

**Berichtsplan  
zum Bericht**

**"Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur  
Behandlung der benignen Prostatahyperplasie"**

[Auftrag N04/01]

Version 1.0

13. Mai 2005

Thema: Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nichtmedikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 21.12.2004

Interne Auftragsnummer: N04/01

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Tel: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

E-Mail: N04-01@iqwig.de

## Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund .....	1
2	Ziele der Untersuchung .....	3
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....	4
3.1	Population.....	4
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	4
3.3	Zielgrößen .....	4
3.4	Studientypen.....	5
3.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	5
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien für Studien .....	5
4	Informationsbeschaffung.....	6
5	Informationsbewertung .....	7
6	Analyse.....	8
6.1	Meta-Analyse .....	8
6.2	Sensitivitätsanalyse .....	8
6.3	Subgruppenanalyse.....	8
7	Literaturverzeichnis.....	9
8	Anhang .....	10
8.1	Zeitplan.....	10
8.2	Abkürzungsverzeichnis .....	11

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16.11.2004 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der nicht medikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) zu beauftragen. Dem vorliegenden Auftrag liegt ein gleich lautender Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) aus dem Jahr 2001 beim (damaligen) Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V zu Grunde. Die Auftragskonkretisierung erfolgte am 21. März 2005.

Als benigne Prostatahyperplasie wird eine gutartige Vergrößerung der Prostata (Vorsteherdrüse) verstanden. Die Erkrankung ist mit einer zunehmenden und hohen Prävalenz und Inzidenz im fortgeschrittenen Lebensalter verbunden. Es wird geschätzt, dass etwa bei der Hälfte der über 60-jährigen Männer eine BPH vorliegt, von denen 15-30% über entsprechende Symptome berichten [1]; die epidemiologischen Daten aus Deutschland zur Prävalenz der BPH sind allerdings spärlich [2].

Die BPH kann bei den Betroffenen zu irritativen Symptomen (u.a. erhöhte Miktionsfrequenz, Restharngefühl, imperativer Harndrang, Dranginkontinenz und schmerzhafte Miktion) als auch zu obstruktiven Symptomen (u.a. verzögerter Miktionsbeginn, verlängerte Miktionszeit, abgeschwächter Harnstrahl, Harnstottern, Nachträufeln) führen [3]. Wesentliche Komplikationen, die als Folge der Erkrankung auftreten können, sind der akute Harnverhalt, ein chronischer Harnverhalt bis zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasendekompensationen, die Entwicklung von Blasensteinen sowie eine (Makro-) Hämaturie. Zu diesen Komplikationen liegen auch im internationalen Bereich nur wenige epidemiologische Daten vor. Diese sind darüber hinaus uneinheitlich. Beispielsweise reichen die Angaben über das Auftreten eines akuten Harnverhaltes bei symptomatischen Patienten innerhalb eines 10-Jahres-Zeitraumes von 4 bis 73% [2].

Je nach Ausprägung können die irritativen und obstruktiven Symptome der BPH zu einer mehr oder weniger starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Allerdings werden die Symptome von unterschiedlichen Patienten in sehr unterschiedliche Weise als störend empfunden, und die Symptomatik zeigt eine hohe intraindividuelle Variabilität, die sowohl vom Alter als auch vom Kulturkreis abhängig ist [2,4]. Auch der natürliche Verlauf der Erkran-

kung ist sehr variabel, unabhängig davon, ob Symptome oder Messungen des Harnflusses betrachtet werden. Bei vielen Patienten bessern sich die Symptome auch ohne jegliche Behandlung spontan. Daten aus epidemiologischen Studien bestätigen, dass die Symptomatik der BPH intraindividuell fluktuierend ist [2].

Für die Behandlung existieren unterschiedliche medikamentöse und nichtmedikamentöse, lokale bzw. operative Therapieansätze. Darüber hinaus kann auch das kontrollierte Zuwarten (watchful waiting) als Alternative angesehen werden [5]. Bei der Wahl der Therapie spielen immer auch die Präferenzen der Patienten eine bedeutsame Rolle [1,6].

Als operative Standardverfahren gelten bei entsprechender Indikation die Transurethrale Elektresektion der Prostata (TURP), die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) und die offene Prostatektomie, wobei die TURP heutzutage gemeinhin als der Goldstandard angesehen wird [5,7,8]. Die transurethrale Elektrovaporisation der Prostata (TUEVP) bzw. die TUEVP mit Resektion (TUVRP) stellen Modifikationen der TURP dar [9]. Die offene Prostatektomie wird eher für große und die TUIP bei eher kleinen Prostatavolumina eingesetzt [5]. Diese Verfahren können teilweise zu erheblichen Komplikationen führen. Hierzu gehören das TUR-Syndrom (Übertritt von Spülflüssigkeit in den Blutkreislauf, bei der TURP), Blutungen, Harninkontinenz, Blasenhalssklerose, Harnröhrenstriktur, retrograde Ejakulation, Impotenz, Harnwegsinfekt, u.a. [3,10].

Angesichts dieser möglichen Komplikationen wurden als Alternativen zu den operativen Standardverfahren in der Vergangenheit eine Reihe von chirurgischen und nichtchirurgischen so genannten "minimal-invasiven", lokalen Methoden zur Behandlung der BPH entwickelt. Eine Aufzählung der Methoden findet sich im Abkürzungsverzeichnis zu diesem Berichtsplan (Abschnitt 8.2), und diese sind dort mit einem (\*) versehen.

Aus den genannten Symptomen, möglichen Einschränkungen der Lebensqualität, möglichen Komplikationen der Erkrankung selbst und Komplikationen der Behandlung leiten sich die in Abschnitt 3.3 aufgeführten Therapieziele bei der benignen Prostatahyperplasie ab.

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

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

### 3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 3.1 Population

Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie, für die eine operative bzw. anderweitige Intervention zur Behandlung der BPH indiziert ist bzw. als indiziert angesehen wird. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

#### 3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfenden Interventionen stellen die verschiedenen nichtmedikamentösen, lokalen Behandlungsmethoden der BPH dar. Nicht geprüft werden die Transurethrale Ultraschallgesteuerte Laserinduzierte Prostatektomie (TULIP), die Transrektale Hyperthermie (TRH), die Transurethrale Thermotherapie (TUT) und die Ballon Dilatation, da sie veraltet sind und nicht mehr oder kaum noch zum Einsatz kommen [9].

Als Vergleichsinterventionen werden jegliche anderweitige medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren zur Therapie der BPH betrachtet, auch das kontrollierte Zuwarten und ggf. Sham-Interventionen.

#### 3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der irritativen und obstruktiven Symptome
- Besserung bzw. Erhalt der krankheitsspezifischen Lebensqualität der Patienten
- Reduktion unerwünschter Therapieebenenwirkungen und -komplikationen (z. B. Re-Interventionsrate, Urin-Inkontinenz, Blasenhalstriktur, Impotenz, retrograde Ejakulation)
- Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generell Vermeidung von Krankenhausaufenthalten
- Reduktion der Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung
- Reduktion symptomatischer Harnwegsinfekte

### 3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Allerdings werden auch nichtrandomisierte Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung einfließen.

### 3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

### 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

#### **Einschlusskriterien**

- E1 Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie, für die eine operative bzw. anderweitige lokale Intervention zur Behandlung der BPH indiziert ist bzw. als indiziert angesehen wird
- E2 Nichtmedikamentöse, lokale Behandlungsmethoden der BPH mit Ausnahme der in Abschnitt 3.2 (Absatz 1) erwähnten veralteten Verfahren
- E3 Operative Standardverfahren der BPH oder anderweitige Interventionen zur Behandlung der BPH oder kontrolliertes Zuwarten oder Sham-Interventionen
- E4 Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
- E5 Kontrollierte klinische Studien (mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)

#### **Ausschlusskriterien**

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Abstract-Publikationen



## 4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

<b>Quelle</b>	<b>Kommentar</b>
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> <li>- CENTRAL</li> <li>- EMBASE</li> <li>- MEDLINE</li> </ul>
Literaturverzeichnisse	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte
Hersteller	Anfrage an Hersteller (oder einen übergeordneten Verband dieser Hersteller) von Medizinprodukten zur nichtmedikamentösen, lokalen Behandlung der BPH  Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden</li> <li>(b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutberichts zu</li> </ul>
Unterlagen des G-BA	Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht
Sonstiges	Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

## 5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

## 6 Analyse

### 6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Metaanalyse gemäß den Methoden des Instituts.

### 6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, z.B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Metaanalyse vorgenommen wird.

### 6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Schweregrad der Erkrankung (z.B. ermittelt anhand von Symptomen bei Studienbeginn)
- Alter

Falls bei einer eventuell durchgeführten Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert > 50% [11] bzw.  $p < 0.2$  bei einem statistischen Interaktionstest [12]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003; 361: 1359-1367.
- [2] Pientka L. Minimal-invasive Therapie der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH-Syndrom). DIMDI; 1998.
- [3] Höfner K, Stief CG, Jonas U. Benigne Prostatahyperplasie. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.
- [4] The Medical Services Advisory Committee (MSAC). Transurethral Needle Ablation (TUNA) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Assessment Report. Commonwealth of Australia, Canberra; 2002.
- [5] Berges R, Dreikorn K, Hofner K, Jonas U, Laval KU, Madersbacher S, et al. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). *Urologe A* 2003; 42: 722-738.
- [6] Centre for Reviews and Dissemination. Benign Prostatic Hyperplasia. *Effective Health Care* 1995; 2.
- [7] Debruyne FM, Djavan B, De la Rosette J, Desgrandchamps F, Fourcade R, Gibbon R, et al. Interventional therapy for benign prostatic hyperplasia. Proceedings of the fifth international consultation on BPH. Plymouth (UK): Health Publication Ltd.; 2001. p. 399-421.
- [8] Stein N, Blute M, Sharer W. Microwave Thermoablation for Benign Prostatic Hyperplasia. Technology Assessment Report. Institute for Clinical Systems Integration (ICSI); 1998.
- [9] ECRI Evidence based Practice Center. Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004.
- [10] Hofman RM, MacDonald R, Wilt TJ. Laser prostatectomy for benign prostatic obstruction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 1
- [11] Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
- [12] Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95: 109-116.

## 8 Anhang

### 8.1 Zeitplan

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Veröffentlichung des Vorberichts	September 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	Oktober 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	November 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CLAP (*)	Contact Laser Ablation
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIFU (*)	High Intensity Focused Ultrasound
HoLAP (*)	Holmium Laser Ablation of the Prostate
HoLEP (*)	Holmium Laser Enucleation of the Prostate
HoLRP (*)	Holmium Laser Resection of the Prostate
HTA	Health Technology Assessment
ILC (*)	Interstitielle Laserkoagulation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LITT (*)	Laserinduzierte Thermotherapie
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PVP (*)	Photoselective Vaporization of the Prostate
RCT	Randomized Controlled Trial
TRH (*)	Transrektale Hyperthermie
TUEVP	Transurethral Electrovaporization of the Prostate
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TULIP (*)	Transurethrale Ultraschallgesteuerte Laserinduzierte Prostatektomie
(HE-) TUMT (*)	(Hoch-Energie) Transurethral Microwave Thermotherapy
(NE)-TUMT (*)	(Niedrig-Energie) Transurethral Microwave Thermotherapy
TUNA (*)	Transurethrale Nadelablation
TURP	Transurethrale Elektroresektion der Prostata
TUVRP	Transurethral Vaporization with Resection of the Prostate
VLAP (*)	Visuelle Laserablation der Prostata
WIT (*)	Wasserinduzierte Thermotherapie

Die mit (\*) versehenen Abkürzungen kennzeichnen die nichtmedikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der BPH (ohne die operativen Standardverfahren); zusätzlich sind noch die Hybrid Laser Techniken, transurethrale Äthanol Ablation und Prostata-Stents zu nennen.