen (im Vergleich zur TURP) weniger überzeugend. An einer Stelle im Diskussionsteil der Arbeit wurde die positiv wirkende Schlussfolgerung dahin gehend eingeschränkt, dass die publizierten Daten nicht die Formulierung (Etablierung) von

¹⁷ Nichtsdestotrotz wurden auch deren Referenzen nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, ohne dass diese Suchen erfolgreich waren.

Empfehlungen für die Praxis erlaubten. Insbesondere der letzten Feststellung ist uneingeschränkt zuzustimmen. Es erscheint unverständlich, warum für eine solche Fragestellung nicht (ggf. multizentrische) Studien zum Vergleich verschiedener Strategien aufgelegt werden können.

Naspro et al. betrachteten die zwischen 2006 und 2008 publizierten Daten zur PVP und zur HoLEP [30]. Wenngleich sie beide Verfahren im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit (vorsichtig) positiv bewerten, betonen auch sie (insbesondere für die PVP) die Notwendigkeit qualitativ besserer Studien mit einer mindestens 3-jährigen Laufzeit. Darüber hinaus stellen sie fest, dass die klinische Verbreitung der PVP rascher vorangeschritten ist als die Verfügbarkeit klinischer Daten. Diese Lücke werfe bedeutsame Sicherheitsfragen auf.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Evidenzlage seit der letzten Recherche aus dem Abschlussbericht N04-01 weder quantitativ noch qualitativ wesentlich verbessert hat. Im Hinblick auf den Qualitätsaspekt fällt im Besonderen auf, dass 7 der 9 neu identifizierten Studien (allesamt RCTs) aus dem nicht europäischen Raum bzw. einem Land mit vergleichbarem medizinischen Standard stammen. Von diesen 7 nicht europäischen Studien wiederum kommen 4 aus China. Wenn allein schon der Versorgungskontext Zweifel an der Übertragbarkeit aufkommen lässt, so bestehen umso mehr Bedenken hinsichtlich methodischer Standards. Erst unlängst berichteten Wu et al, dass von über 2000 in chinesischen Zeitschriften publizierten und als „randomisiert“ bezeichneten Studien lediglich etwa 7 % tatsächlich eine randomisierte Zuteilung nach hiesigem Verständnis vornahmen [51]. Aber auch die Studie Bouchier-Hayes 2009 aus Australien wirft Fragen hinsichtlich der Übertragbarkeit auf, wenn lediglich 30 % der dort eingeschlossenen Patienten Englisch als Muttersprache angaben. Im Übrigen bot auch diese Studie erhebliche Qualitäts- und Interpretationsprobleme.

Auch wenn vordergründig zahlreiche RCTs mit mehreren Tausend Patienten vorliegen, so leidet die Datenlage doch erheblich unter einer Diversifikation der angestellten Vergleiche – allenfalls für die HoLEP resultieren in der Summe Patientenzahlen, die theoretisch Aussagen zu einer Vergleichbarkeit mit der Standardbehandlung zuließen – und bedeutsamen Qualitätsmängeln. Für die Laser-Resektionsverfahren (HoLRP und TmLRP) verdichten sich die Hinweise darauf, dass sie die Symptomatik in vergleichbarem Ausmaß wie die TURP reduzieren können, ein Beleg dafür kann jedoch angesichts der geschilderten Problematik nicht ausgesprochen werden. Hierfür wäre die Durchführung einer qualitativ hochwertigen randomisierten Studie mit genügend großer Fallzahl (s. o.) und ausreichend langer Nachbeobachtungszeit erforderlich. Gleiches gilt für die PVP und andere neue (Laser-) Verfahren, wenn ihr Zusatznutzen eindeutig belegt werden soll.

7 Fazit

Die vorliegende Bewertung hat keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die im Abschlussbericht N04-01 (Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie) noch nicht berücksichtigt wurden, das Fazit dieses Abschlussberichts qualitativ ändern.

Für folgende Verfahren ergeben sich keinerlei Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht N04-01, da dazu keine neuen Studien identifiziert wurden: CLAP, VLAP (inkl. VLAP DB), HoBNI, Hybrid-Laser-Therapie, ILK, TUMT, TUNA, WIT, TEAP.

Trotz neu identifizierter Studien, ergaben sich keine das Fazit des Abschlussberichts N04-01 qualitativ ändernden Bewertungen für:

- **HoLAP**
Die neu identifizierte Studie zum Vergleich mit der PVP lässt keine Aussagen zum (Zusatz-)Nutzen des Verfahrens zu, da es sich bei beiden Verfahren nicht um Standardverfahren handelt und kein Vorteil zugunsten eines der beiden Verfahren zu erkennen war.
- **HoLEP**
Die beiden neu identifizierten Studien führten zu keinen über die im Abschlussbericht N04-01 getroffenen Feststellungen hinausgehenden, neuen Aspekten.
- **HIFU**
Die neu identifizierte Studie ließ aufgrund mehr als grober Qualitätsmängel keine belastbaren Aussagen zu. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie aus China auf den hiesigen Versorgungskontext fraglich.
- **PVP**
Die 3 berücksichtigten Studien erlauben keine belastbaren Aussagen zum Stellenwert der PVP im Hinblick auf die irritative und obstruktive Symptomatik im Sinne einer Unterlegenheit, Überlegenheit oder Gleichwertigkeit im Vergleich zu den Standardverfahren. Da dies Voraussetzung für eine angemessene Würdigung der Hinweise auf einen Vorteil bezüglich der Krankenhausverweildauer, der Katheterisierungszeit und des Auftretens einer behandlungsbedürftigen Blutung (schwerwiegendes UE) im Vergleich zu den Standardbehandlungen ist, ergibt sich keine grundsätzliche Änderung der Bewertung.
- **HoLRP**
Zur HoLRP wurde zwar keine neue Studie identifiziert, in der Zusammenschau mit der TmLRP verdichten sich allerdings die Hinweise auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit gegenüber der Standardbehandlung sowie die Vorteile bezüglich der Krankenhausverweildauer und der Katheterisierungsdauer. Die Hinweise auf einen Vorteil bei der Lebensqualität lassen sich dann jedoch nicht mehr aufrechterhalten.

Als zunächst neues Verfahren ging die Resektion mit einem Thulium-Laser (TmLRP) in den vorliegenden Rapid Report ein. Es erscheint gerechtfertigt, dieses Verfahren gemeinsam mit der HoLRP zu bewerten, sodass sich auch diesbezüglich keine grundsätzliche Änderung des Fazits aus dem Abschlussbericht N04-01 ergibt.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Randomisierte kontrollierte Studien

Bouchier-Hayes 2009

Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol* 2006; 20(8): 580-585.

Bouchier Hayes DM. Photoselective vaporization of the prostate: towards a new standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10(Suppl 1): S10-S14.

Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 12.11.2009 [Epub ahead of print].

Elzayat 2009

Elzayat EA, Al-Mandil MS, Khalaf I, Elhilali MM. Holmium laser ablation of the prostate versus photoselective vaporization of prostate 60 cc or less: short-term results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2009; 182(1): 133-138.

Fu 2009

Fu WJ, Zhang X, Yang Y, Hong BF, Gao JP, Cai W et al. Comparison of 2-mum continuous wave laser vaporesction of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology* 10.10.2009 [Epub ahead of print].

Horasanli 2008

Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008; 71(2): 247-251.

Mavuduru 2009

Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, Acharya N, Agarwal M, Garg S et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int* 2009; 82(2): 130-135.

Skolarikos 2008

Alivizatos G, Skolarikos A, Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. J Endourol 2008; 22(10): 2333-2340.

Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. Eur Urol 2008; 54(2): 427-437.

Xi 2007

Xi M, Hu W, Zhang L, Shen W. A comparative study and evaluations on the results of TURP and transrectal high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of benign prostatic hyperplasia [Chinesisch]. Chinese Journal of Andrology 2007; 21(11): 24-26.

Xia 2008

Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. Eur Urol 2008; 53(2): 382-389.

Zhang 2007

Zhang Y, Du CJ, Xu G, Chen JM, Jing X. Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g [Chinesisch]. Zhong Hua Nan Ke Xue 2007; 13(12): 1091-1093.

*Nichtrandomisierte kontrollierte Studien*Nomura 2009

Nomura H, Seki N, Yamaguchi A, Naito S. Comparison of photoselective vaporization and standard transurethral resection of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2009; 16(8): 657-662.

Ruszat 2008

Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. BJU Int 2008; 102(10): 1432-1439.

Tasci 2008

Tasci AI, Tugcu V, Sahin S, Zorluoglu F. Rapid communication photoselective vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. J Endourol 2008; 22(2): 347-353.

Tugcu 2008

Tugcu V, Tasci AI, Sahin S, Zorluoglu F. Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. J Endourol 2008; 22(7): 1519-1525.

Yang 2008

Yang SW, Yu JH, Sung LH, Chung JY, Noh CH. The effectiveness of transurethral resection of the prostate combined with high power potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser vaporization for patients with a prostate volume greater than 45cc [Koreanisch]. Korean Journal of Urology 2008; 49(11): 1007-1012.

9 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Abschlussbericht; Auftrag N04-01 [online]. 02.06.2008 [Zugriff: 22.10.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 33). URL: http://www.iqwig.de/download/N04-01_Abschlussbericht_Nichtmedikamentoese_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_de_BPH.pdf.
2. Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Blana A, Burchardt M, Gross AJ. Thulium:YAG-Vaporesektion der Prostata: erste Erfahrungen und Ergebnisse. Urologe A 2009; 48(5): 529-534.
3. Aho TF, Gilling PJ. Current techniques for laser prostatectomy: PVP and HoLEP. Arch Esp Urol 2008; 61(9): 1005-1013.
4. Herrmann TR, Georgiou A, Bach T, Gross AJ, Oelke M. Laser treatments of the prostate vs TURP/ open prostatectomy: systematic review of urodynamic data. Minerva Urol Nefrol 2009; 61(3): 309-324.
5. Shao Q, Zhang FB, Shang DH, Tian Y. Comparison of holmium and thulium laser in transurethral enucleation of the prostate [Chinesisch]. Zhong Hua Nan Ke Xue 2009; 15(4): 346-349.
6. Bach T, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ. Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate. World J Urol 2009; 27(4): 541-545.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 22.10.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
8. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. J Endourol 2006; 20(8): 580-585.
9. Bouchier Hayes DM. Photoselective vaporization of the prostate: towards a new standard. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007; 10(Suppl 1): S10-S14.
10. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. BJU Int 12.11.2009 [Epub ahead of print].

11. Elzayat EA, Al-Mandil MS, Khalaf I, Elhilali MM. Holmium laser ablation of the prostate versus photoselective vaporization of prostate 60 cc or less: short-term results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2009; 182(1): 133-138.
12. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008; 71(2): 247-251.
13. Nomura H, Seki N, Yamaguchi A, Naito S. Comparison of photoselective vaporization and standard transurethral resection of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16(8): 657-662.
14. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU Int* 2008; 102(10): 1432-1439.
15. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol* 2008; 22(10): 2333-2340.
16. Alivizatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol* 2008; 54(2): 427-437.
17. Tasci AI, Tugcu V, Sahin S, Zorluoglu F. Rapid communication photoselective vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008; 22(2): 347-353.
18. Tugcu V, Tasci AI, Sahin S, Zorluoglu F. Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008; 22(7): 1519-1525.
19. Yang SW, Yu JH, Sung LH, Chung JY, Noh CH. The effectiveness of transurethral resection of the prostate combined with high power potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser vaporization for patients with a prostate volume greater than 45cc [Koreanisch]. *Korean Journal of Urology* 2008; 49(11): 1007-1012.

20. Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, Acharya N, Agarwal M, Garg S et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int* 2009; 82(2): 130-135.
21. Zhang Y, Du CJ, Xu G, Chen JM, Jing X. Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g [Chinesisch]. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2007; 13(12): 1091-1093.
22. Xi M, Hu W, Zhang L, Shen W. A comparative study and evaluations on the results of TURP and transrectal high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of benign prostatic hyperplasia [Chinesisch]. *Chinese Journal of Andrology* 2007; 21(11): 24-26.
23. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2008; 53(2): 382-389.
24. Fu WJ, Zhang X, Yang Y, Hong BF, Gao JP, Cai W et al. Comparison of 2-mum continuous wave laser vaporesction of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology* 10.10.2009 [Epub ahead of print].
25. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: statistical principles for clinical trials. *Stat Med* 1999; 18(15): 1905-1942.
26. European Medicines Agency. Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96): ICH topic E 10; step 5 [online]. 01.2001 [Zugriff: 22.10.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036496en.pdf>.
27. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin [online]. 27.07.2005 [Zugriff: 22.10.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
28. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995; 154(5): 1770-1774.
29. Burke N, Whelan JP, Goeree L, Hopkins RB, Campbell K, Goeree R et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology* 23.10.2009 [Epub ahead of print].

30. Naspro R, Bachmann A, Gilling P, Kuntz R, Madersbacher S, Montorsi F et al. A review of the recent evidence (2006-2008) for 532-nm photoselective laser vaporisation and holmium laser enucleation of the prostate. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1345-1357.
31. Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, Maddern GJ, Strasberg SM, Altman DG et al. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet* 2009; 374(9695): 1089-1096.
32. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet* 2009; 374(9695): 1097-1104.
33. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009; 374(9695): 1105-1112.
34. Lilford RJ, Braunholtz DA, Greenhalgh R, Edwards SJ. Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. *BMJ* 2000; 320(7226): 43-46.
35. Lilford R, Braunholtz D, Harris J, Gill T. Trials in surgery. *Br J Surg* 2004; 91(1): 6-16.
36. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008; 12(35): iii-x, 1-146.
37. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G et al. Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337: a1662.
38. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337: a449.
39. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol* 2000; 14(9): 757-760.
40. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN, Fraundorfer MR. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol* 1999; 162(5): 1640-1644.
41. Fraundorfer MR, Gilling PJ, Kennett KM, Dunton NG. Holmium laser resection of the prostate is more cost effective than transurethral resection of the prostate: results of a randomized prospective study. *Urology* 2001; 57(3): 454-458.

42. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. *J Urol* 2004; 172(2): 616-619.
43. Stafinski T, Menon D, Harris K, Gray G, Jhangri G. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(2): 124-134.
44. Shingleton WB, Kolski J, Renfroe DL, Fowler JE Jr. Electrovaporization of the prostate versus laser ablation of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy: a pressure-flow analysis. *Urol Int* 1998; 60(4): 224-228.
45. Shingleton WB, Renfroe LD, Kolski JM, Fowler JE Jr. A randomized prospective study of transurethral electrovaporization vs laser ablation of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(4): 266-269.
46. Shingleton WB, Terrell F, Renfroe DL, Kolski JM, Fowler JE Jr. A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 54(6): 1017-1021.
47. Shingleton WB, Farabaugh P, May W. Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60(2): 305-308.
48. ECRI Evidence Based Practice Center. Treatments for benign prostatic hyperplasia [online]. 02.08.2004 [Zugriff: 15.11.2009]. URL: <http://www.cms.hhs.gov/determinationprocess/downloads/id39TA.pdf>.
49. Berardinelli F, Hinh P, Wang R. Minimally invasive surgery in the management of benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61(3): 269-289.
50. Descazeaud A, Robert G, Azzousi AR, Ballereau C, Lukacs B, Haillet O et al. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. *BJU Int* 2009; 103(9): 1162-1165.
51. Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials* 2009; 10: 46.
52. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

53. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(1): 41-47.

Anhang A – Suchstrategien

Die Suchstrategien basieren vollständig auf dem Abschlussbericht N04-01 [1]. Es wurden leichte Anpassungen vorgenommen wegen:

- Änderungen im Thesaurus der Datenbanken;
- leichter Modifizierung bzw. Streichung redundanter Suchterme;
- Anpassung an veränderte Suchoberfläche (Pubmed).

1. The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: 2007-2009

Datum der Recherche: 14.09.2009

ID	Search
#1	MeSH descriptor Prostatic Hyperplasia explode all trees
#2	MeSH descriptor Urethral Obstruction explode all trees
#3	(hyper*):ti,ab,kw
#4	(adenom*):ti,ab,kw
#5	(benig*):ti,ab,kw
#6	(urethr* obstruction):ti,ab,kw
#7	(enlarge*):ti,ab,kw
#8	MeSH descriptor Prostate explode all trees
#9	(prostat*):ti,ab,kw
#10	((#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9))
#11	(BPH OR BPE OR BPO OR BOO OR BPS):ti,ab,kw
#12	(prostat* obstruction OR bladder outlet obstruction OR bladder outflow obstruction):ti,ab,kw
#13	(LUTS OR lower urinary tract syndrom* OR lower urinary tract symptom*):ti,ab,kw
#14	(prostatism):ti,ab,kw
#15	(#1 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	MeSH descriptor Prostatectomy explode all trees

ID	Search
#17	MeSH descriptor Transurethral Resection of Prostate explode all trees
#18	MeSH descriptor Lasers explode all trees
#19	MeSH descriptor Laser Coagulation explode all trees
#20	MeSH descriptor Laser Therapy explode all trees
#21	(surgery):ti,ab,kw
#22	(laser* OR electro*):ti,ab,kw
#23	(thermotherap*):ti,ab,kw
#24	(transurethr*):ti,ab,kw
#25	(intervention* therap*):ti,ab,kw
#26	(minimal* AND invasiv*):ti,ab,kw
#27	(needle ablation):ti,ab,kw
#28	(ablation*):ti,ab,kw
#29	(radiofrequency or radio*) and frequency:ti,ab,kw
#30	(vapori*):ti,ab,kw
#31	*coagulation*:ti,ab,kw
#32	(resection*):ti,ab,kw
#33	(incision*):ti,ab,kw
#34	(microwave*):ti,ab,kw
#35	(ultrasound* OR ultrasonic):ti,ab,kw
#36	(stent*):ti,ab,kw
#37	MeSH descriptor Injections, Intralesional explode all trees
#38	(chemo-ablation OR chemoablation):ti,ab,kw
#39	(ethanol OR alcohol):ti,ab,kw
#40	(inject OR injection):ti,ab,kw
#41	(#39 AND #40)
#42	(sclerotherapy):ti,ab,kw
#43	(watchful AND waiting):ti,ab,kw
#44	(non-treatment OR untreated):ti,ab,kw
#45	(urinary tract):ti,ab,kw
#46	(#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR

ID	Search
	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45)
#47	(#46 AND (#8 OR #9 OR #45))
#48	(prostatectom*):ti,ab,kw
#49	(turp OR tuvp OR tvp OR tuep OR tuip OR tumt OR tuna OR rfna OR rf OR hifu OR vlap OR elap OR holep OR ILK OR ilk OR litt OR itt OR clap OR greenlight OR ktp OR pvp OR wit OR tubalt OR celap OR tulap OR turapy OR cusa OR lrp OR lap):ti,ab,kw
#50	(#47 OR #48 OR #49)
#51	(#15 AND #50)
#52	(#51), from 2007 to 2009

Nachrecherche

Zeitraum der Recherche: 2007-2009

Datum der Recherche: 27.10.2009

ID	Search
#1	MeSH descriptor Prostatic Hyperplasia explode all trees
#2	MeSH descriptor Prostatectomy explode all trees
#3	((benign* or transurethral) and prostat*) or bph):ti,ab
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Laser Therapy explode all trees
#6	MeSH descriptor Prostatic Hyperplasia explode all trees with qualifier: SU
#7	MeSH descriptor Microwaves explode all trees
#8	MeSH descriptor Hyperthermia, Induced explode all trees
#9	(laser or resection or microwave or thermotherapy or vaporization or ultrasound or ablation or incision or sham or enucleation or thulium or holmium or diode or greenlight or ktp):ti,ab
#10	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	(#4 AND #10)
#12	(#11), from 2007 to 2009 Cochrane Reviews [4] Other Reviews [5] Clinical Trials [69] Methods Studies [0] Technology Assessments [4] Economic Evaluations [8] Cochrane Groups [0]

2. Medline

- **Pubmed** (Segmente: „in process“ und „publisher“)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2009

Search	Most Recent Queries
#2	Search prostat*[tiab]
#3	Search hyper*[tiab]
#4	Search adenom*[tiab]
#5	Search benign*[tiab]
#6	Search urethr*[tiab] AND obstruction[tiab]
#7	Search enlarge*[tiab]
#8	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #2
#9	Search BPH[tiab] OR BPE[tiab] OR BPO[tiab] OR BOO[tiab] OR BPS[tiab]
#10	Search (prostat*[tiab] AND obstruction[tiab]) OR „bladder outlet obstruction“[tiab] OR „bladder outflow obstruction“[tiab]
#11	Search LUTS[tiab] OR „lower urinary tract syndrom*“[tiab] OR „lower urinary tract symptom*“[tiab]
#12	Search prostatism[tiab]
#13	Search #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	Search surgery[tiab]
#15	Search laser*[tiab] OR electro*[tiab]
#16	Search thermotherap*[tiab]
#17	Search transurethr*[tiab]
#18	Search intervention*[tiab] AND therap*[tiab]
#19	Search needle ablation[tiab]
#20	Search ablation*[tiab]
#21	Search radiofrequency[tiab] or (radio*[tiab] AND frequency[tiab])
#22	Search vapor*[tiab]
#23	Search coagulation*[tiab]
#24	Search resection*[tiab]
#25	Search incision*[tiab]
#26	Search microwave*[tiab]

Search	Most Recent Queries
#27	Search ultrasound*[tiab] OR ultrasonic[tiab]
#28	Search stent*[tiab]
#29	Search chemo-ablation[tiab] OR chemoablation[tiab]
#30	Search (inject[tiab] OR injection[tiab]) AND (ethanol[tiab] OR alcohol[tiab])
#31	Search watchful[tiab] AND waiting[tiab]
#32	Search non-treatment[tiab] OR untreated[tiab]
#33	Search minimal*[tiab] AND invasiv*[tiab]
#34	Search „urinary tract“[tiab]
#37	Search prostatectom*[tiab]
#38	Search turp[tiab] OR tuvp[tiab] OR tvp[tiab] OR tuep[tiab] OR tuip[tiab] OR tumt[tiab] OR tuna[tiab] OR rfna[tiab] OR hifu[tiab] OR vlap[tiab] OR elap[tiab] OR holep[tiab] OR ilk[tiab] OR litt[tiab] OR itt[tiab] OR clap[tiab] OR greenlight[tiab] OR ktp[tiab] OR pvp[tiab] OR wit[tiab] OR tubalt[tiab] OR celap[tiab] OR tulap[tiab] OR turapy[tiab] OR cusa[tiab] OR lrp[tiab] OR lap[tiab] OR tuevp[tiab] OR holap[tiab] OR holrp[tiab] OR ilc[tiab]
#41	Search bph[tiab] or „benign prostatic hyperplasia“[tiab]
#42	Search (benign[tiab] or enlarg*[tiab] or hyperplasia[tiab] or hypertroph*[tiab]) and prostat*[tiab]
#43	Search „bladder outlet obstruction“[tiab]
#44	Search prostate[tiab] or prostatic[tiab]
#45	Search #43 AND #44
#46	Search #45 OR #41 OR #42
#47	Search chemo-ablation[tiab] or chemoablation[tiab]
#48	Search (ethanol[tiab] or alcohol[tiab]) and (inject[tiab] or injection[tiab])
#49	Search sclerotherapy[tiab]
#50	Search #47 OR #48 OR #49
#51	Search balloon[tiab] and dilat*[tiab]
#52	Search bdp[tiab]
#53	Search #51 OR #52
#54	Search cryotherapy[tiab] or cryotherapeutic[tiab] or cryosurgery[tiab] or cryosurgical[tiab] or hypotherm*[tiab]

Search	Most Recent Queries
#55	Search („ultrasonic therapy“[tiab] or ultrasound[tiab] or ultrasonic[tiab]) and (transrectal[tiab] or rectal[tiab] or endorectal[tiab])
#56	Search „high-intensity focus ultrasound“[tiab] or hifu[tiab]
#57	Search sonoblate[tiab] or sonoablat*[tiab]
#58	Search #55 OR #56 OR #57
#59	Search (laser[tiab] and (ablation[tiab] or interstitial[tiab] or holmium[tiab] or endoscopic[tiab])) or elap[tiab] or vlap[tiab] or holep[tiab]
#60	Search prostatectomy[tiab] and (open[tiab] or invasive[tiab])
#61	Search stent*[tiab] or stents[tiab] or endopros-thes*[tiab]
#62	Search „transurethral incision“[tiab] or tuip[tiab]
#63	Search microwave*[tiab] or tumt[tiab]
#64	Search („transurethral needle ablation“[tiab] or (needle[tiab] and ablat*[tiab])) or radiofrequency[tiab] or radio-frequency[tiab] or rf[tiab] or tuna[tiab]
#65	Search „transurethral resection“[tiab] or turp[tiab]
#66	Search electrovaporisation[tiab] or tuvvp[tiab] or vaporisation[tiab] or vapor-cut[tiab] or rotoresection[tiab] or tuvvp[tiab] or rotoresect*[tiab] or gyrus[tiab] or wing[tiab]
#67	Search electrocoagulation[tiab] or electrosurgery[tiab] or electrosurgical[tiab] or electrocautery[tiab] or loop[tiab]
#68	Search „transurethral evaporation“[tiab] or tuep[tiab]
#69	Search #66 OR #67 OR #68
#70	Search watchful-waiting[tiab] or „watchful waiting“[tiab]
#71	Search untreated[tiab]
#72	Search non-treatment[tiab]
#73	Search #70 OR #71 OR #72
#74	Search water[tiab]
#75	Search hermotherapy[tiab] or thermal*[tiab]
#76	Search #74 AND #75
#77	Search thermoablation[tiab]
#78	Search water-induced[tiab] or WIT[tiab]
#79	Search thermoflex[tiab]

Search	Most Recent Queries
#80	Search hot-water[tiab] or (hot[tiab] and water[tiab])
#81	Search #77 OR #78 OR #79 OR #80
#82	Search #50 OR #53 OR #54 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #69 OR #73 OR #76 OR #81
#83	Search #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #49
#84	Search #83 AND (#2 OR #34)
#85	Search #37 OR #38 OR #84
#86	Search #13 AND #85
#87	Search #82 AND #46
#88	Search in process[sb]
#89	Search publisher[sb]
#90	Search (#86 OR #87) AND (#88 or #89)

Nachrecherche

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 27.10.2009

Search	Most Recent Queries
#4	Search (((benign*[tiab] or transurethral[tiab] and prostat*[tiab]) or bph[tiab])
#5	Search laser[tiab] or resection[tiab] or microwave[tiab] or thermotherapy[tiab] or vaporization[tiab] or ultrasound[tiab] or ablation[tiab] or incision[tiab] or sham[tiab] or enucleation[tiab] or thulium[tiab] or holmium[tiab] or diode[tiab] or greenlight[tiab] or ktp[tiab]
#6	Search #4 and #5
#7	Search in process[sb]
#8	Search publisher[sb]
#9	Search #6 and (#7 or #8)

- **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present**

Zeitraum der Recherche: 12/2007-2009

Datum der Recherche: 15.09.2009

#	Searches
1	exp PROSTATIC HYPERPLASIA/
2	exp URETHRAL OBSTRUCTION/ and prostat\$.ab,ot,ti,kw.
3	hyper\$.ab,ot,ti,kw.
4	adenom\$.ab,ot,ti,kw.
5	benig\$.ab,ot,ti,kw.
6	urethr\$ obstru#tion.ab,ot,ti,kw.
7	enlarg\$.ab,ot,ti,kw.
8	(or/3-7) and (prostat\$.ab,ot,ti,kw. or exp PROSTATE/)
9	(BPH or BPE or BPO or BOO or BPS).ab,ot,ti,kw.
10	(prostat\$ obstru#tion or bladder outlet obstru#tion or bladder outflow obstru#tion).ab,ot,ti,kw.
11	(LUTS or lower urinary tract syndrom\$ or lower urinary tract symptom\$).ab,ot,ti,kw.
12	prostatism.ab,ot,ti,kw.
13	or/1-2,8-12
14	exp prostatectomy/ or exp "transurethral resection of prostate"/
15	exp LASERS/
16	exp Hyperthermia, Induced/
17	surgery.ab,ot,ti,kw.
18	laser\$.ab,ot,ti,kw.
19	electro\$.ab,ot,ti,kw.
20	thermotherap\$.ab,ot,ti,kw.
21	transurethr\$.ab,ot,ti,kw.
22	intervention\$ therap\$.ab,ot,ti,kw.
23	((minimal\$ and invasiv\$) or minimal\$ invasiv\$).ab,ot,ti,kw.
24	needle ablation.ab,ot,ti,kw.
25	ablation.ab,ot,ti,kw.
26	((radiofrequency or radio\$) and frequency).ab,ot,ti,kw.

#	Searches
27	vapori\$.ab,ot,ti,kw.
28	coagulation.ab,ot,ti,kw.
29	resection\$.ab,ot,ti,kw.
30	incision.ab,ot,ti,kw.
31	microwave\$.ab,ot,ti,kw.
32	(ultrasound\$ or ultrasonic).ab,ot,ti,kw.
33	stent\$.ab,ot,ti,kw.
34	Injections, Intralesional/
35	(chemo-ablation or chemoablation).ab,ot,ti,kw.
36	((ethanol or alcohol) and (inject or injection)).ab,ot,ti,kw.
37	sclerotherapy.ab,ot,ti,kw.
38	((watchful and waiting) or non-treatment or untreated).ab,ot,ti,kw.
39	(or/15-38) and ((prostat\$ or urinary tract).ab,ot,ti,kw. or exp PROSTATE/)
40	prostate#tom\$.ab,ot,ti,kw.
41	(turp or tuvp or tvp or tuep or tuevp or tuip or tumt or tuna or rfna or hifu or vlap or elap or holep or holap or holrp or lrp or ilc or ilk or litt or itt or clap or celap or lap or greenlight or ktp or pvp or wit or tubalt or tulap or turapy or cusa).ab,ot,ti,kw.
42	or/14,39-41
43	and/13,42
44	(metaanaly\$ or (meta adj1 analy\$)).ot,ti,tw,ab.
45	(systematic\$ adj3 review\$).ot,ti,tw,ab.
46	44 or 45
47	43 and 46
48	randomized controlled trial.pt.
49	exp Randomized Controlled Trials as Topic/
50	random allocation.ab,ot,ti,kw. or exp Random Allocation/
51	exp Double-Blind Method/
52	exp Single-Blind Method/
53	((single or double) and (mask\$ or blind\$) and (trial or study)).ti. or ((single or double) and (mask\$ or blind\$) and (trial or study)).ab,kw.
54	((randomis\$ or randomiz\$) and (trial or study)).ti. or ((randomis\$ or

#	Searches
	randomiz\$) and (trial or study)).ab,kw.
55	random\$.ot,ti,tw,ab.
56	48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55
57	exp Controlled Clinical Trials as Topic/
58	(controlled and (study or trial)).ab,kw. or (controlled and (study or trial)).ti.
59	controlled clinical trial.pt,kw.
60	57 or 58 or 59
61	56 or 60
62	43 and (56 or 60)
63	Prostatic Hyperplasia/
64	(bph or benign prostatic hyperplasia).ab,ot,ti,kw.
65	((benign or enlarg\$ or hyperplasia or hypertroph\$) and prostat\$).ab,ot,ti,kw.
66	bladder outlet obstruction.ab,ot,ti,kw.
67	Male/
68	(prostate or prostatic).ab,ot,ti,kw.
69	66 and (67 or 68)
70	63 or 64 or 65 or 69
71	Injections, Intralesional/
72	(chemo-ablation or chemoablation).ab,ot,ti,kw.
73	71 or 72
74	((ethanol or alcohol) and (inject or injection)).ab,ot,ti,kw.
75	sclerotherapy.ab,ot,ti,kw.
76	73 or 74 or 75
77	Balloon Dilatation/
78	(balloon and dilat\$).ab,ot,ti,kw.
79	bdp.ab,ot,ti,kw.
80	77 or 78 or 79
81	(cryotherapy or cryotherapeutic or cryosurgery or cryosurgical or hypotherm\$).ab,ot,ti,kw.
82	((ultrasonic therapy or ultrasound or ultrasonic) and (transrectal or rectal or endorectal)).ab,ot,ti,kw.

#	Searches
83	(high-intensity focus ultrasound or hifu).ab,ot,ti,kw.
84	(sonoblate or sonoablat\$).ab,ot,ti,kw.
85	82 or 83 or 84
86	Laser Therapy/
87	((laser and (ablation or interstitial or holmium or endoscopic)) or elap or vlap or holep).ab,ot,ti,kw.
88	86 or 87
89	(prostatectomy and (open or invasive)).ab,ot,ti,kw.
90	(stent\$ or stents or endopros-thes\$).ab,ot,ti,kw.
91	(transurethral incision or tuip).ab,ot,ti,kw.
92	MICROWAVES/
93	(microwave\$ or tumt).ab,ot,ti,kw.
94	92 or 93
95	(transurethral needle ablation or (needle and ablat\$) or radiofrequency or radio-frequency or rf or tuna).ab,ot,ti,kw.
96	(transurethral resection or turp).ab,ot,ti,kw.
97	(electrovaporization or tuvp or vaporization or vapor-cut or rotoresection or tuvrp or rotoresect\$ or gyrus or wing).ab,ot,ti,kw.
98	(electrocoagulation or electrosurgery or electrosurgical or electrocautery or loop).ab,ot,ti,kw.
99	(transurethral evaporation or tuep).ab,ot,ti,kw.
100	97 or 98 or 99
101	(watchful-waiting or watchful waiting).ab,ot,ti,kw.
102	untreated.ab.
103	non-treatment.ab,ot,ti,kw.
104	101 or 102 or 103
105	water.tw.
106	WATER/
107	Hypothermia, Induced/
108	(hermotherapy or thermal\$).ab,ot,ti,kw.
109	(105 or 106) and (107 or 108)
110	thermoablation.ab,ot,ti,kw.

#	Searches
111	(water-induced or WIT).ab,ot,ti,kw.
112	thermoflex.ab,ot,ti,kw.
113	(hot-water or (hot and water)).ab,ot,ti,kw.
114	110 or 111 or 112 or 113
115	76 or 80 or 81 or 85 or 88 or 89 or 90 or 91 or 94 or 95 or 96 or 100 or 104 or 109 or 114
116	70 and 115
117	Randomized Controlled Trials as Topic/
118	Random Allocation/
119	randomized controlled trial.pt,kw.
120	Double-Blind Method/
121	Single-Blind Method/
122	single-dummy.ab,ti,kw.
123	double-dummy.ab,ti,kw.
124	Controlled Clinical Trials as Topic/
125	controlled clinical trial.pt,kw.
126	placebo\$.ab,ti,ot,kw.
127	controls.ab,kw.
128	latin square.tw.
129	117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128
130	70 and 115 and 129
131	limit 130 to (ed="20071201-2009*" or yr="2007" or yr="2008" or yr="2009")
132	limit 62 to (ed="20071201-2009*" or yr="2007" or yr="2008" or yr="2009")
133	limit 47 to (ed="20071201-2009*" or yr="2007" or yr="2008" or yr="2009")
134	or/131-133

Nachrecherche

Zeitraum der Recherche: 12/2007-2009

Datum der Recherche: 27.10.2009

Es wurde folgender Filter übernommen: Cochrane HSSS sensitivity-maximizing version (2008 revision) [52]

#	Searches
1	Prostatic Hyperplasia/
2	exp Prostatectomy/
3	((benign* or transurethral) and prostat*) or bph).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Laser Therapy/
6	Prostatic Hyperplasia/su [Surgery]
7	Microwaves/
8	Hyperthermia, Induced/
9	(laser or resection or microwave or thermotherapy or vaporization or ultrasound or ablation or incision or sham or enucleation or thulium or holmium or diode or greenlight or ktp).ti,ab.
10	or/5-9
11	and/4,10
12	randomized controlled trial.pt.
13	Randomized Controlled Trials as Topic/ [Ergänzung: Mesh 2009]
14	controlled clinical trial.pt.
15	Controlled Clinical Trials as Topic/ [Ergänzung: Mesh 2009]
16	randomized.ab.
17	placebo.ab.
18	drug therapy.fs.
19	randomly.ab.
20	trial.ab.
21	groups.ab.
22	or/12-21
23	(animals not (humans and animals)).sh.
24	22 not 23 [Cochrane HSSS sensitivity-maximizing version (2008 revision)]

#	Searches
25	24 and 11
26	(200712* or 2008* or 2009*).ed. and 25
27	(2007* or 2008* or 2009*).dp. and 25
28	(2007 jan* or 2007 feb* or 2007 mar* or 2007 apr* 2007 may* or 2007 jun* or 2007 jul * or 2007 aug* or 2007 sep* or 2007 oct* or 2007 nov*).dp. and 25
29	26 or (27 not 28)

3. Embase

- EMBASE 1980 to 2009 September 11 (OVID)

Zeitraum der Recherche: 12/2007-2009

Datum der Recherche: 14.09.2009

#	Searches
1	exp Prostate Hypertrophy/
2	exp Prostate Adenoma/
3	exp PROSTATISM/
4	exp urethra obstruction/ or exp urethra stenosis/
5	hyper\$.ab,ot,ti.
6	adenom\$.ab,ot,ti.
7	benig\$.ab,ot,ti.
8	urethr\$ obstru#tion.ab,ot,ti.
9	enlarge\$.ab,ot,ti.
10	(or/4-9) and (prostat\$.ab,ot,ti. or exp PROSTATE/)
11	(BPH or BPE or BPO or BOO or BPS).ab,ot,ti.
12	(prostat\$ obstru#tion or bladder outlet obstru#tion or bladder outflow obstru#tion).ab,ot,ti.
13	(LUTS or lower urinary tract syndrom\$ or lower urinary tract symptom\$).ab,ot,ti.
14	prostatism.ab,ot,ti.
15	1 or 2 or 3 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16	exp Prostate Surgery/
17	exp PROSTATECTOMY/
18	exp Transurethral Electrovaporization/
19	exp Transurethral Microwave Thermotherapy/
20	exp Transurethral Needle Ablation/
21	exp Transurethral Resection/
22	exp LASER/
23	surgery.ab,ot,ti.
24	laser\$.ab,ot,ti.
25	electro\$.ab,ot,ti.

#	Searches
26	thermotherap\$.ab,ot,ti.
27	transurethr\$.ab,ot,ti.
28	intervention\$ therap\$.ab,ot,ti.
29	((minimal\$ and invasiv\$) or minimal\$ invasiv\$).ab,ot,ti.
30	needle ablation.ab,ot,ti.
31	ablation.ab,ot,ti.
32	((radiofrequency or radio\$) and frequency).ab,ot,ti.
33	vapori\$.ab,ot,ti.
34	coagulation.ab,ot,ti.
35	resection\$.ab,ot,ti.
36	incision.ab,ot,ti.
37	microwave\$.ab,ot,ti.
38	(ultrasound\$ or ultrasonic).ab,ot,ti.
39	stent\$.ab,ot,ti.
40	((watchful and waiting) or non-treatment or untreated).ab,ot,ti.
41	((alcohol and ablat\$) or chemoablat\$ or sclerotherap\$ or inject\$).ab,ot,ti.
42	(or/18-41) and ((prostat\$ or urinary tract).ab,ot,ti. or exp PROSTATE/)
43	prostate#tom\$.ab,ot,ti.
44	(turp or tuvp or tvp or tuep or tuevp or tuip or tumt or tuna or rfna or hifu or vlap or elap or holep or holap or holrp or lrp or ilc or ilk or litt or itt or clap or celap or lap or greenlight or ktp or pvp or wit or tubalt or tulap or turapy or cusa).ab,ot,ti.
45	16 or 17 or 42 or 43 or 44
46	15 and 45
47	(metaanaly\$ or (meta adj1 analy\$)).ot,ti,tw,ab.
48	(systematic\$ adj3 review\$).ot,ti,tw,ab.
49	(hta or (technology adj3 assessment)).ot,ti,tw,ab.
50	meta analysis/ or systematic review/
51	47 or 48 or 49 or 50
52	46 and 51
53	Randomized Controlled Trial/

#	Searches
54	random allocation.ab,ot,ti. or exp randomization/
55	Double Blind Procedure/
56	((single or double) and (mask\$ or blind\$) and (trial or study)).ti. or ((single or double) and (mask\$ or blind\$) and (trial or study)).ab.
57	((randomis\$ or randomiz\$) and (trial or study)).ti. or ((randomis\$ or randomiz\$) and (trial or study)).ab.
58	random\$.ot,ti,tw,ab.
59	53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
60	Clinical Trial/
61	(controlled and (study or trial)).ab,ti.
62	60 or 61
63	46 and (59 or 62)
64	(prostat\$ adj2 (hyperplasia or hypertrophy)).ab,ti,ot.
65	(benign prostatic hyperplasia or bph).ab,ti,ot.
66	64 or 65
67	(urinary tract obstruction or prostatectomy of intermethod comparison or transurethral resection or laser surgery or transurethral needle ablation).ab,ti,ot.
68	(TURP or TUIP or TUMT or TUNA or TUVF or TUEP or VLAP or HIFU or WIT).ab,ti,ot.
69	(prostatectomy and Transurethral and resect\$).ab,ti,ot.
70	(microwaves or microwave).ab,ti,ot.
71	(Transurthral needle ablation or (needle and ablat?) or radiofrequency or radio frequency or rf).ab,ti,ot.
72	(prostatectomy and (open or invasive or traditional)).ab,ti,ot.
73	(Transurethral and incision).ab,ti,ot.
74	(Transurethral resection or TURP or TUR).ab,ti,ot.
75	stent\$.ab,ti,ot.
76	(balloon dilatation or balloon dilatation).ab,ti,ot.
77	(WIT or water induced or (water and (hyperthermia,induced or thermoablation ot thermotherapy or thermal\$))).ab,ti,ot.
78	(HIFU or high intensity focus ultrasound).ab,ti,ot.
79	(laser surgery or (laser and (ablation or interstitial or holmium or Endoscopic)) or elap or vlap or holep or HoLEP).ab,ti,ot.

#	Searches
80	(electrocoagulation or vaporization or electrosurgery or evaporation or electrosurgical or electrocautery or loop or vapor cut or tuvrp or gyurus or wing or electrovaporization).ab,ti,ot.
81	((alcohol and ablat\$) or chemoablat\$ or sclerotherap\$ or inject\$).ab,ti,ot.
82	or/67-81
83	66 and 82
84	Controlled Study/
85	Clinical Trial/
86	(randomization or cross-over procedure or double blind procedure or single blind procedure or placebo).ab,ti.
87	84 or 85 or 86
88	(sham or random or placebo\$).ab,ti.
89	87 or 88
90	89 not (letter or comment or editorial or news or case report or notes or conference paper).ab,ti.
91	83 and 90
92	52 or 63 or 91
93	((20074* or 20075* or 2008* or 2009*).em. or ("2007" or "2008" or "2009").yr.) and 92

Nachrecherche

Zeitraum der Recherche: 12/2007-2009

Datum der Recherche: 27.10.2009

Es wurde folgender Filter übernommen: Wong 2006, best sensitivity [53].

#	Searches
1	*prostate hypertrophy/
2	((benign* or transurethral) and prostat*) or bph).ti,ab.
3	or/1-2
4	transurethral resection/
5	exp *hyperthermic therapy/
6	exp *microwave irradiation/
7	(laser or resection or microwave or thermotherapy or vaporization or ultrasound or ablation or incision or sham or enucleation or thulium or holmium or diode or greenlight or ktp).ti,ab.
8	or/4-7
9	random*.tw.
10	clinical trial*.mp.
11	exp health care quality/
12	or/9-11 [Wong 2006, best sensitivity]
13	and/3,8,12
14	("2007" or "2008" or "2009").yr. and 13
15	(20070* or 20071* or 20072* or 20073* or 20074*).em. and 13
16	14 not 15

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**Nicht E1: vorgegebene Indikation nicht erfüllt (0)****Nicht E2: vorgegebene Prüfintervention nicht erfüllt (2)**

1. Liu J, Ma Y, Xu Z, Yang Y, Zhang L, Jiang H. A comparative study on the transurethral prostatic splitting operation and transurethral prostatic electrochemical therapy for the treatment of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia patients [Chinesisch]. Chinese Journal of Andrology 2008; 22(8): 50-52,55.
2. Soliman SA, Wadie BS, El Ibrahim HE, Shehab El Dein AB. Rotoresection versus transurethral resection of the prostate: short-term evaluation of a prospective randomized study. J Urol 2007; 177(3): 1036-1039.

Nicht E3: vorgegebene Vergleichsintervention nicht erfüllt (1)

1. Plante MK, Marks LS, Anderson R, Amling C, Rukstalis D, Badlani G et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 2007; 177(3): 1030-1035.

Nicht E4: keine relevanten Zielgrößen (0)**Nicht E5: Kein RCT oder keine kontrollierte klinische Studie (mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe) bzw. kein RCT bei bereits ausreichender Anzahl von RCT bzw. kein RCT für den Vergleich zweier Prüfverfahren untereinander (13)**

1. Bapat S, Umranikar S, Satav V, Bapat A, Joshi A, Ranade G. Comparison of fluid absorption during transurethral resection of prostate and Holmium-Yag laser enucleation of benign adenoma of prostate using breath ethanol concentration. Indian J Urol 2007; 23(2): 126-129.
2. Bedalov G, Bartolin Z, Puskar D, Savic I, Bedalov I, Rudolf M et al. Differences in stress response between patients undergoing transurethral resection versus endoscopic laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Lasers Med Sci 2008; 23(1): 65-70.
3. Burke N, Whelan JP, Goeree L, Hopkins RB, Campbell K, Goeree R et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. Urology 23.10.2009 [Epub ahead of print].
4. Gilling PJ, Williams AK. Holmium laser enucleation of the prostate is the single best treatment for benign prostatic hyperplasia refractory to medication. J Endourol 2008; 22(9): 2113-2115.

5. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008; 12(35): iii-x, 1-146.
6. Malek RS. Photoselective potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser vaporization of the prostate (PVP) vs transurethral resection of the prostate (TURP). *Urology* 2008; 72(3): 718-719.
7. Rassweiler J, Roder M, Schulze M, Muschter R. Transurethrale Laserenukleation der Prostata mit dem Holmiumlaser: wie viel Leistung ist notwendig? *Urologe A* 2008; 47(4): 441-448.
8. Richter M, Schwarz J, De Geeter P, Albers P. Holmiumlaserablation der Prostata: eine Alternative zum KTP. *Urologe A* 2009; 48(3): 291-295.
9. Ruzsat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O et al. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol* 2008; 54(4): 893-901.
10. Ruzsat R, Seitz M, Wyler SF, Müller G, Rieken M, Bonkat G et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2009; 104(6): 820-825.
11. Shao Q, Zhang FB, Shang DH, Tian Y. Comparison of holmium and thulium laser in transurethral enucleation of the prostate [Chinesisch]. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2009; 15(4): 346-349.
12. Shishido T, Enomoto K, Fujita N, Suzuki A, Hayashi K, Nomura M et al. Comparison of clinical results between TUR-P and holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) based on the initial experience [Japanisch]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2008; 99(3): 543-550.
13. Stafinski T, Menon D, Harris K, Gray G, Jhangri G. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(2): 124-134.

A1: Tierexperimentelle Studien (0)

A2: Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen bzw. bereits im Abschlussbericht N04-01 berücksichtigt (3)

1. Lao CS, Bushar HF. Longitudinal data analysis in medical device clinical studies. *J Biopharm Stat* 2008; 18(1): 44-53.
2. Martenson AC, De la Rosette JJ. Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode laser system: results of an evolving technology. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2(3): 148-154.

3. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center prospective randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. J Urol 2008; 179(5 Suppl): S87-S90.

A3: keine Volltextpublikation (0)

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Burke N, Whelan JP, Goeree L, Hopkins RB, Campbell K, Goeree R et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology* 23.10.2009 [Epub ahead of print].

2. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008; 12(35): iii-x, 1-146.

(hier wurden die beiden daraus abgeleiteten Publikation im *British Medical Journal* bereits als Doppelpublikationen im ersten Screening-Schritt als nicht relevant aussortiert: Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337: a449 und Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G et al. Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337: a1662.)

3. Stafinski T, Menon D, Harris K, Gray G, Jhangri G. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(2): 124-134.

Anhang D – Autorenanfragen

Tabelle 52: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / Publikation	Kontaktierter Autor	Inhalt der Anfrage	Antwort
Bouchier-Hayes 2009	14.09.2009: Bouchier-Hayes	Frage nach dem Stand des Abschlusses der Studie und dem Publikationsstatus	14.09.2009: Es wurde geantwortet, dass die Studie abgeschlossen und zur Publikation eingereicht sei und kurz vor der Veröffentlichung stehe.
Bouchier-Hayes 2009	18.11.2009: Bouchier-Hayes	Frage nach Diskrepanz zwischen Ergebnisdarstellung in Abstract, Tabellen und Abbildungen der Publikation	25.11.2009: Der Autor antwortete, dass in Tabelle 2 eine Vertauschung der Spaltenüberschriften für PVP und TURP erfolgt sei. Darüber hinaus seien Prozentangaben im Abstract falsch, die richtigen befänden sich jedoch in Tabelle 3 der Publikation.

Anhang E – Aktualisierung der zusammenfassenden Tabellen und Abbildung aus dem Abschlussbericht N04-01

Tabelle 53: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention	Kontrolle	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
CLAP	Standard ^a	5	398
	VLAP	4	222
	VLAP DB	1	20
VLAP	WW	1	223
	Standard ^b	9	1027
VLAP DB	Standard ^b	2	125
Hybrid	KTP/Nd:YAG	2	304
	CLAP/VLAP	2	226
ILK	Standard ^d	5	418
	TUMT	1	94
	TUNA	1	199
PVP	Standard ^e	3	320
	HoLAP	1	109
HoLAP	Standard ^b	1	36
HoLRP	Standard ^b	1	120
	VLAP	1	44
TmLRP	Standard ^b	2	200
HoLEP	Standard ^f	10	924
	HoBNI	1	40
TUMT	Sham	9	1057
	WW	1	80
	Medikament	1	103
	Standard ^d	7	675
TUNA	Standard ^b	4	450
HIFU	Standard ^b	1	80
TEAP	Standard ^b	1	204
	ILK	1	183
	TUNA	1	204

Erläuterungen: **Dick umrandete Felder** entsprechen aktualisierten Einträgen gegenüber dem Abschlussbericht N04-01.

a: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TVP.

b: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP.

c: In 1 Studie war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die TVP.

d: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TUIP.

e: In 2 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die Adenomektomie.

f: In 5 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TUEVRP, in 4 Studien war es die Adenomektomie und in 1 Studie die PkEP.

Tabelle 54: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung

Intervention	Kontrolle	Zielgrößen				ergänzende Information			
		Symptomatik	Lebensqualität	Krankenhausverweildauer	Katheterisierungsdauer				
							IG = 0,25	IG = 0,5	
CLAP	Standard ^b	↓	≠	≠	↓↑	↑	↑	?	
	VLAP	↑			–	(?)	↓↑	↑	
	VLAP DB	(?)			(?)	(?)	(?)	(?)	
VLAP	WW	↑			↑	↓	↓	↑	
	Standard ^c	↓	≠	≠	↓	↑	↓↑ ^d	↓	
VLAP DB	Standard ^c	(?)	(≠)	(≠)	–	(?)	(?)	(?)	
Hybrid	KTP/Nd:YAG	Standard ^c	↓↑	≠	≠	?	?	?	?
	CLAP/VLAP	Standard ^c	↓↑	≠	≠	?	?	↓	↓
ILK	Standard ^f	↓↑	≠	≠	↓↑	↑	#	↓	
	TUMT	(?)			(?)	↓	#	(?)	
	TUNA	(?)			(?)	(?)	–	(?)	
PVP	Standard ^g	?	≠	≠	?	↑	↑	?	
	HoLAP	(?)			(?)	(?)	(?)	(?)	
HoLAP	Standard ^c	(?)	(≠)	(≠)	–	(?)	(?)	(?)	
HoLRP	Standard ^c	?	≠	[=] ^h	↑	↑	↑	↑	
	VLAP	(?)			–	–	↑	(?)	
TmLRP	Standard ^c	?	≠	[=]	?	↑	↑	?	
HoLEP	Standard ⁱ	↓↑	≠	≠	↓↑	↑	↑	↓↑	
	HoBNI	(?)			(?)	(?)	(?)	(?)	
TUMT	Sham	↑			↑	#	–	↑	
	WW ^j	↑			–	#	–	(?)	
	Medikament ^k	↑			↑	#	↓	↑	
	Standard ^{f,1}	↓	≠	≠	↓	↑	↓	↓	
TUNA	Standard ^c	?	≠	≠	?	↑	–	↓	
WIT	Standard ^c	Die Studie ist nicht in die Nutzenbewertung eingegangen.							
HIFU	Standard ^c	(?)	(≠)	(≠)	(?)	(↑)	(?)	(?)	
TEAP	Standard ^c	(?)	(≠)	(≠)	(?)	(?)	(?)	(?)	
	ILK	(?)			(?)	(?)	–	(?)	
	TUNA	(?)			(?)	(?)	–	(?)	

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
(Fortsetzung)

<p>Erläuterungen: Dick umrandete Felder entsprechen aktualisierten Einträgen gegenüber dem Abschlussbericht N04-01 (für die HoLEP haben sich trotz zusätzlicher Studien keine Änderungen ergeben).</p> <p>IG = 0,25: Irrelevanzgrenze für den Nachweis einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit gegenüber Standardtherapie.</p> <p>IG = 0,5: Irrelevanzgrenze für den Nachweis einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit gegenüber Standardtherapie (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>„?“ = Es liegt kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>„≠“ = Es liegt kein Beleg für eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Intervention vor.</p> <p>„=“ = Es liegt ein Beleg für eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Intervention vor.</p> <p>„[=]“ = Es liegt ein Hinweis auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Intervention vor.</p> <p>„()“ = Die Datenlage ist unzureichend.</p> <p>„↑↓“ = Aufgrund unterschiedlich gerichteter heterogener Effekte liegt kein Beleg für einen Gruppenunterschied vor.</p> <p>„↑“ = Es liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der Intervention vor.</p> <p>„↓“ = Es liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der Kontrolle vor.</p> <p>„↑↑“ = Ein Vorteil zugunsten der Intervention ist belegt.</p> <p>„↓↓“ = Ein Vorteil zugunsten der Kontrolle ist belegt.</p> <p>„↑↓“ = Ein Vorteil zugunsten der Intervention ist prozedural bedingt immanent.</p> <p>„↓↑“ = Ein Vorteil zugunsten der Kontrolle ist prozedural bedingt immanent.</p> <p>„-“ = Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht, bzw. es lagen in den Publikationen keine Daten vor.</p> <p>„#“ = Ein Vergleich ist nicht sinnvoll: hinsichtlich der Katheterisierungsdauer aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Katheterarten, hinsichtlich der Krankenhausverweildauer aufgrund der ambulanten Durchführung beider Verfahren.</p> <p>a: Die maximale Harnflussrate ist eine Nebenzielgröße und wurde im vorliegenden Bericht als ergänzende Information dargestellt, die nicht in die Nutzenbewertung einging.</p> <p>b: In allen Studien war die Standardbehandlung die Transurethrale Resektion der Prostata (TURP), in 1 darüber hinaus auch die Transurethrale Vaporisation der Prostata (TVP).</p> <p>c: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP.</p> <p>d: Bezogen auf die Studien mit Einsatz urethraler Katheter.</p> <p>e: In 1 Studie war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die TVP.</p> <p>f: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP).</p> <p>g: In 2 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die Adenomektomie.</p> <p>h: Änderung gegenüber dem Abschlussbericht N04-01, da nur 1 Studie (mit groben Mängeln) zur Verfügung steht.</p> <p>i: In 5 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TUEVRP, in 4 Studien war es die Adenomektomie und in 1 Studie die PkEP.</p> <p>j: Bezogen auf 1 Studie, in der NE-TUMT eingesetzt wurde.</p> <p>k: Bezogen auf 1 Studie, in der HE-TUMT eingesetzt wurde.</p> <p>l: Abgesehen von 1 Studie (NE-TUMT) wurde in den übrigen 5 Studien die HE-TUMT eingesetzt.</p>
--

Tabelle 55: Zusammenfassende Darstellung der vorhandenen Hinweise bezüglich UEs

Intervention	Kontrolle	Nicht schwerwiegende UEs					Unklar*	Schwerwiegende UEs					
		Ejakulationsdysfunktion	Miktionssymptomatik	Retention	Rekatheterisierung	Harnwegsinfektion	Strikturen	Erektile Dysfunktion	Inkontinenz (nicht erkennbar schwerwiegend)	Inkontinenz (erkennbar schwerwiegend)	Infektion anderer Art	Reintervention	schwere Blutung
CLAP	Standard ^a				↑								
	VLAP										↑		
	VLAP DB												
VLAP	WW												
	Standard ^b	↑									↓	↑	
VLAP DB	Standard ^b												
Hybrid	KTP/Nd:YAG				↓								
	CLAP/VLAP	Standard ^c	↑		↓						↓		
	ILK	Standard ^d	↑			↓		↑			↓	↑	
PVP	TUMT												
	TUNA												
PVP	Standard ^e											↑	
	HoLAP												
HoLAP	Standard ^b												
HoLRP	Standard ^b												
	VLAP												
TmLRP	Standard ^b												
HoLEP	Standard ^f		↓										↑ ^g
	HoBNI												
TUMT	Sham			↓ ^{h,i}	↓ ^h								
	WW												
	Medikament												
TUNA	Standard ^d	↑ ^j	↓ ^j	↓ ^j	↓ ^j	↓ ^j							↑ ^j
	Standard ^b	↑					↑	↑			↓	↑	
WIT	Standard ^b	Die Studie ist nicht in die Nutzenbewertung eingegangen											
HIFU	Standard ^b												
	ILK												
	TUNA												

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Zusammenfassende Darstellung der vorhandenen Hinweise bezüglich UEs
(Fortsetzung)

<p>Erläuterungen: Dick umrandete Felder entsprechen aktualisierten Einträgen gegenüber dem Abschlussbericht (für die HoLEP haben sich trotz zusätzlicher Studien keine Änderungen ergeben).</p> <p>* = Hier ist keine eindeutige Zuordnung möglich.</p> <p>„↑“ = Es liegt ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten der Intervention vor.</p> <p>„↓“ = Es liegt ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten der Kontrolle vor.</p> <p>a: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TVP.</p> <p>b: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP.</p> <p>c: In 1 Studie war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die TVP.</p> <p>d: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TUIP.</p> <p>e: In 2 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die Adenomektomie.</p> <p>f: In 5 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die TUEVRP, in 4 Studien war es die Adenomektomie und in 1 Studie die Pkep.</p> <p>g: Hinweis bezogen auf die Studien, die als Standard die Adenomektomie einsetzen.</p> <p>h: Dieser Hinweis bezieht sich auf lediglich NE-TUMT.</p> <p>i: Dieses nicht schwerwiegende UE wurde überwiegend als schwer eingestuft.</p> <p>j: Dieser Hinweis bezieht sich vorrangig auf die HE-TUMT.</p>

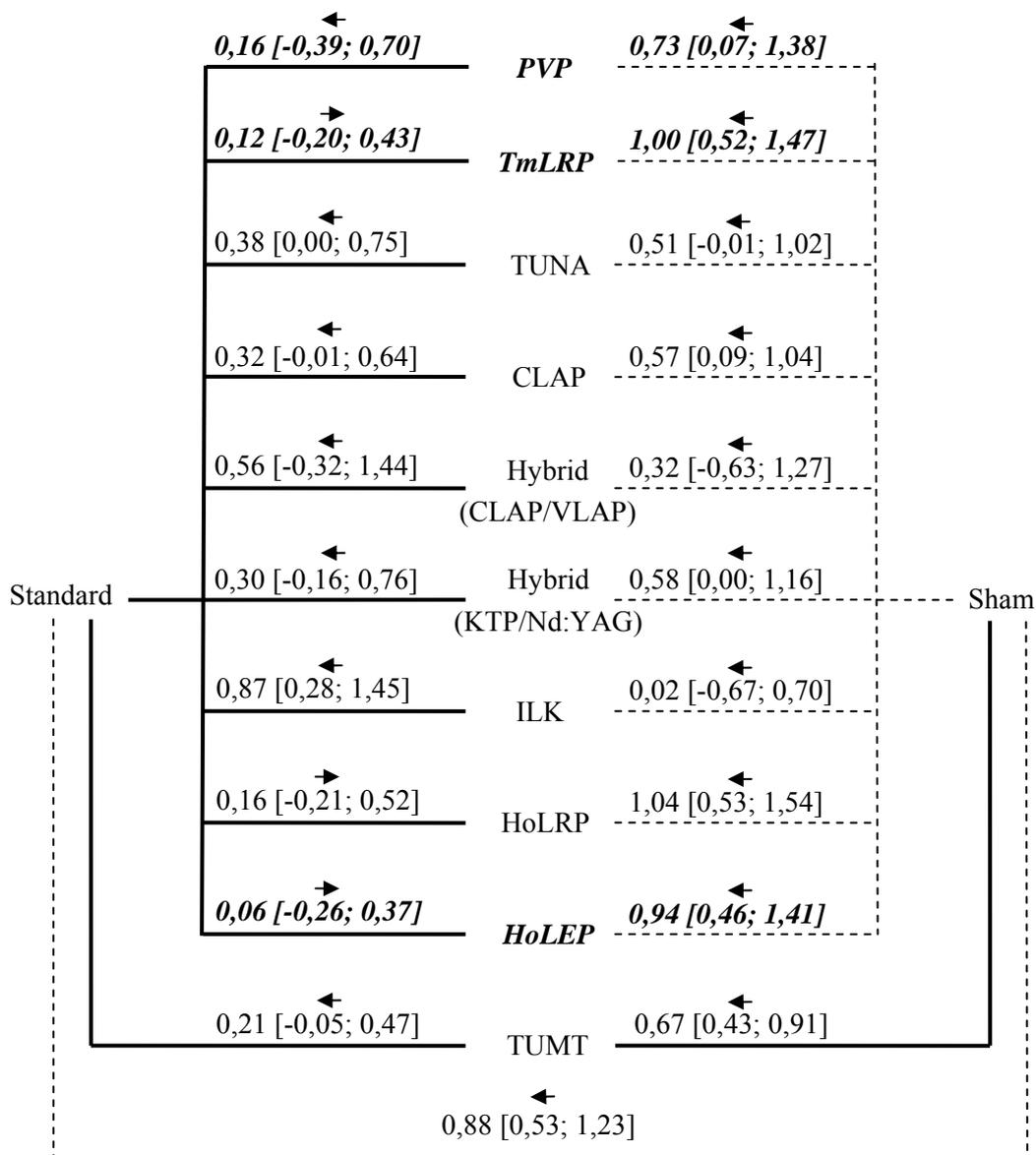
Tabelle 56: Ergebnisse zur Symptomatik, prozedural bedingte Vor- und Nachteile und unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Standardbehandlung

Intervention	Kontrolle	Zielgröße			Prozedural bedingte Vor- und Nachteile			UEs		
		Symptomatik	Schwerwiegende	unklare Klassifizierung	Ambulante Behandlung Lokale Narkose / Sedierung TUR-Syndrom	Verletzung der Blasenmukosa Notwendigkeit eines Bauchschnitts	Reintervention	Schwere Blutung	Erektile Dysfunktion	
			IG = 0,25	IG = 0,5						
CLAP	Standard ^a	↓	≠	≠		↑				
VLAP	Standard ^b	↓	≠	≠		↑	↓	↑		
VLAP DB	Standard ^b	(?)	(≠)	(≠)		↑				
Hybrid	KTP/Nd:YAG	Standard ^b	↓	≠	≠	↑				
	CLAP/VLAP	Standard ^c	↓	≠	≠	↑	↓			
ILK	Standard ^d	↓	≠	≠		↑	↓	↑	↑	
PVP	Standard ^e	?	≠	≠		↑		↑		
HoLAP	Standard ^b	(?)	(≠)	(≠)		↑ ^f				
HoLRP	Standard ^b	?	≠	[=] ^g		↑ ^f				
TmLRP	Standard ^b	?	≠	[=]		↑ ^f				
HoLEP	Standard ^h	↓	≠	≠		↑ ^f	↓	↑ ⁱ	↑ ^j	
TUMT	Standard ^{d, k}	↓	≠	≠	↑	↑	↑		↑ ^l	
TUNA	Standard ^b	?	≠	≠	↑	↑	↓	↑	↑	
HIFU	Standard ^b	(?)	(≠)	(≠)		↑				
TEAP	Standard ^b	(?)	(≠)	(≠)		↑				

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur Symptomatik, systemimmanente Prozeduren und unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Standardtherapie (Fortsetzung)

<p>Erläuterungen: Dick umrandete Felder entsprechen aktualisierten Einträgen gegenüber dem Abschlussbericht (für die HoLEP haben sich trotz zusätzlicher Studien keine Änderungen ergeben).</p> <p>IG = 0,25: Irrelevanzgrenze für den Nachweis einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit gegenüber Standardtherapie.</p> <p>IG = 0,5: Irrelevanzgrenze für den Nachweis einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit gegenüber Standardtherapie (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>□, ≠“ = Es liegt kein Beleg für eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Intervention vor.</p> <p>„[=]“ = Es liegt ein Hinweis auf eine höchstens irrelevante Unterlegenheit der Intervention vor.</p> <p>„()“ = Die Datenlage ist unzureichend.</p> <p>„↑“ = Aufgrund unterschiedlich gerichteter heterogener Effekte liegt kein Beleg für einen Gruppenunterschied vor.</p> <p>„↑“ = Es liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der Intervention vor.</p> <p>„↓“ = Es liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der Kontrolle vor.</p> <p>„↑↓“ = Ein Vorteil zugunsten der Intervention ist belegt.</p> <p>„↓↑“ = Ein Vorteil zugunsten der Kontrolle ist belegt.</p> <p>„↑↑“ = Ein Vorteil zugunsten der Intervention ist prozedural bedingt immanent.</p> <p>„↓↓“ = Ein Vorteil zugunsten der Kontrolle ist prozedural bedingt immanent.</p> <p>„↑↑“ = Es liegt ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten der Intervention vor.</p> <p>„↓↓“ = Es liegt ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten der Kontrolle vor.</p> <p>„-“ = Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht, bzw. es lagen in den Publikationen keine Daten vor.</p> <p>a: In allen Studien war die Standardbehandlung die Transurethrale Resektion der Prostata (TURP), in 1 darüber hinaus auch die Transurethrale Vaporisation der Prostata (TVP).</p> <p>b: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP.</p> <p>c: In 1 Studie war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die TVP.</p> <p>d: In allen Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP).</p> <p>e: In 2 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 Studie die Adenomektomie.</p> <p>f: Die Holmium-Techniken bilden eine Ausnahme, da sie auch mit osmotisch korrigierten Lösungen durchgeführt werden können. Daher kann auch hier ein TUR-Syndrom auftreten. Dies wurde jedoch in den eingeschlossenen Studien der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dokumentiert.</p> <p>g: Änderung gegenüber dem Abschlussbericht N04-01, da nur 1 Studie (mit groben Mängeln) zur Verfügung steht.</p> <p>h: In 5 Studien war die Standardbehandlung die TURP, in 1 darüber hinaus auch die Transurethrale Vaporesektion der Prostata (TUEVRP), in 4 Studien war es die Adenomektomie und in 1 Studie die PkEP.</p> <p>i: Bezieht sich lediglich auf die Studien, die als Standard Adenomektomie einsetzten.</p> <p>j: Hinweis bezogen auf die Studien, die als Standard die Adenomektomie einsetzten.</p> <p>k: Abgesehen von 1 Studie (NE-TUMT) wurde in den übrigen 5 Studien die HE-TUMT eingesetzt.</p> <p>l: Dieser Hinweis bezieht sich vorrangig auf die HE-TUMT.</p>



Erläuterungen: Geschätzte Effekte in Einheiten der SD [95 %-KI]

Gegenüber dem Abschlussbericht aktualisierte Einträge (fett+kursiv)

— direkter Vergleich

- - - - - indirekter

← Pfeil zeigt in Richtung der numerisch besseren Behandlung

Abbildung 26: Schematische Darstellung der indirekten Vergleiche der Prüfverfahren gegenüber Sham

Anhang F – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sauerland, Stefan, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein

Die zur Frage 3 und Frage 4 offengelegten Interessenkonflikte wurden von der IQWiG-internen Kommission zur Bewertung offengelegter potenzieller Interessenkonflikte von externen Sachverständigen als ohne thematische Bedeutung eingestuft.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹⁸ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution¹⁹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹⁸ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

¹⁹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.