

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

Berichtsplan

Auftrag N04-01
Version 2.0
Stand: 10.09.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.11.2004

Interne Auftragsnummer:

N04-01

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

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

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

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Berichtsplan N04-01 (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektablauf	4
3.1 Verlauf des Projekts.....	4
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	5
4 Methoden.....	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	9
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	11
4.2 Informationsbeschaffung.....	11
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	13
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	14
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und –analyse.....	17
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	17
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.4.3 Meta-Analyse	21
4.4.4 Sensitivitätsanalyse	22
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	22
4.4.6 Einschätzung des Vorteils einer Behandlung.....	22
5 Literaturverzeichnis.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AUA	American Urological Association
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
CCT	Controlled Clinical Trial
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CLAP (*)	Kontakt-Laserablation der Prostata
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HIFU (*)	High Intensity Focused Ultrasound
HoLAP (*)	Holmium Laserablation der Prostata
HoLEP (*)	Holmium Laserenukleation der Prostata
HoLRP (*)	Holmium Laserresektion der Prostata
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonization
ILC (*)	Interstitielle Laserkoagulation
IPSS	International Prostatic Symptom Score
IRFT (*)	Interstitielle Radiofrequenz Therapie der Prostata
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LITT (*)	Laserinduzierte Thermotherapie
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
KTP (*)	Kalium-Titanyl-Phosphat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
PVP (*)	Photoselektive Vaporisation der Prostata
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAP(*)	Transurethrale Ethanolablation der Prostata
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TRH (*)	Transrektale Hyperthermie
TUEVP	Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TULIP (*)	Transurethrale Ultraschallgesteuerte Laserinduzierte Prostatektomie
(HE-) TUMT (*)	(Hoch-Energie) Transurethrale Mikrowellen Thermotheapie
(NE)-TUMT (*)	(Niedrig-Energie) Transurethrale Mikrowellen Thermotheapie
TUNA (*)	Transurethrale Nadelablation
TURP	Transurethrale Elektroresektion der Prostata
TUVRP	Transurethrale Vaporesektion der Prostata
TUT	Transurethrale Thermotheapie
UE	Unerwünschtes Ereignis
VLAP (*)	Visuelle Laserablation der Prostata
WIT (*)	Wasserinduzierte Thermotheapie

Die mit (*) versehenen Abkürzungen kennzeichnen die nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS (ohne die operativen Standardverfahren); zusätzlich sind noch die Hybrid-Laser-Techniken, Transurethrale Äthanolablation und Prostata-Stents zu nennen.

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 nichtmedikamentösen, lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) zu beauftragen. Dem vorliegenden Auftrag liegt ein gleichlautender 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 zugrunde. Die Auftragskonkretisierung erfolgte am 21.03.2005.

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 bis 30 % über entsprechende Symptome berichten [1]; die epidemiologischen Daten aus Deutschland zur Prävalenz der BPH sind allerdings spärlich [2].

Mittlerweile hat sich gezeigt, dass die Größe der Prostata keinen berechenbaren Einfluss auf Beschwerden bei der Entleerung der Blase hat, wegen derer Männer typischerweise einen Arzt aufsuchen. Es gibt Männer, die bei kleiner Prostata starke obstruktive oder irritative Entleerungsstörungen haben. Und es gibt Männer, die trotz stark vergrößerter Prostata keinerlei Beschwerden verspüren. Diese abgeschwächte Bewertung der Hyperplasie schlägt sich auch in der heutigen Terminologie nieder. Für Symptome des unteren Harntrakts wird auch im Deutschen oft das aus dem Englischen stammende Akronym LUTS verwendet (für: Lower Urinary Tract Symptoms). Diese Symptome empfindet jedoch nicht jeder Mann als behandlungsbedürftig. Das Beschwerdebild symptomatischer Störungen der Blasenentleerung mit einem Behandlungswunsch wird heute als „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) bezeichnet, um der individuell sehr unterschiedlichen Relation zwischen Symptomen, der Größe der Prostata und der Harnabflussbehinderung besser Rechnung zu tragen [3]. Der Begriff BPH sollte heute dem entsprechenden Befund einer feingeweblichen Diagnose vorbehalten bleiben, die Symptomatik wird mit diesem Begriff nicht beschrieben. Aus diesem Grund wird im Folgenden ausschließlich der Begriff „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) verwendet.

Das BPS 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 [4]. 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 zum 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 des BPS zu einer mehr oder weniger starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Allerdings werden die Symptome von unterschiedlichen Patienten in sehr unterschiedlicher Weise als störend empfunden, und die Symptomatik zeigt eine hohe intraindividuelle Variabilität, die sowohl vom Alter als auch vom Kulturkreis abhängig ist [2,5]. Auch der natürliche Verlauf der Erkrankung 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 des BPS 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 [6]. Bei der Wahl der Therapie spielen immer auch die Präferenzen der Patienten eine bedeutsame Rolle [1,7].

Als operative Standardverfahren gelten bei entsprechender Indikation die Transurethrale Elektresektion der Prostata (TURP), die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) und die Adenomektomie, wobei die TURP heutzutage gemeinhin als die Referenzmethode angesehen wird [6,8,9]. Die Transurethrale Vaporesektion der Prostata (TUVRP) stellt eine Modifikation der TURP dar [10]. Auch die Transurethrale Elektrovaporisation (TUEVP oder TVP) wird in manchen systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Gesundheitstechnologie-Bewertungen (Health Technology Assessments [HTAs]) als Modifikation der TURP betrachtet [10,11]. Die Adenomektomie wird bei großen und die TUIP bei eher kleinen Prostatavolumina eingesetzt [6]. 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. [4,12].

Angesichts dieser möglichen Komplikationen wurde als Alternativen zu den operativen Standardverfahren in der Vergangenheit eine Reihe von chirurgischen und nichtchirurgischen so genannten „minimalinvasiven“, lokalen Methoden zur Behandlung des BPS entwickelt. Eine Aufzählung der Methoden findet sich im Abkürzungsverzeichnis zu diesem Berichtsplan, 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 4.1.3 aufgeführten Therapieziele beim benignen Prostatasyndrom ab.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

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

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 16.11.2004 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Bewertung des aktuellen Wissensstands zu den nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zu beauftragen und teilte dies dem Institut in einem Schreiben vom 22.11.2004 mit. Am 21.03.2005 erfolgte die Konkretisierung der Fragestellung. Die Version 1.0 vom 13.05.2005 wurde auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht [13]. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht 1.0 [14], wurde am 03.04.2007 im Internet publiziert sowie einem externen Review unterzogen.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt werden.

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) wurde die Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten neu gefasst. Somit hat das Institut nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben (Berichtsplan und Vorbericht) und diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen. Für Aufträge, die bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG in Bearbeitung waren, bestand bisher keine formale Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan. Aus diesem Grund wurde für diese Aufträge eine Übergangsregelung geschaffen, die zunächst ein kombiniertes Stellungnahmeverfahren vorsah, in dem von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht Stellung genommen werden konnte. Dieses Vorgehen wurde in der Folge in mehrere Schritte gespalten, um Interessierten in allen Verfahrensschritten die Möglichkeit zur Beteiligung zu geben. Der Vorbericht enthielt neben den Ergebnissen der Bewertung auch die Methodik der Bewertung. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde explizit um Stellungnahmen zur berichtsspezifischen Methodik aufgerufen und diese Möglichkeit auch wahrgenommen. Für den Auftrag N04-01 bedeutet dies konkret, dass zum Berichtsplan Version 1.0 [13] vom 13.05.2005 und zum Methodikteil des Vorberichts Version 1.0 [14] vom 26.03.2007 im Rahmen des kombinierten Stellungnahmeverfahrens vom 03.04.2007 bis 09.05.2007 schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden konnten und am 03.07.2007 eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den Stellungnahmen hierzu stattfand.

Die Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ [15]) im Internet zusammen mit dem Berichtsplan Version 2.0 veröffentlicht. Von den eingegangenen Stellungnahmen wurden diejenigen Teilaspekte gewürdigt, die bei einem An-

hörungsverfahren eines Berichtsplans relevant sind, d. h. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik und die Benennung relevanter Studien. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet aufbauend auf der im Vorbericht dargestellten berichtsspezifischen Methodik, diejenigen Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben.

Auf dieser Grundlage wird die vorläufige Bewertung des Instituts in einem modifizierten Vorbericht Version 2.0 veröffentlicht. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts Version 2.0 erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung zum Vorbericht wird das Institut einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Zuge der Erstellung der Version 1.0 des Vorberichts [16], die im Internet auf den Seiten des Instituts seit dem 03.04.2007 veröffentlicht ist, ergaben sich durch die Projektarbeit intern bedingte Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan der Version 1.0 [13]. Diese waren einerseits inhaltlicher Art und andererseits Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz, die lediglich eine Spezifizierung des Vorgehens im Berichtsplan Version 1.0 darstellten. Diese sind im Folgenden dokumentiert. Darüber hinaus werden Änderungen des Berichtsplans der Version 1.0 beschrieben, die sich durch die Anhörung zur Methodik ergaben.

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0

- Die Zielgrößen (s. Abschnitt 4.1.3) wurden um die Therapieziele „maximale Harnflussrate“ und „Restharnvolumen“ ergänzt. Diese sind zwar Surrogate mit unklarer Validität; allerdings lässt sich gegebenenfalls bei einer großen Zahl betrachteter Studien eine Aussage zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Surrogate und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen treffen. Ergebnisse zu diesen Therapiezielen werden primär nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, aber ergänzend dargestellt.
- Bei den einzuschließenden Verfahren wird eine Modifizierung im Hinblick auf prostatistische Stents vorgenommen. Diese Art der Intervention wird nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen, da sich bei Sichtung der Literatur zeigte, dass dieses Verfahren dazu dient, der Obstruktion aufgrund eines BPS entgegenzuwirken. Wie auch von Gottfried et al. [17] beschrieben, handelt es sich für den Patienten um eine Alternative zur Kathetereinlage.

- Die im Berichtsplan 1.0 aufgeführte Sensitivitätsanalyse, Ergebnisse von Meta-Analysen für Modelle mit festen Effekten denen für zufällige Effekte gegenüberzustellen, wird gestrichen. Sollten im Rahmen der Meta-Analysen unterschiedliche Ergebnisse zwischen Modellen mit festen und zufälligen Effekten auftreten, wird dies im Ergebnisteil im Rahmen der Diskussion über Heterogenität entsprechend dargestellt.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz (Spezifizierungen des Vorgehens im Berichtsplan Version 1.0)

- Das Beschwerdebild symptomatischer Störungen der Blasenentleerung mit einem Behandlungswunsch wird heute als „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) bezeichnet, um der individuell sehr unterschiedlichen Relation zwischen Symptomen, der Größe der Prostata und der Harnabflussbehinderung besser Rechnung zu tragen [3]. Der Begriff BPH sollte heute dem entsprechenden Befund einer feingeweblichen Diagnose vorbehalten bleiben, die Symptomatik wird mit diesem Begriff nicht beschrieben. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Berichtsplan ausschließlich der Begriff „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) verwendet.
- Das Kapitel „Studientypen“ (s. Abschnitt 4.1.4) wird insofern spezifiziert, als dass nichtrandomisierte kontrollierte Studien (CCTs) dann in die Nutzenbewertung aufgenommen werden, wenn für einen Vergleich eine unzureichende Anzahl oder keine randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur Verfügung stehen. Werden darüber hinaus 2 zu prüfende Verfahren in einem CCT verglichen, ist für deren Einbeziehung in die Nutzenbewertung Voraussetzung, dass mindestens ein RCT für diesen Vergleich vorliegt. Dieses Vorgehen wird gewählt, da für den Vergleich zweier zu prüfender Verfahren ein ausreichend interpretierbares Studiendesign wünschenswert ist. Um in die Nutzenbewertung aufgenommen zu werden, sollten in den Bericht eingeschlossene CCTs eine Berücksichtigung prognostischer Faktoren vorgenommen haben, um das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht ausufern zu lassen.
- Das Einschlusskriterium E3 „Operative Standardverfahren des BPS oder anderweitige Interventionen zur Behandlung des BPS oder kontrolliertes Zuwarten oder Sham-Interventionen“ (s. Abschnitt 4.1.6) wird dahin gehend spezifiziert, dass eine Modifikation der Kontrollgruppe keine adäquate Vergleichsintervention darstellt.
- Das Ausschlusskriterium A3 „Abstractpublikationen“ wird dahingehend spezifiziert, dass ausschließlich Vollpublikationen berücksichtigt werden („A3: Keine Vollpublikation verfügbar“).
- Die Zielgröße „Krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten“ wird umformuliert zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten“.

- Die Höhe der applizierten Energie stellt ein Charakteristikum der Verfahren dar, von dem in der Literatur beschrieben wird, dass es Einfluss auf die Effektivität der TUMT hat. Generell findet sich eine binäre Einteilung in „Niedrigenergie- (NE-)“ und „Hochenergie- (HE-)“ Verfahren. Allerdings ist diese Einteilung nicht eindeutig operationalisiert, sondern muss eher kursorisch Übersichten bzw. Studienberichten entnommen werden. Aufgrund dieser Unklarheit hat zum Beispiel der HTA-Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [10] von einer diesbezüglich differenzierenden Betrachtung Abstand genommen und als ein für alle TUMT-Geräte beschreibbares technisches Charakteristikum das Vorhandensein oder das Fehlen eines Kühlungssystems zur Klassifizierung herangezogen. Eine solche Einteilung hat allerdings den Nachteil, dass es letztlich bislang nur ein einziges in den für den vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien eingesetztes Verfahren gibt, bei dem auf eine Kühlung verzichtet wird, und zwar das TherMatrix-TMx-2000-Gerät der Firma TherMatrix, Inc. [18]. Auch das Gerät ProstaLund CoreTherm der Firma EXPERTech Associates, Inc. wird in manchen Übersichtsarbeiten als ein ohne Kühlung arbeitendes Verfahren beschrieben, so auch in dem AHRQ-Bericht; allerdings liegen hierzu widersprüchliche Angaben, u. a. aus dem Food-and-Drug-Administration (FDA)-Zulassungsdossier [19] und dem Internetauftritt einer das Gerät vertreibenden Firma [20], vor. Aus diesem Grund wird auf eine Klassifizierung verzichtet (vgl. jedoch Sensitivitätsanalysen weiter unten).
- Im Sinne einer präziseren Beschreibung wurde die Formulierung der Zielgrößen so geändert, dass keine Effektrichtung vorweggenommen wird. Die Zielgrößen selbst bleiben davon inhaltlich unberührt.
- Der Passus zur Beauftragung des Instituts in Abschnitt 3.1 wurde spezifiziert und ein Schreibfehler bezüglich des Datums des Auftrags im Impressum korrigiert.

Durch die Anhörung zur Version 1.0 des Berichtsplans und der im Vorbericht 1.0 aufgeführten Methodik haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Für die Nutzenbewertung anhand der Symptomatik ist die Festlegung einer Irrelevanzgrenze für die Mittelwertsdifferenz der Gruppen bzgl. Symptomscores wichtig, da ein Vorteil der zu prüfenden Interventionen gegenüber den Standardverfahren in erster Linie nicht hinsichtlich der Symptomatik, sondern eher hinsichtlich des Auftretens und der Schwere von Komplikationen postuliert wird. Es ließen sich in der Literatur keine Irrelevanzgrenzen und auch keine Anhaltspunkte für eine Festlegung solcher Grenzen bzgl. des International Prostatic Symptom Score (IPSS), des am häufigsten eingesetzten Symptomscore im Rahmen der Diagnostik des BPS, bei Patienten mit BPS ausfindig machen. Lange & Freitag [21] haben in einer umfangreichen systematischen Übersichtsarbeit Irrelevanzgrenzen klinischer Studien untersucht. Sie kommen zu dem Schluss, dass eine Irrelevanzgrenze von 0,5 Standardabweichungen (Median der Irrelevanzgrenzen aus 332

recherchierten Studien), was unter milden Modellannahmen einem Odds Ratio von etwa 2 entspricht, zu groß sei, um als irrelevant bezeichnet zu werden. Stattdessen schlagen sie abgesehen von schweren Endpunkten wie Mortalität, eine Irrelevanzgrenze von 0,25 Standardabweichungen (entspricht umgerechnet einem Odds Ratio von etwa 1,5) vor. Diese Grenze kann als halbwegs liberal angesehen werden, da nach Cohen [22] bereits eine Mittelwertsdifferenz von 0,2 Standardabweichungen einen kleinen Unterschied darstellt. Dessen ungeachtet wird eine globale, d. h. für alle Interventionsvergleiche geltende Irrelevanzgrenze von 0,25 Standardabweichungen für die Mittelwertsdifferenz der Interventionsgruppen bzgl. der Veränderung des IPSS zu Baseline festgelegt. Als Standardabweichung der Veränderung des IPSS zu Baseline wird der Median der verfügbaren Angaben aller Studien zur Streuung der IPSS-Veränderungen berechnet. Sollte sich bspw. global eine mediane Standardabweichung von 10 Scorepunkten ergeben, wird die Irrelevanzgrenze auf 2,5 Scorepunkte festgesetzt. Zusätzlich werden die den Fallzahlplanungen der Studien zu entnehmenden Werte für einen relevanten Gruppenunterschied extrahiert; sollten diese Werte gleich oder gar höher als die aus den obigen Überlegungen abgeleitete Irrelevanzgrenze sein, wird diese ggf. verringert, um sicher zu stellen, dass sie kleiner als die in den Studien postulierten relevanten Unterschiede ist.

- Unerwünschte Ereignisse werden, sofern in den Publikationen beschrieben, in schwerwiegend bzw. nicht schwerwiegend eingeteilt. Diese Einteilung wird einerseits auf Grundlage der ggf. dokumentierten Definitionen in den Publikationen, andererseits anhand der Definition der Leitlinie der International Conference on Harmonization (ICH) [23] erfolgen.
- Folgende Sensitivitätsanalysen werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Abschätzung der Beeinflussung der gewonnenen Erkenntnisse durchgeführt:
 - Berücksichtigung qualitativ hochwertiger CCTs (eine Berücksichtigung prognostischer Faktoren muss erkennbar sein) auch dann, wenn eine ausreichende Anzahl von RCTs vorliegen sollte
 - Ausschluss der Resultate für das Verfahren der TVP als Modifikation der TURP aus den Bewertungen, die die TURP beinhalten
 - Berücksichtigung der Klassifizierung der TUMT-Geräte in HE-/NE-TUMT/nicht klassifizierbar
- Für die bisher geplante zusammenfassende Bewertung der Hybridverfahren wird geprüft, ob eine Zusammenfassung von in Publikationen vergleichbar beschriebenen Kombinationen möglich ist.
- Die Beschreibung der TURP als „Goldstandard“ wird durch „Referenzmethode“ ersetzt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

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

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen stellen die verschiedenen nichtmedikamentösen lokalen Behandlungsmethoden des BPS dar. Nicht geprüft werden die Transurethrale Ultraschallgesteuerte Laserinduzierte Prostatektomie (TULIP), die Transrektale Hyperthermie (TRH), die Transurethrale Thermotherapie (TUT) und die Ballondilatation, da sie veraltet sind und nicht mehr oder kaum noch zum Einsatz kommen [10]. Hierzu wurde während der Erstellung des Berichtsplans Version 1.0 die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) angeschrieben sowie ein im Antwortschreiben der DGU benanntes Klinikum. In beiden Antwortschreiben wurde bestätigt, dass diese Verfahren veraltet sind und kaum noch eingesetzt werden. Der prostatistische Stent wird nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen, da es sich bei diesem Verfahren um eine Alternative zur Kathetereinlage handelt [17].

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

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Irritative und obstruktive Symptome
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten
- Unerwünschte Therapie Nebenwirkungen und -komplikationen (z. B. Reinterventionsrate, Urin-Inkontinenz, Blasenhalstriktur, Impotenz, retrograde Ejakulation)
- Dauer von Krankenhausaufenthalten

- Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung
- Symptomatische Harnwegsinfekte

Als ergänzende Informationen werden zudem Ergebnisse zur maximalen Harnflussrate und zum Restharnvolumen berichtet.

4.1.4 Studientypen

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 [24]. 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 sowie mit erkennbarer Berücksichtigung prognostischer Faktoren in die Betrachtung einfließen. Diese werden dann in die Nutzenbewertung aufgenommen, wenn für einen Vergleich eine unzureichende Anzahl oder keine RCTs zur Verfügung stehen. Werden darüber hinaus 2 zu prüfende Verfahren in einem CCT verglichen, ist für deren Einbeziehung in die Nutzenbewertung Voraussetzung, dass mindestens ein RCT für diesen Vergleich vorliegt. Dieses Vorgehen wird gewählt, da für den Vergleich zweier zu prüfender Verfahren ein ausreichend interpretierbares Studiendesign wünschenswert ist.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom, für die eine operative bzw. anderweitige lokale Intervention zur Behandlung des BPS indiziert ist bzw. als indiziert angesehen wird
E2	Nichtmedikamentöse lokale Behandlungsmethoden des BPS mit Ausnahme der in Abschnitt 4.1.2 erwähnten veralteten Verfahren
E3	Operative Standardverfahren des BPS oder anderweitige Interventionen zur Behandlung des BPS oder kontrolliertes Zuwarten oder Sham-Interventionen. Eine Modifikation der Kontrollgruppe stellt keine adäquate Vergleichsintervention dar.
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Kontrollierte klinische Studien (mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT oder TREND-Statements [25,26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung ist es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens von nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> – EMBASE – MEDLINE – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
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 des BPS Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutberichts zu.
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

Die Suchstrategie besteht aus 2 Komponenten. Ein im Jahr 2004 veröffentlichter HTA-Bericht zu Behandlungsverfahren des BPS der AHRQ [10] enthält eine Suchstrategie, die den Kriterien des Berichtsplans des Institut entspricht. Daher werden alle Volltexte dieses HTA-Berichts in das erste Screening übernommen und wird gleichzeitig der noch fehlende Zeitraum (2003 bis 2005) mit dieser Suchstrategie nachrecherchiert. Zusätzlich wird eine eigene Suchstrategie durchgeführt für den Zeitraum ab 1966 (MEDLINE) bzw. 1980 (EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der

Cochrane Library parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie.

Die Suche nach relevanten Primärstudien und Sekundärpublikationen wird um das Literaturverzeichnis der vom G-BA an das Institut weitergeleiteten Stellungnahme eines interessierten Fachkreises ergänzt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wird der Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed) angeschrieben mit der Bitte, diese Anfrage an Medizintechnik-Unternehmen weiterzuleiten, die Produkte zur minimalinvasiven Behandlung des BPS herstellen.

Der schriftlichen Anfrage wird eine standardisierte Tabelle beigelegt, die als Muster für die Übermittlung der vom Institut gewünschten Informationen dienen soll.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Im ersten Auswahlsschritt (erstes Screening) wird anhand des Titels und des Abstracts (soweit vorhanden) von 2 Gutachtern entschieden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als „sicher nicht relevant (sicherer Ausschluss)“ eingeordnet und aus dem weiteren Prozess ausgeschlossen werden. Dies gilt für Publikationen, die von beiden Gutachtern unabhängig voneinander als „nicht relevant“ eingeteilt werden. Alle übrigen Publikationen gelten als „potenziell relevant“. Spezifische Ausschlussgründe werden in diesem Schritt nicht dokumentiert.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Für den zweiten Auswahlsschritt (zweites Screening) werden die entsprechenden Volltexte der potenziell relevanten Publikationen beschafft. Alle potenziell relevanten Publikationen werden von 2 Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen gemäß den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden Bewertern als „sicher relevant (sicherer Einschluss)“ eingeordnet werden können. In Zweifelsfällen wird die Entscheidung im Konsens herbeigeführt. Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screenings werden transparent dokumentiert.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen werden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen werden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Bei Unklarheiten werden Erstautoren von identifizierten publizierten Studien angeschrieben und um die Angabe zusätzlicher, für eine valide Bewertung der jeweiligen Studien wesentlicher Informationen gebeten.

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien beruht auf den zur Verfügung stehenden Informationen und kann daher stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen abhängen.

Die Bewertung erfolgt in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen zu ein und derselben Studie
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Es werden 2 unterschiedliche Extraktionsbögen verwendet: ein Bogen für die Dokumentation der Daten randomisiert kontrollierter Studien und ein Bogen für nichtrandomisierte kontrollierte Studien. Ein Reviewer führt die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Die in den Publikationen als primär deklarierten Zielkriterien werden in den Extraktionstabellen im Fettdruck gekennzeichnet und mit einer Fußnote versehen.

Überprüfung der Dateninkonsistenz

Der Datenextraktion schließt sich ggf. ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2, 4.2.3 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien gewonnen werden. Sofern sich hieraus – aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergeben, die auf die Ergebnisse bzw.

die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, werden diese an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität randomisierter kontrollierter Studien werden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung
 - Die Beschreibung der Randomisierung wird als „nicht adäquat“ beurteilt, wenn diese sich auf die Nennung des Begriffs beschränkt.
 - Die Beschreibung der verdeckten Zuteilung wird als „adäquat“ eingestuft, wenn die Zuteilung durch eine zentrale Randomisierung oder anhand verschlossener und blickdichter Umschläge erfolgt. Fehlt eine der Angaben „verschlossen“ oder „blickdicht“, wird dies mit „(Ja)“ bewertet. Dokumentiert die Studie keine Informationen zur Verdeckung der Zuteilung, erfolgt die Einstufung „Nein“ und führt zur Abwertung der Studien- bzw. Publikationsqualität („grober Mangel“).
- Verblindung des behandelnden Personals, der Patienten und der Zielkriterienerhebung
 - Die Verblindung des die Intervention durchführenden Arztes ist bei der Durchführung invasiver Maßnahmen meist nicht möglich bzw. zu hinterfragen. Häufig kann jedoch das nachbehandelnde Personal (Ärzte und Pflegepersonal) verblindet werden. Die Verblindung des Patienten ist zumeist sowohl bei Verfahren, die sich in der Durchführung ähnlich sind, als auch bei einem Vergleich mit einer Sham-Behandlung möglich. Unabhängig davon ist die Erhebung der Zielkriterien häufig verblindet möglich. Wenn in den Publikationen der Studien beschrieben wird, dass eine Verblindung der Patienten und des weiterbehandelnden Personals erfolgt war, wird angenommen, dass auch die Erhebung der Zielkriterien verblindet wurde, und dies mit „(Ja)“ bewertet.

– Fallzahlplanung

- Die Fallzahlplanung wird dann als „adäquat“ beurteilt, wenn das Zielkriterium, die Größe des erwarteten Effekts, die Power, das Signifikanzniveau und die ermittelte Fallzahl benannt werden. Als wünschenswert werden darüber hinaus Informationen zur Varianz, zum verwendeten statistischen Testverfahren sowie zur Ein- oder Zweiseitigkeit des Testes angesehen. Bei dem Fehlen einiger Aspekte erfolgt die Bewertung „unklar“. Fehlen in der Publikation Angaben zu einer Fallzahlplanung, wird davon ausgegangen, dass keine durchgeführt wurde, und dies mit „Nein“ beurteilt.

– Beschreibung der Ausfallraten (engl. „Dropouts“)

- Der Begriff „Ausfallrate“ wird für den Anteil der nicht in den Auswertungen berücksichtigten Patienten verwendet.
- Eine Beschreibung der Ausfallraten gilt als adäquat, wenn nachvollziehbar und für die zu vergleichenden Gruppen getrennt beschrieben wird, wie viele Patienten mit der Angabe von Gründen aus der Studie ausgeschieden sind. Wünschenswert ist darüber hinaus ein Flussdiagramm.

– Einhaltung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT)

- Hier wird beurteilt, ob eine wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips vorliegt. Der zuletzt dokumentierte Zeitpunkt des ersten Beobachtungsjahres dient hierfür als Grundlage. Wird ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wird dies im Rahmen der Bearbeitung nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, wo eine „relevante“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wird, liegt die Rate der in den primären Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 10 % oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen beträgt mehr als 5 Prozentpunkte. Bei Einhaltung dieser Grenzen erfolgt die Bewertung mit „Ja“, bei Verletzung mit „Nein“. Fehlen Angaben zur Zahl der nicht berücksichtigten Patienten, wird dies mit „Unklar“ bewertet.
- Die Feststellung einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips führt zur Abwertung der Studien- bzw. Publikationsqualität („grober Mangel“).

– Relevante Dateninkonsistenz

- Als relevante Dateninkonsistenzen gelten nicht nachvollziehbare Diskrepanzen innerhalb einer Publikation oder zwischen mehreren eine Studie beschreibenden Publikationen. Ebenso eingestuft wird auch, wenn es mehrere Inkonsistenzen gibt, die im Einzelnen als nicht relevant erscheinen, aber in der Summe das

Vertrauen in die Publikation einschränken. Einzelne Dateninkonsistenzen, die nachvollzogen werden können, werden nicht als „nicht relevant“ bewertet.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die globale Bewertung der Studien- und Publikationsqualität mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“) durchgeführt. Mögliche Ausprägungen sind:

- Keine erkennbaren Mängel
- Leichte Mängel
- Grobe Mängel
- Unklar

Die Ausprägungen werden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

Die Studien aller Qualitätsstufen werden in die Nutzenbewertung einbezogen. Auch die Einstufung einer Studie als „grob mangelhaft“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Diese Qualitätsklassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Präzision der Schlussfolgerungen. Ggf. sollen auch Sensitivitätsanalysen im Rahmen einer Meta-Analyse bezüglich der Qualitätseinschätzung erfolgen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien werden jeweils für die Studien zu einem Verfahren und die dazu jeweils durchgeführten Vergleiche zusammenfassend dargestellt.

Die Studien werden anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien, Ein- und Ausschlusskriterien) beschrieben. Darüber hinaus werden die Interventionsdurchführung und die Begleitmedikation, wie z. B. Antibiotika, dargestellt. Die Studienpopulation wird durch Alter und Charakteristika der BPS-Symptomatik zu Studienbeginn beschrieben.

Die als Standardverfahren anerkannten Interventionen (TURP, TUIP, Adenomektomie, TVP, TUVRP) werden zu einer Gruppe zusammengefasst und innerhalb eines Kapitels dargestellt. Vergleiche von Standardverfahren untereinander, Vergleiche zwischen Standardverfahren und deren technischen Weiterentwicklungen bzw. Modifikationen sowie Vergleiche zwischen einzelnen Prüfinterventionen und deren technischen Weiterentwicklungen bzw. Modifikationen werden nicht in die Bewertung eingeschlossen. Dieses Vorgehen wird gewählt, da technische Weiterentwicklungen bzw. Modifikationen von Prüfverfahren keine adäquaten Kontrollen für die Prüfverfahren selbst darstellen. Bei der TVP ist die Zuordnung zu einer Modifikation der TURP zu hinterfragen, da hier das resezierende Element fehlt. Aus diesem Grund werden hier Sensitivitätsanalysen durchgeführt (s. Abschnitt 4.4.4).

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse aller relevanten Studien werden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet tabellarisch dargestellt, um Hinweise auf die Richtung des beobachteten Behandlungseffektes zu erhalten.

Zur Untersuchung des BPS werden unterschiedliche Scores eingesetzt, bspw. der IPSS bzw. der American-Urological-Association (AUA)-Symptomscore. Diese Scores enthalten dieselben Fragen und unterscheiden sich lediglich darin, dass der IPSS zusätzlich eine globale Frage zur Lebensqualität (s. Abschnitt 4.1.3) beinhaltet [27]. In der Ergebnisdarstellung werden diese beiden Scores jeweils so, wie sie in der Publikation dokumentiert sind, bezeichnet.

Für die Zielgröße „unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplifikationen“ werden die in den Publikationen genannten unerwünschten Ereignisse (UEs) herangezogen. Für eine übersichtliche Darstellung der UEs werden diese in Gruppen zusammengefasst. Im Folgenden werden die Oberbegriffe dargestellt.

- Ejakulationsdysfunktion (Störungen der Ejakulation, retrograde Ejakulation)
- Erektile Dysfunktion (Impotenz, sexuelle Dysfunktion, Erektionsstörung, verminderte Erektionsfähigkeit)
- Irritative postoperative Miktionsymptomatik (Dysurie, Harnträufeln, Pollakisurie, Miktionsverzögerung, Nykturie, vorübergehend starker Harndrang, Schmerzen perineal oder beim Wasserlassen)
- Inkontinenz (Stress-, Dranginkontinenz)

- Retention (postoperativ, verlängert oder durch Blutgerinnsel hervorgerufen)
- Rekatheterisierung (Katheterisierungen im postoperativen Verlauf)
- Harnwegsinfektion
- Infektionen anderer Art (Orchitis, Epididymitis, Epidymorchitis, Prostatitis, Skrotalabszess, Pyelonephritis, Fieber)
- Strikturen an der Harnröhre bzw. am Blasen Hals (Blasenhalsstriktur, Blasen Halskontraktur, Urethrastriktur, Urethra stenose, Strikturen [meatal, penil, bulbär])
- Reintervention
- Bluttransfusion / schwere Blutung (schwere Blutung wird als solche extrahiert, wenn von den Autoren diese so eingestuft wird oder eine anderweitige Behandlung als eine Bluttransfusion notwendig wird)
- Tod

Darüber hinaus auftretende, in dieser Darstellung nicht erfasste oder nur selten beschriebene unerwünschte Ereignisse werden im Fließtext dargestellt. Da, wie bereits beschrieben, das TUR-Syndrom fast ausschließlich nach einer Behandlung mit dem Standard auftritt, dient es nicht einem Vergleich zwischen 2 Interventionen. Leichte Blutungen bzw. Hämaturie treten immer auf und lassen sich nicht verhindern, sind aber auch nicht behandlungsbedürftig. Für den Patienten wirkt sich dies erst aus, wenn Maßnahmen zur Blutstillung ergriffen werden müssen oder eine Bluttransfusion notwendig wird. Daher werden leichte Blutungen nicht explizit tabellarisch dargestellt.

Bezüglich der UEs wird, sofern in den Publikationen beschrieben, eine Einteilung in schwerwiegend/nicht schwerwiegend vorgenommen. Dies wird einerseits auf Grundlage der ggf. dokumentierten Definitionen in den Publikationen oder anhand der Definition der Leitlinie der International Conference on Harmonization (ICH) [28] erfolgen.

Für die Beschreibung der Beschwerdebilder wird Barry et al. [29] gefolgt. Demnach wird empfohlen, die Einstufung des AUA-Symptomscores für den Schweregrad des BPS wie folgt vorzunehmen:

- 0-7 Punkte: leichte Symptome,
- 8-19 Punkte: mittelgradige Symptome,
- 20-35 Punkte: ausgeprägte Symptome.

Für die Darstellung der Prostataavolumina im Rahmen der Populationsbeschreibung der Studien wird die Einteilung wie folgt vorgenommen:

- kleines Prostatavolumen: bis 40 ml,
- mittleres Prostatavolumen: 41 bis 70 ml,
- großes Prostatavolumen: ≥ 70 ml.

Unter bestimmten Umständen werden Ergebnisse zu einem Zielkriterium nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft zu, wenn

- sie auf weniger als 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten basieren beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. Dieses Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % ist. Die Festlegung auf 30 % ist zwar willkürlich, kann aber als vergleichsweise liberal angesehen werden. Schulz et al. beispielsweise betrachten bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig [30].
- für ein Zielkriterium ausschließlich Mittelwerte und Standardabweichungen inklusive der daraus ableitbaren p-Werte und Konfidenzintervalle für Gruppenunterschiede vorliegen und sich der Quotient der Standardabweichungen zwischen den Gruppen um mehr als den Faktor 3 unterscheidet. (Begründung: Eine aussagekräftige Interpretation von Mittelwerten ist bei so großen Unterschieden in der Streuung nicht gegeben.)
- die Angaben zwischen geschätztem Gruppenunterschied, Standardabweichung und p-Wert unplausibel sind. In diesem Fall wird der p-Wert anhand der übrigen Angaben eigenständig berechnet.
- Interimsanalysen nicht alle eingeschlossenen Patienten beinhalten, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet war.
- lediglich Zwischenergebnisse publiziert wurden und eine Veröffentlichung von Endergebnissen noch nicht erfolgte und auch nicht mehr zu erwarten ist.
- von multizentrischen Studien lediglich Publikationen zu Ergebnissen einer Teilpopulation, nicht aber der Gesamtpopulation identifiziert werden können.

Daten von Studien, die in mehr als einer Publikation dargestellt werden und Diskrepanzen untereinander aufweisen, werden in der Regel der jüngsten Publikation entnommen. Muss aus besonderen Gründen von diesem Vorgehen abgewichen werden, wird dies entsprechend vermerkt.

Zur Einordnung der klinischen Relevanz möglicher Effekte einer Intervention bzgl. des IPSS wird eine globale, d. h. für alle Vergleiche geltende Irrelevanzgrenze für die Mittelwertsdifferenz zwischen den Interventionsgruppen von 0,25 Standardabweichungen (Median der beobachteten Standardabweichungen aller Studien zur Veränderung des IPSS zu Baseline) festgelegt. Zusätzlich werden die den Fallzahlplanungen der Studien zu entnehmenden Werte für einen relevanten Gruppenunterschied extrahiert; sollten diese Werte gleich oder gar höher als die oben definierte Irrelevanzgrenze sein, wird diese ggf. verringert, um sicher zu stellen, dass sie kleiner als die in den Studien postulierten relevanten Unterschiede ist.

Für die bisher geplante zusammenfassende Bewertung der Hybridverfahren wird geprüft, ob eine Zusammenfassung von in Publikationen vergleichbar beschriebenen Kombinationen möglich ist.

4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des Instituts [24].

Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.

Geben Studien andere Effekt- und Streuungsmaße als den Mittelwert und die Standardabweichung an, werden diese, wenn möglich, aufgrund der vorliegenden Daten selbst berechnet. Sind die Fallzahlen der zu einem Zeitpunkt im Verlauf der Studien angegebenen Statistiken nicht berichtet, so werden die Gruppengrößen zu Studienbeginn verwendet. Bei der Dokumentation von Median und Interquartilsabstand werden unter Annahme der Normalverteilung der Mittelwert und die Standardabweichung geschätzt. Dieses Vorgehen ist allerdings nicht möglich, wenn eine offensichtlich schiefe Verteilung vorliegt [31].

Bei der Durchführung von Meta-Analysen werden, abgesehen von den Ergebnissen zum maximalen Harnfluss, standardisierte Mittelwertsdifferenzen (Hedges g) eingesetzt, um unterschiedliche Skalen oder Verlaufsmittelwerte und gleichzeitig Veränderungen zu Baseline zusammenzufassen.

Für die statistische Auswertung wurden Modelle mit zufälligen Effekten nach der DerSimonian&Laird-Methode gerechnet [32]. Es finden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen Verwendung (wenn verfügbar).

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Folgende Sensitivitätsanalysen sind zur Abschätzung der Beeinflussung der gewonnenen Erkenntnisse geplant:

- Berücksichtigung der biometrischen Qualitätsbewertung, z. B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 4.3) vorgegebenen ordinalen Einteilung
- Vergleich der in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen)
- Berücksichtigung qualitativ hochwertiger CCTs (eine Berücksichtigung prognostischer Faktoren muss erkennbar sein)
- Ausschluss der Resultate für das Verfahren der TVP als Modifikation der TURP aus den Bewertungen, die die TURP beinhalten
- Berücksichtigung der Klassifizierung der TUMT-Geräte in HE-/NE-TUMT/nicht klassifizierbar

4.4.5 Subgruppenanalyse

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

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

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert $\geq 50\%$ [33] bzw. $p < 0,2$ bei einem statistischen Interaktionstest [34]) in einer Meta-Analyse soll ggf. eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale durchgeführt werden.

4.4.6 Einschätzung des Vorteils einer Behandlung

Die zusammengefassten Ergebnisse werden separat für jeden Vergleich zwischen der jeweiligen Prüfintervention und der Standardbehandlung bzw. zwischen 2 Prüfinerventionen untereinander und für jedes Zielkriterium dargestellt. Zur abschließenden Bewertung dieser Ergebnisse erfolgt pro Vergleich und Zielkriterium eine Einstufung der Beleglage für einen Vorteil zugunsten einer der evaluierten Behandlungen:

- Ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen ist bezüglich eines Zielkriteriums belegt.
- Es liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen bezüglich eines Zielkriteriums vor.

- Ein Vorteil zugunsten einer der Behandlungen ist bezüglich eines Zielkriteriums nicht belegt. Dies impliziert einen fehlenden Hinweis auf einen Vorteil, sofern nicht explizit vermerkt.

Ein Vorteil gilt als belegt, falls mehrere Studien (mindestens 2), abgesehen von einzelnen Ausnahmen ohne dominierendes Gewicht (kleine Studien mit gravierenden Mängeln), gleichgerichtete und homogene Ergebnisse aufweisen. Die Gruppenunterschiede müssen in der Mehrzahl oder in den Meta-Analysen statistisch signifikant ausfallen.

Hinweise liegen vor, falls lediglich statistisch signifikante Ergebnisse einer größeren Studie, die keine gravierenden Mängel aufweist, vorliegen oder falls mehrere Studien vorliegen, die, abgesehen von einzelnen Ausnahmen ohne dominierendes Gewicht, zwar gleichgerichtete und homogene Ergebnisse aufweisen, für die die Gruppenunterschiede jedoch in der Mehrzahl und in ggf. gerechneten Meta-Analysen nicht statistisch signifikant ausfallen.

Liegen lediglich die Ergebnisse einer kleinen oder mit gravierenden Mängeln behafteten Studie vor oder fallen die Ergebnisse mehrerer Studien nicht gleichgerichtet aus bzw. zeigen nur die methodisch schlechteren Studien einen Effekt, der bei den methodisch besseren Studien nicht vorhanden ist, dann gilt ein Vorteil als nicht belegt.

5 Literaturverzeichnis

1. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003; 361(9366): 1359-1367.
2. Pientka L. Minimal-invasive Therapie der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH-Syndrom). DIMDI; 1998.
3. Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U, Laval KU. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS). *Urologe A* 2003; 42(4): 584-590.
4. Höfner K, Stief CG, Jonas U. *Benigne Prostatahyperplasie*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.
5. Howard K, Wortley S. *TransUrethral Needle Ablation (TUNA) for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Canberra: Medical Services Advisory Committee; 2002.
6. Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U, Laval KU. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). *Urologe A* 2003; 42(5): 722-738.
7. Centre for Reviews and Dissemination. *Benign prostatic hyperplasia*. *Effective Health Care* 1995; 2: 1-15.
8. Debruyne FM, Djavan B, De La Rosette J, Desgrandchamps F, Fourcade R, Gibbon R et al. Interventional therapy for benign prostatic hyperplasia. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, McConnell J (Ed). *Proceedings of the 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, Health Publication Ltd.; 2001. S. 399-421.
9. Stein N, Blute M, Sharer W. *Microwave Thermotherapy for Benign Prostatic Hypertrophy*. 1998; *Technology Assessment Report*. Institute for Clinical Systems Integration (ICSI)
10. Agency for Healthcare Research and Quality. *Treatments for benign prostatic hyperplasia*. Rockville (MD): AHRQ; 2004.
11. The Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Energy delivery systems for treatment of benign prostatic hyperplasia: Health technology policy assessment*. Toronto: MAS; 2006.
12. Hoffman RM, MacDonald R, Wilt TJ. *Laser prostatectomy for benign prostatic obstruction [Cochrane Review]*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Auftrag N04-01. Berichtsplan Version 1.0*. Köln: IQWiG; 2005.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Auftrag N04-01. Vorbericht Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Auftrag N04-01. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Auftrag N04-01. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.
17. Gottfried HW, Hautmann RE. Prostatistische Stents in der Behandlung der BPH. In: Höfner K, Stief CG, Jonas U (Ed). Benigne Prostatahyperplasie: ein Leitfaden für die Praxis. Berlin: Springer; 2000. S. 453-467.
18. Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostate hyperplasia: separating truth from marketing hype. J Urol 2004; 172(4 Pt 1): 1249-1255.
19. U.S.Food and Drug Administration. Transurethral microwave thermo therapy system: summary of safety and effectiveness. Rockville (MD): FDA; 2002.
20. Scanderra GmbH. Die ProstaLund Feedback-Therapie [online]. Letztes Update 2005 [Zugriff am: 15 Dec. 2006];
gelesen unter: <http://www.scanderra.com/plft/page3.php>.
21. Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality - results of a systematic review. Biometrical J 2005; 47: 12-27.
22. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press; 1977.
23. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). London: EMEA; 1995.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 vom 19. Dezember 2006. Köln: IQWiG; 2006.
25. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134(8): 663-694.
26. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.

27. Resnick M, Ackermann R, Bosch J, Cidre J, Foo K, Frank I et al. Initial evaluations of LUTS. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, McConnell J (Ed). Proceedings of the 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Plymouth (UK): Plymbridge Distributors Ltd, Health Publication Ltd.; 2001. S. 167-200.
28. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). London: EMEA; 1995.
29. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992; 148(5): 1549-1557.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
31. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Extraction of study results. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006. S. 115-126.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
33. Higgins JPT, Thompson S, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
34. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. Med Klin 2000; 95: 109-116.