

Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

**Dokumentation und Würdigung der Stellung-
nahmen zum Vorbericht**

Auftrag N04-01
Version 1.0
Stand: 02.06.2008

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

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht „N04-01: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ wird gleichzeitig mit dem Abschlussbericht veröffentlicht. Der Abschlussbericht (IQWiG-Berichte – Jahr 2008 Nr. 33) „N04-01: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	5
2 Würdigung der Stellungnahmen.....	6
3 Dokumentation der Stellungnahmen.....	7
3.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	7
3.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	11
3.2.1 Arbeitskreis BPH der Akademie der deutschen Urologen.....	12
3.2.2 Kassenärztliche Bundesvereinigung	26
3.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	29
3.2.4 Medtronic GmbH	33
3.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen.....	41
3.3.1 Prof. Dr. Rainer Kuntz	42
4 Dokumentation der wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen	7
Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen	8

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 23.10.2007 wurde der Vorbericht 2.0 „N04-01: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ in der Version vom 15.10.2007 veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 20.11.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Nach Überprüfung der für das Stellungnahmeverfahren geltenden formalen Kriterien wurden substanzielle Aspekte der Stellungnahmen im Abschlussbericht berücksichtigt. Der Abschlussbericht zum Auftrag N04-01 wurde unter www.iqwig.de veröffentlicht. Die Berücksichtigung der Stellungnahmen findet sich in den entsprechenden Abschnitten im Abschlussbericht. Die Würdigung der Stellungnahmen findet sich in Abschnitt 2 des vorliegenden Dokuments.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen erfolgt im Abschlussbericht in Abschnitt 6 „Diskussion“.

3 Dokumentation der Stellungnahmen

3.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Tabelle 1: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen	Prof. Dr. K. Höfner	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Prof. Dr. K. Dreikorn	Nein							
	Dr. R. Berges	Nein							
	PD Dr. O. Reich	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
	Prof. Dr. R. Muschter	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dr. M. Oelke	Nein							
	Dr. W. Rulf	Nein							
	Dr. C. Tschuschke	Nein							
Kassenärztliche Bundesvereinigung	Dr. R. Schiffner	Nein							

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	Dr. N. Schlottmann	Nein							
	Dr. C. Simon	Nein							
	Dr. K. Schorn	Nein							
Medtronic GmbH	S. Zenk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
	C. Weinrank	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
	W. Frisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein

Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. R. Kuntz	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, 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?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

3.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

3.2.1 Arbeitskreis BPH der Akademie der deutschen Urologen

Autoren:

Prof. Dr. Klaus Höfner
Prof. Dr. Kurt Dreikorn
Dr. Richard Berges
PD Dr. Oliver Reich
Prof. Dr. Rolf Muschter
Dr. Matthias Oelke
Dr. Wolfgang Rulf
Dr. Christian Tschuschke

Adresse:

Urologische Klinik, Evangelisches Krankenhaus
Virchowstr. 20
46047 Oberhausen

Stellungnahme zum Vorbericht Version 2.0
Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen
Prostatahyperplasie

Auftragsnummer: --- N04-01 ---

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Siehe Literaturverzeichnis.

Die Literatursauswahl, die für die Nutzenbewertung der Verfahren für den Vorbericht Version 2.0 berücksichtigt werden, ist willkürlich. International übliche Regeln für die Literaturbewertung, insbesondere das aktuell weltweit als Standard der Literaturbewertung akzeptierte und für internationale und nationale Leitlinien benutzte Schema der „Evidenzbasierten Medizin“ finden durch die Autoren des Vorberichtes keine Anwendung. Zwar beschreiben die Autoren des Vorberichtes die nach eigenen Kriterien festgelegte und von Ihnen verwendete Methodik ausführlich und versuchen, der Auswahl einen objektiven Charakter zu geben, allein die Einstufung der für die Suchstrategie in den Datenbanken als möglicherweise relevant identifizierten Studien durch nicht namentlich genannte Experten in „sicher relevant“ und „nicht sicher relevant“ nach Titel und ggf. Abstract belegt die Subjektivität. Der primäre Ausschluss der Evidenz der Stufen niedriger als I würde nicht einmal für eine einfache wissenschaftliche Arbeit akzeptabel sein und muss die Schlussfolgerungen des Vorberichtes zwangsläufig verzerren.

In unserer ersten Stellungnahme und in der Anhörung zum Vorbericht wurde kritisch dargelegt, dass bei der Analyse der Evidenz lediglich direkte Vergleichsstudien herangezogen, andere Daten aber nicht zur Bewertung zugelassen wurden. Dies entspricht nicht der wissenschaftlichen Definition von evidenzbasierter Medizin (EBM), da wertvolle Informationen ausgeschlossen werden [40]. Auch der neuerlich vorliegende Bericht hat dies nicht korrigiert. Das von den Autoren des Vorberichtes für die Beurteilung der Studienqualität der für die Bewertung akzeptierten RCTs benutzte ein Schema, das ausschliesslich statistische Kriterien einsetzt. Da von primär ca. 2500 als möglicherweise relevant erkannten Studien nur 53 (ca. 2%) als relevant in die Bewertung eingingen, bei der anschliessenden Qualitätsbewertung weitere 48 als mit so grossen Qualitätsmängeln behaftet eingestuft wurden, dass „ihre Aussagen in Frage gestellt werden müssen“, findet der Leser des Vorberichtes Version 2.0 einen über 500 Seiten langen Bericht zur Nutzenbewertung von 11 verschiedenen Verfahren, der sich auf die Ergebnisse von den verbleibenden 5 von ca. 2500 möglicherweise relevanten Studien (ca. 0,2%) stützt. Sämtliche Schlussfolgerungen des Vorberichtes Version 2.0 müssen daher in ihrer Aussage nach eigener Definition der Autoren des Vorberichtes infrage gestellt werden. Speziell die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Effekten der lokalen Verfahren bei speziellen Indikationen wie chronischem Harnverhalt [4, 8, 9, 15, 16, 20, 22, 30, 33, 35, 37] ist in ihrer Bedeutung in der Anhörung ausführlich diskutiert worden (S. 129, 137 in [25]). Es ist in diesem Zusammenhang wenig hilfreich, wenn die neuerlich fehlende Berücksichtigung mit der Nichteinhaltung eines nur mündlich vorgeschlagenen Termins von 3 Wochen zur Lieferung entsprechender CCTs nach Anhörung begründet wird (S. 7 in [25]), zumal das Protokoll zur Anhörung zu diesem Zeitpunkt weder veröffentlicht noch vorab zugestellt worden war. Ein Anruf des AK BPH beim IQWiG zur Klärung der zu leistenden Zuarbeit vor Veröffentlichung des Protokolls blieb mit der Begründung der Terminüberschreitung unbeantwortet. Darüber hinaus wurde bereits in der ersten Stellungnahme die Erfassung von Studien zur Untersuchung von Teilaspekten (Wirkung auf die Obstruktion) angemahnt und auch jetzt nicht berücksichtigt.

Selbstverständlich muss es Autoren eines Vorberichtes gestattet sein, an die von Ihnen durchgeführte Analyse eines Sachverhaltes eigene Qualitätskriterien anzuwenden. Doch muss es ebenso erlaubt sein, die Höhe einer Messlatte, die ca. 99,8% der potentiell relevanten Studien nicht erreichen, infrage zu stellen. Hierzu muss deutlich klargestellt werden, dass alle Studien in Zeitschriften veröffentlicht wurden, die bereits das international anerkannte System des „peer review“ einsetzen und bekanntlich bereits vor ihrer Publikation von zwei Experten-Gutachtern unabhängig voneinander auch auf Qualitätsmängel überprüft wurden.

Es ist in Anbetracht der hohen durch die Autoren des Vorberichtes ausgeübten Ausschlussrate von ca. 98% bzw. ca. 98,8% der potentiell relevanten Studien diejenigen tatsächlich relevanten Studien zu benennen, die nicht berücksichtigt wurden. Verwiesen sei hierzu auf die Literaturverzeichnisse der Leitlinien bzw. Therapieempfehlungen der verschiedenen internationalen und nationalen Expertengruppen. Diesbezüglich sei insbesondere auch auf die Stellungnahmen zum Vorbericht der ersten Version verwiesen.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1 Fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

In der Diskussion des IQWiG-Berichtes finden sich erneut zahlreiche Widersprüche bzw. Unklarheiten:

In *Tabelle 158: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung* werden folgende Ergebnisse des Vergleiches von 13 nichtmedikamentösen gegenüber Standard geprüften und in die Nutzenbewertung eingegangenen Verfahren präsentiert:

2.1.1. Symptomatik:

Insgesamt wurden 12 Verfahren in die Nutzenbewertung eingeschlossen, bei denen sich bei keinem Verfahren ein Unterschied gegenüber Standard zeigt.

Für 11 Verfahren „*liegt kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (zum Standard) vor*“ (CLAP, VLAP, KTP/Nd:YAG, CLAP/VLAP, HoLAP, HoLRP, TUMT, TUNA, VLAP DB, HoLAP und TEAP) (unzureichende Datenlage bei VLAP DB, HoLAP und TEAP) und für HoLEP „*wegen unterschiedlich gerichteter heterogener Effekte ... kein Beleg für einen Gruppenunterschied vor*“ liegt.

Es verwundert die Interpretation der Daten der Tabelle 158 im Bericht auf S. 402, die unklar und irreführend sind. Bei der Formulierung „*Für 6 dieser 11 Vergleiche zeigt sich, dass zumindest ein Hinweis auf einen Vorteil der Standardtherapie hinsichtlich der Symptomatik vorliegt*“, kann es sich nur um einen fatalen Irrtum handeln.

2.1.2. Lebensqualität:

Insgesamt wurden 10 Verfahren in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für 8/10 Verfahren zeigen sich entweder Vorteile oder keine Unterschiede gegenüber Standard.

Für 1 Verfahren ist ein Vorteil gegenüber Standard „*belegt*“ (HoLRP), es wird für 4 Verfahren „*kein Beleg für einen Unterschied*“ gefunden (KTP/Nd:YAG, CLAP/VLAP, TUNA, TEAP) (unzureichende Datenlage für TEAP) oder es liegen für 3 Verfahren „*wegen unterschiedlich gerichteter heterogener Effekte ... kein Beleg für einen Gruppenunterschied vor*“ (CLAP, ILK, HoLEP). Nur für 2 (VLAP, TUMT) „*liegen Hinweise auf einen Vorteil des Standards vor*.“

2.1.3. Krankenhausverweildauer:

Insgesamt wurden 12 Verfahren in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für 12/12 Verfahren zeigen sich entweder Vorteile oder keine Unterschiede gegenüber Standard. Ein Vorteil gegenüber Standard ist „*belegt*“ (CLAP, VLAP, ILK, HoLEP), „*Hinweise auf einen Vorteil gegenüber Standard liegen vor*“ (HoLRP), es wird „*kein Beleg für einen Unterschied*“ gefunden (VLAP DB, KTP/Nd:YAG, CLAP/VLAP, HoLAP, TEAP), oder „*Ein Vorteil ist prozedural bedingt immanent*“ (TUMT, TUNA).

Auf S. 402 wird folgerichtig festgestellt, dass „*Insgesamt ... die Krankenhausverweildauer unter Standard länger als unter den im vorliegenden Bericht betrachteten Prüfinterventionen*“ ist.

2.1.4. Katheterisierungsdauer:

Insgesamt wurden 10 Verfahren in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für 8/10 zeigen sich entweder Vorteile oder keine Unterschiede gegenüber Standard. Ein Vorteil gegenüber Standard ist für 2 Verfahren „*belegt*“ (CLAP, HoLEP), für 1 Verfahren liegen „*Hinweise auf einen Vorteil gegenüber Standard vor*“ (HoLRP), es wird für 4 Verfahren „*kein Beleg für einen Unterschied*“ gefunden (VLAP DB, KTP/Nd:YAG, HoLAP, TEAP) (unzureichende Datenlage für VLAP DB, HoLAP und TEAP) oder für VLAP „*wegen unterschiedlich gerichteter heterogener Effekte ... kein Beleg für einen Gruppenunterschied vor*“ liegt. Nur für 2 Verfahren ist entweder ein Vorteil zugunsten Standard „*belegt*“ (TUMT) oder es „*liegen Hinweise auf einen Vorteil zugunsten des Standards vor*“ (CLAP/VLAP).

2.1.5. Unerwünschte Ereignisse (UE):

Entsprechend S. 29 wurden „*Für die Zielgröße „unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen ... die in den Publikationen genannten unerwünschten Ereignisse (UEs) herangezogen.*“ In Tabelle 157 sind für 9 Verfahren UEs im Vergleich zum Standard wie folgt angegeben:

„*Hinweise auf einen Unterschied zugunsten der untersuchten Verfahren gegenüber Standard*“ ergaben sich bei

- schwerer Blutung bei 5/5 berichteten Methoden (VLAP, ILK, HoLEP, TUMT, TUNA)
- EJD bei 5/5 berichteten Methoden (VLAP, CLAP/VLAP, ILK, TUMT, TUNA)
- ED bei 2/2 berichteten Methoden (ILK, TUNA)
- Rekatheterisierung bei 1/3 berichteten Methoden (CLAP)
- Strikturen bei 1/1 berichteter Methode (TUNA)

- Reinterventionen bei 1/5 berichteten Methoden (CLAP)
- „Hinweise auf einen Unterschied zugunsten Standard gegenüber den untersuchten Verfahren“ ergaben sich bei
- Miktionssymptomatik bei 2/2 berichteten Methoden (HoLEP, TUMT)
 - Retention bei 2/2 berichteten Methoden (CLAP/VLAP, TUMT)
 - Rekatheterisierung bei 2/3 berichteten Methoden (KTP/Nd:Yag, TUMT)
 - HWI bei 2/2 berichteten Methoden (ILK, TUMT)
 - Reinterventionen bei 4/5 berichteten Methoden (VLAP, CLAP/VLAP, ILK, TUNA)

Auf S. 402 des Berichtes wird bestätigt, dass „In der Gesamtbetrachtung der UE's für die Vergleiche mit Standard ... bezüglich sexueller Dysfunktionen (nicht schwerwiegende UEs) und der behandlungsbedürftigen Blutungen (schwerwiegende UE) ... Hinweise darauf vorliegen, dass die Prüflinterventionen der Standardtherapie überlegen sind“. Auf S. 404 folgt die entscheidende Relativierung der Daten mit dem Satz: „Aufgrund der nicht standardisierten und teils nur sehr rudimentären Darstellung der UE's in den Studien ist die Validität und Aussagekraft der Daten äußerst eingeschränkt.“ Auch im Vorbericht 2.0 konnte nicht schlüssig dargelegt werden, warum die Aussagekraft der Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) nur äußerst eingeschränkt sei, obwohl die Autoren der vom IQWiG zitierten systematischen Übersichtsarbeiten sehr wohl in der Lage waren, entsprechende Schlussfolgerungen zur Vorteilhaftigkeit der gering invasiven Verfahren zu ziehen.

In den Stellungnahmen und insbesondere der Anhörung wurde ausführlich über die Bedeutung der Relation von Wirkung und Nebenwirkungen der Verfahren im Vergleich und deren Bedeutung für die Definition eines Zusatznutzen diskutiert (S. 130-131, 148, 150-154, 157 in [25]). Im vorliegenden neuen Bericht wurde entsprechend der Forderung nach Hierarchisierung der UEs in Würdigung unserer Stellungnahme und der Anhörung nunmehr in Anlehnung an die Leitlinie E2A der International Conference on Harmonisation (ICH) „Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards für Expedited Reporting“ [19] eine Einteilung der UEs in „schwerwiegende“ und „nicht schwerwiegende“ UEs vorgenommen (S. 29-30). Die ICH-Leitlinie liefert eine Definition für „schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse“ und ist demnach für die Einteilung der UEs bei Anwendung instrumenteller Verfahren ungeeignet. So werden fälschlicherweise unter den „schweren“ UEs Reinterventionen und unter den „nicht schwerwiegenden“ UEs erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingeordnet. Nach ISO 14155-1 [28], die als Standard zur klinischen Prüfung von Medizinprodukten an Menschen für die EU gilt [18], sind unter schweren UEs solche klassifiziert, die zu einer ständigen Beeinträchtigung von Körperfunktionen führen. Erektile Dysfunktion und Inkontinenz sind zweifelsfrei als ständige Beeinträchtigungen von Körperfunktionen zu definieren und damit als schwere UEs einzustufen. Die im Bericht auf S. 31 eingeführten Ausnahmen, nach denen eine Inkontinenz nur dann als „schwer“ eingestuft wurde, ist willkürlich und entbehrt jeder Evidenz. Aus der ICH Leitlinie lässt sich darüber hinaus nicht erkennen, wieso nach Meinung des IQWiG Reinterventionen von gering invasiven, ambulant durchführbaren Verfahren, die zur Symptomverbesserung durchgeführt werden, als schwere UEs eingestuft werden. Auch hier handelt es sich um eine IQWiG-eigene Interpretation ohne Evidenz. Reinterventionen sind in der Mehrheit der Studien als Kriterien der Dauerhaftigkeit der Therapieverfahren relevant und insofern nicht als UEs einzustufen. Dies wird ausdrücklich in einer Arbeit zur Klassifikation chirurgischer Komplikationen bestätigt [14]. Reinterventionen zur Symptomverbesserung im Langzeitverlauf sind in gewissen Prozentsätzen sowohl für die als Standard geltenden Verfahren als auch nichtmedikamentöse lokale Behandlungen bedingt durch die Progression der Erkrankung möglich. Auch die im Bericht vorgenommene Klassifikation von Retentionen als „schwere“ UEs, wenn diese zu Rekatheterisierungen führten, ist bei den nicht unmittelbar ablativen Hitze-Verfahren (TUMT, TUNA, ILK, VLAP) nicht nachvollziehbar, da eine vorübergehende hitzebedingte Schwellung der Prostata erst sekundär zu dem beabsichtigten Effekt auf Symptomatik und Lebensqualität führen und Retentionen erwartungsgemäß je nach Verfahren in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Diese Tatsache wurde in der Anhörung ausführlich behandelt (S. 116-117 in [25]).

Im Zusammenhang mit der Einschätzung eines Vorteils einer Behandlung findet sich nunmehr auf S. 38 in [26], dass UEs erst ab einer Schwelle von 5% als Unterschied gewertet werden. Auch diese Festlegung ist rein willkürlich und ohne jede Evidenz und ist umso fragwürdiger, da schwere UEs wie signifikante Blutungen, Inkontinenz oder erektile Dysfunktion mit einer Häufigkeit < 5% sehr wohl patientenrelevant sind. Sogar im Arztrecht ist festgelegt, dass über das jeweils schwerste mögliche Risiko aufzuklären und eine 1%-Risiko-Marke ins Auge zu fassen ist [13]. Die in der Anhörung viel diskutierte Häufigkeit von TURP-Komplikationen, die im Qualitätsbericht der BQS 2003 [7] berechtigt als Kriterium der bundesweiten Versorgungsqualität im internationalen Vergleich für 31.771 TURPs des Jahres 2002 angegeben wurden, lagen bei 1,09 % für das TUR-Syndrom und bei 3,63 % für transfusionspflichtige Blutung und waren damit sämtlich <5%. Das lag in Übereinstimmung mit internationalen Angaben von 2% für das TUR-Syndrom, 2,5 % für intraoperative und 3,9 % für postoperative Blutungen [32]. Es verwundert nicht, dass bei der willkürlich festgelegten Schwelle von 5% in der zusammenfassenden Darstellung der UEs (Tabelle 159) nicht eine einzige Angabe zur Inkontinenz gemacht wird, obwohl beispielsweise für TUNA vs. TURP in RCTs geringere Zahlen für Inkontinenz berichtet werden [10, 23], bei der TUMT vs. Standardbehandlung auf S. 134 Vorteile der TUMT dokumentiert sind, nach Laser-Therapie für HoLEP auf S. 252 vergleichbare Inkontinenzraten zum Standard, für ILK auf S. 187 Vorteile

der Inkontinenzhäufigkeit gegenüber Standard, bei der Kombination CLAP/VLAP auf S. 150-151 vergleichbare Zahlen zum Standard und bei VLAP auf S. 123 wiederum Vorteile gegenüber Standard genannt werden. Als Klassiker einer IQWiG-eigenen Interpretation mit krassem Widerspruch zur klinischen Evidenz kann die Formulierung des Berichtes auf S. 31 zum TUR-Syndrom, eine der schwersten und unter Umständen lebensbedrohlichen Komplikationen der TURP gelten: „*Da ... das TUR-Syndrom fast ausschließlich nach einer Behandlung mit einem der Referenzverfahren auftritt, kann es nicht einem Vergleich zwischen diesem Referenzverfahren und den Prüfinerventionen dienen.*“ [26].

Die im Ergebnis eklatante Fehlinterpretation von Ergebnissen aufgrund willkürlicher und falscher Voraussetzungen mündet im Fazit des IQWiG zu den UEs auf S. 402: „*Bezüglich sexueller Dysfunktionen (nicht schwerwiegendes UE) und der behandlungsbedürftigen Blutungen (schwerwiegendes UE) liegen Hinweise darauf vor, dass die Prüfinerventionen der Standardtherapie überlegen sind. Hinsichtlich der übrigen UEs zeigen die vorhandenen Hinweise überwiegend Unterschiede zugunsten Standard auf.*“

2.2. Laserverfahren:

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

Die Bewertung der Laserverfahren erfolgt auf der Basis einiger weniger Studien unter völliger Ausserachtlassung der tatsächlich publizierten Literatur. So liegt dem Text des Kapitels Laserverfahren der von der AWMF als S2 anerkannten Leitlinie zur Therapie des BPS eine der Literaturrecherche des IQWiG vergleichbare Recherche zugrunde, die allein zu den Stichwörtern „Laser and BPH“ zu mehr als 2500 Treffern kam.

Die Autoren des Vorberichtes, Version 2.0 stellen in ihrer Übersicht zur Therapie mit Laserstrahlung die Wirkung nur sehr eingeschränkt korrekt dar. Die wahrscheinlich beabsichtigte Vereinfachung führt zu erheblichen Mängeln. Wenige Beispiele seien hier aufgeführt. Die Aussage: „*Der wesentliche Effekt des Laserstrahls im Gewebe ist die Absorption. Wird der Laserstrahl im Gewebe absorbiert, entsteht Wärme...*“ trifft nur für thermische Laser zu, und auch für diese werden die weiteren wesentlichen Effekte (Streuung, Reflektion) nicht erwähnt. Für Laser mit nichtlinearen Effekten, wie den Ho:YAG-Laser, trifft die Aussage nicht zu, auch die Effekte des quasi-gütegeschalteten KTP-Lasers werden mit diesem Text nur unzureichend beschrieben. Zur Vaporisation findet sich u.a.: „*...Es kommt zum Verbrennen bzw. zum Verkohlen des oberflächigen Gewebes. Dies soll vermieden werden, da an der Kohleschicht die Laserstrahlung komplett absorbiert wird...*“ Auch diese Aussage ist falsch. Das Bemühen um Vermeidung einer Verkohlungs ist zutreffend, falls eine Tiefenkoagulation erzielt werden soll, da die Kohleschicht das Eindringen des Laserstrahls verhindert. Bei der Vaporisation hingegen ist die Karbonisation meist unvermeidlich, insbesondere bei der Nd:YAG-Laser-Kontaktvaporisation sogar notwendig.

Die Beschreibung der Effekte des Holmium-Lasers ist grob fehlerhaft und belegt die fehlende Sachkenntnis der Autoren des Vorberichtes. „*Der Holmium:YAG-Laser hat einen hohen Absorptionskoeffizienten...*“ In der Tat wird der Begriff des Absorptionskoeffizienten bei der Beschreibung von Wechselwirkungen zwischen Gewebe und Laserstrahlung benutzt, dieser physikalische Begriff betrifft allerdings das Gewebe. Auch ein Laser, z.B. sein Gehäuse oder der Kristall hat wie jede Form der Materie einen Absorptionskoeffizienten gegenüber einer gegebenen Laserstrahlung, jedoch dürfte dessen Höhe für die Wirkung auf das Prostatagewebe unerheblich sein. Der Satz: „*Um das umliegende Gewebe nicht zu stark zu erwärmen, wird er in gepulster Form eingesetzt...*“ lässt vermuten, man könne den Laser auch in nicht-gepulster Form einsetzen. Ein Ho:YAG-Laser emittiert aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Lasermediums bauartbedingt gepulste Laserstrahlung. Diese erzeugt sogenannte nichtlineare Lasereffekte, die sich u.a. für einen gewebeablativen Effekt sowie einen schneidenden Effekt nutzen lassen.

Auch die Beschreibung des KTP-Lasers ist ausgesprochen laienhaft und für den Leser nicht erhellend: „*Bei diesem Lasertyp wird der Laserstrahl eines Nd:YAG-Lasers durch einen Kalium-Titanyl-Phosphat (KTP)-Kristall geleitet.*“ Diese Aussage ist zwar nicht falsch, betrifft aber allenfalls den technischen Aufbau der Erzeugung der KTP-Laserstrahlung, nicht dessen Zweck – die Erzeugung im grünen Farbbereich sichtbarer Laserstrahlung mit einem Feststofflaser.

Der Satz „*...Erst seit der Einführung des Greenlight-Lasers (Photosensitive Vaporisation) wird der KTP-Laser zur Vaporisation häufiger eingesetzt...*“ ist sinnlos, ‚Greenlight-Laser‘ und ‚KTP-Laser‘ waren Synonyme, da weitere, ebenfalls im grünen Spektralbereich abstrahlende Lasersysteme, z.B. der Argon-Laser, in der Urologie kaum gebräuchlich sind. Erst in der jüngsten Vergangenheit sind aufgrund des technischen Fortschritts in der Lasertechnologie Diodenlaser ausreichend hoher Leistung verfügbar, die ebenfalls Laserstrahlung im grünen Spektralbereich abgeben, und unter demselben Terminus Eingang in die Urologie fanden. Die identische Wirkung auf das Gewebe des KTP-Lasers und eines Diodenlasers gleicher Leistung wird dabei allgemein angenommen, obwohl bisher entsprechende Studien fehlen. Formulierungen wie: „*In der Behandlung des BPS mit einem Holmium-Laser wird bei der Technik der eigentlichen Entfernung des Gewebes in eine...*“ sind höchst rätselhaft – was ist eine „*Technik der eigentlichen Entfernung des Gewebes*“?

Andererseits wird der Leser an verschiedenen Stellen der Beschreibung von Verfahren mit der Beschreibung von Wirkungen überrascht, z.B.: „*Im Gegensatz zur VLAP wird der erzielte deobstruktive Effekt nach einer HoLAP*

für den Patienten gleich spürbar.“ Die Autoren des Vorberichtes erkennen erfreulicherweise bereits am Kapitelanfang sowohl den deobstruktiven Effekt nach einer HoLAP, als auch die sofortige Erfahrbarkeit für den Patienten. Warum findet sich dies im Fazit nicht wieder? Weitere Feststellungen lassen sich z.B. auch zur Wirkung von VLAP finden: *„...Durch die reine Koagulation führt die VLAP sehr selten zu Blutungen oder gar zu lebensbedrohlichen Komplikationen.....Abzuwägen sind präoperativ die vergleichsweise höhere Versagerquote und der protrahierte Heilungsverlauf gegen das geringere Risiko einer Bluttransfusion. Für Patienten mit erheblichen kardiopulmonalen Erkrankungen kann dieses Verfahren u. U. eine mögliche Alternative darstellen...“* Die Autoren des Vorberichtes definieren aufgrund der selten auftretenden Risiken an dieser Stelle sogar einen Indikationsbereich für VLAP, an anderer Stelle auch für ILK: *„...Auch können grosse Prostatae durch ILK behandelt werden, wenn das allgemeine Morbiditätsrisiko (Hochrisikopatienten) als zu hoch für das Standardverfahren eingeschätzt wird...“*. Diese Vorteile der Verfahren werden im Fazit dann nicht mehr erwähnt.

Erfreulich ist die Anerkennung eines Kommentars zur ersten Version des Vorberichtes, dass die qualitativ und quantitativ gleiche Wirkung am Gewebe bei Einsatz verschiedener Energien als Modifikation eines Verfahrens aufzufassen seien: *„Bei der HoBNI wird eine Blasenhalssinzision unter dem Einsatz des Holmium-Lasers ohne Entfernung von Gewebe durchgeführt. Der Holmium-Laser kommt hier ebenfalls als Schneideinstrument zum Einsatz. Somit ist wie von Aho et al. beschrieben, die HoBNI identisch mit einer transurethralen Inzision der Prostata oder einer Blasenhalssinzision...“* Die Autoren des Vorberichtes scheinen in diesem Fall der Argumentation der Kommentatoren zu folgen. Umsomehr ergibt sich die Frage, warum die Autoren weiterhin die Elektrovaporisation, nicht jedoch die Laservaporisation als Modifikation der TURP ansehen, erst recht, warum sie die Ho:YAG-Laserresektion nicht als Modifikation der TURP und die Ho:YAG-Laserenukleation nicht als Modifikation der offenen Enukleation ansehen, wenn die *„...HoBNI identisch mit einer transurethralen Inzision der Prostata oder einer Blasenhalssinzision...“* ist.

2.3. TUNA:

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

2.4. TUMT:

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

Berücksichtigung der Klassifizierung der TUMT-Geräte in HE-/NE-TUMT:

Im Bericht wird richtig erkannt, dass das System von Dornier (Urowave) ein NE-TUMT Gerät ist (s. Anmerkung a) in der Tab. auf Seite 34 des Vorberichtes), dennoch erfolgte in der Tabelle eine Zuordnung zur HE-TUMT. Die Studie von Norby 2002 [36] wurde als HE-TUMT Studie berücksichtigt, enthält aber sowohl HE als auch NE – TUMT Patienten. Dies verfälscht die gemachten Kalkulationen. Die korrekte Zuordnung findet sich bereits in der Stellungnahme von Berges zur HE-Mikrowellenthermotherapie. Wenig Berücksichtigung fand, dass die NE-TUMT vom AK-BPH nicht als ablatives Verfahren angesehen wird und daher überhaupt nicht in diese Nutzenbewertung gehört.

Hinsichtlich der für den vorliegenden Bericht festgelegten patientenrelevanten Zielgrößen fanden sich nach Ansicht des IQWiG folgende Ergebnisse (TUMT vs. Standard S. 337):

Irritative und obstruktive Symptomatik: Es liege weder ein Vorteil der TUMT gegenüber der Standardbehandlung noch der Nachweis einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit vor. Leider basiert diese Aussage erneut auf irreführenden Vermischungen von Daten aus Studien mit HE-TUMT und NE-TUMT. Zwar wurde eine Analyse ohne die Daten von Dahlstrand 1995 [11] durchgeführt, eine entsprechende Korrektur der Daten von Norby 2002 [36] erfolgte aber nicht, obschon der Anteil von NE-TUMT Patienten in dieser Studie heraus gerechnet werden kann (s. Stellungnahme Berges zur HE-Mikrowellenthermotherapie zur Version 1 des Vorberichtes).

Lebensqualität der Patienten: Aus den Ergebnissen ließe sich ein Hinweis auf einen Vorteil der Standardbehandlung gegenüber der TUMT hinsichtlich der Lebensqualität ableiten. In der Stellungnahme von Berges werden nicht nur die IPSS-QoL Veränderungen unter HE-TUMT im Vergleich zur Referenzmethode angegeben, die diese Aussage bei identischem Studienpool widerlegen. Es finden sich zudem die vom IQWiG an anderer Stelle angemahnten Daten multidimensionaler Instrumente zur Erfassung von QoL, die sich zumindest in einer Untersuchung finden lassen, wenn man sie finden will [21]. Auch in dieser Untersuchung wird die Aussage des IQWiG widerlegt.

Krankenhausverweildauer: Bezüglich der Krankenhausverweildauer ist ein Vorteil zugunsten der TUMT belegt. Dem ist zuzustimmen. Hier sei verweisen auf den hohen Stellenwert dieser Aussage für die Patientenpräferenz!

Katheterisierungsdauer: Hinsichtlich der Katheterisierungsdauer sei ein Vorteil der Standardbehandlung aufgrund des deutlichen Unterschieds von etwa 9 bis 12 Tagen belegt.

Es wurde bereits in der Anhörung angemahnt, dass bei sekundär ablativen Verfahren (ILC, HE-TUMT, TUNA), bei denen eine postoperative Harnableitung prozedural bedingt ist, diese Merkmal irrelevant ist.

Unerwünschte Ereignisse: Da eine unzulässige Einteilung der UEs vorgenommen wurde, sind die Aussagen des IQWiG zu diesen als falsch einzustufen. Gleichzeitig wird auf die willkürliche Festsetzung einer Unterschiedsgrenze von 5% verwiesen (s.o.).

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

3.1. Unannehmbare Fristen

Das IQWiG hat den umfangreichsten Vorbericht in der Geschichte des Institutes im Internet am 26.03.2007, die Version 2.0 am 15.10.2007 veröffentlicht. Das IQWiG verlangt durch seine Vorgaben, dass die Fachgesellschaft und andere auf die 500 bzw. 519 Seiten umfassenden Berichte innerhalb von 4 Wochen eine Stellungnahme verfassen. Die Frist zur Stellungnahme auf den ersten Bericht wurde trotz Beschwerde der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen unter Nennung nachvollziehbarer Gründe nicht verlängert. Dies widerspricht eklatant der vom IQWiG selbst geübten Praxis der Verzögerung des ersten Vorberichtes um 1,5 Jahre ohne Mitteilung von Gründen. Offensichtlich benötigte das IQWiG selbst unter Einsatz erheblicher Ressourcen beinahe 3 Jahre zur Bearbeitung, was die Komplexität des Themas unterstreicht. Eine umfassende, wissenschaftlich fundierte Bearbeitung des Vorberichtes in der angegebenen Frist ist kaum möglich. Das Problem der unannehmbaren Fristen für die Stellungnahmen wurde dezidiert erneut in der Anhörung diskutiert und blieb dort unwidersprochen (S. 140 in [25]). Auch die Stellungnahme der DKG (S. 63 in [25]) kritisiert die engen Fristen, die de facto essentiell notwendige präzise und umfassende Stellungnahmen unmöglich machen. Leider ist auch im aktuellen Zeitplan [27] zu den Stellungnahmen von dieser massiv kritisierten Regel nicht abgewichen worden. Das strikte Beharren auf dem vorgegebenen Termin muss als zielgerichtete verantwortungslose Massnahme verstanden werden, um eine fundierte Stellungnahme der zuständigen Fachgesellschaft, die sich auch als Anwalt urologischer Patienten versteht, zu erschweren.

3.2. Selektion der Studien

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

3.3. Erstellung des Vorberichts ohne Einbindung von Fachgesellschaft, Patientengruppen, Geräteherstellern

Auf unsere Stellungnahme zum Vorbericht N04-01 [1] wird ausdrücklich verwiesen.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass die Erarbeitung des Vorberichts N04-01 Version 2.0 vom 15.10.2007 [26] entsprechend der Methoden des IQWiG unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der Ergebnisse der Anhörung zu erfolgen hat [25]. Durch die Stellungnahmen und die Anhörung vom 03.07.2007 hat damit der in der Stellungnahme des AK BPH der Akademie der Deutschen Urologen zum Vorbericht [25] kritisierte fehlende Kontakt zu Expertengremien stattgefunden. Allerdings sind in der neuen Version 2.0 des Vorberichtes trotz massiver Kritik an Methodik, Inhalten und Fazit des Vorberichtes vom 26.03.2007 [1] keinerlei substantielle Veränderungen ersichtlich. Durch die im Ergebnis nahezu vollständige Ignoranz der urologischen Expertise wird offensichtlich, dass die Einholung einer von der zuständigen Fachgesellschaft legitimierten Stellungnahme zum formalen Akt zwecks Einhaltung der Methodik des IQWiG degradiert wird. Der bereits in unserer ersten Stellungnahme kritisierte fehlende Kontakt zu Patientengruppen hat zwischenzeitlich ebenfalls nicht stattgefunden.

3.4. Falsche Definition von Behandlungszielen durch Fehlen urologischen Fachwissens:

Obwohl das Erreichen patientenrelevanter Behandlungsergebnisse erklärtes Ziel des Berichtes ist, bleiben die Wünsche der Patienten nach geringerer Invasivität und Morbidität als sie mit den Referenzverfahren (TURP, TUIP, offenen Operation) potentiell verbunden sind [29], erneut gänzlich unberücksichtigt, ebenso wie die Möglichkeiten der ambulanten Behandlung mit einigen Therapieverfahren. Dies ist ein grober Widerspruch zu den publizierten Methoden des IQWiG vom 19.12.2006 [3], wo zu patientenrelevanten Zielen auf den folgenden Seiten folgendes festgestellt wird:

S. 27: „Zur abschliessenden Darstellung der Ergebnisse gehören... eine Diskussion der klinischen Relevanz der Ergebnisse, die auf der Ermittlung patientenrelevanter Zielkriterien aufbauen sollte...“

S. 102: „die (grobe) Definition der Zielkriterien, insbesondere der patientenrelevanten Endpunkte... unter Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung, diese Definition verfeinert“ wird. „Hierbei werden regelhaft einzelne Betroffene, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen für die themenbezogene Definition patientenrelevanter Endpunkte einbezogen.“

Die Interessen der Patienten bezüglich der Art der Behandlung, mit dem berechtigten Wunsch nach weniger invasiven oder ambulant durchführbaren Verfahren mit geringerer Morbidität sind Bericht erneut nicht ausreichend berücksichtigt worden, was nicht in Einklang mit dem § 139a Abs. 5 des SGB V (Neufassung GKV-WSG) steht. Gerade diese Gesichtspunkte haben zur Einführung dieser Behandlungsverfahren geführt, insbesondere bei Vorliegen spezieller Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die die Anwendung von Referenzverfahren ausschließen.

Die Gesamtaussage des Vorberichts ist somit erneut irreführend. Bei der Verfeinerung der Definition von Behandlungszielen ist weder urologisches Fachwissen berücksichtigt noch die Meinung von Patienten eingeholt worden. Es findet sich ein Verstoß gegen die vom Institut selbst definierten Methoden.

3.5. Fehlende Sachkenntnis bei der Beschreibung der zugrunde liegenden Pathophysiologie

Trotz Kritik in der ersten Stellungnahme sind die Anmerkungen sämtlich unberücksichtigt geblieben: ... *„heute wird der Begriff „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) verwendet, weil die Grösse der Prostata nur begrenzt Einfluss darauf hat...“* Es findet sich ein tiefes Unverständnis der Gründe für die Terminologie BPS, die sich aus der Pathophysiologie der Erkrankungen erklärt und in den Leitlinien der Deutschen Urologen unter dem Punkt Terminologie dargestellt ist [6].

„Das Spektrum reicht von anfänglichem Beobachten, ob sich die Beschwerden von selbst bessern, über Medikamente bis hin zu zahlreichen Operationsverfahren, bei denen die Prostata ganz oder teilweise entfernt wird.“ Die Prostata wird im Falle einer operativen Therapie des BPS niemals ganz entfernt. Der Tatsache, dass oft erst jahrelang medikamentös therapiert wird, und gerade die Therapieversager unter großem Leidensdruck nach einer schonenden Operation suchen, wird nicht erkannt.

„Bislang ist aber unklar, welche Vor- und Nachteile diese Optionen haben.“

Die Vor- und Nachteile der Verfahren sind hinreichend bekannt und unter anderem in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Urologen [5], den Leitlinien der American Urological Association [39] und den Leitlinien der European Association of Urology [12] dezidiert dargestellt.

3.6. Unkenntnis über Referenzverfahren und deren Alternative, Unkenntnis über physikalische Grundlagen

3.6.1. Definition der Standardtherapie

Bei der Definition der Standardtherapie bleiben die Autoren des Vorberichtes bei ihrer grob fehlerhaften Einstufung der Elektrovaporisation als Standard, im Bericht abgekürzt als TUEVP, TUVV oder TVP. Argumentiert wird, dass es sich bei der Elektrovaporisation um eine Modifikation der TURP handelt, dies wird belegt mit der Mindermeinung weniger Autoren von Übersichtsarbeiten unter völliger Ausserachtlassung der gegenteiligen Mehrheitsmeinung der Autoren von Leitlinien zur Therapie der BPH, die die Elektrovaporisation als eigenständiges Verfahren im Sinne eines nicht-medikamentösen lokalen Verfahrens zur Behandlung der benignen Prostatatahyperplasie klassifizieren. Wie bereits in der ersten Version des Vorberichtes fehlt weiterhin eine Erklärung. Tatsächlich sind die Gewebewirkungen der Elektrovaporisation und der Laservaporisation qualitativ nahezu identisch, die experimentellen Studien, die hierzu Belege liefern, wurden durch die Autoren des Vorberichtes für die Bewertung als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen. Ebenfalls identisch sind die Gewebewirkungen der verschiedenen Resektionsverfahren gleich welcher Bezeichnung, wie die Autoren des Vorberichtes bei der Definition des Standards mit der chirurgischen BPH-Therapie, bei der das Gewebe mit dem Finger ohne technische Hilfsmittel entfernt wird und mit der transurethralen Resektion, bei der eine Hochfrequenzstrom-Schneideschlinge zum Einsatz kommt, ohne weitere Begründung anerkennen. Die Studien, die hierzu vergleichende Untersuchungen durchgeführt haben und z.B. zu gemeinsamen und unterschiedlichen Wirkungen Evidenz liefern könnten, wurden für die Stützung der Argumentation nicht herangezogen. Aus welchen Gründen aber definierte Resektionstechniken, die mit anderen Energiequellen durchgeführt werden, als eigene Verfahren und nicht als weitere Modifikation der Standardverfahren definiert werden, bleibt – wie in der ersten Version des Vorberichtes – auch bei der Version 2.0 Geheimnis der Autoren und ohne Beleg. Die Autoren des Vorberichtes 2.0 beharren trotz der begründeten Stellungnahmen zur ersten Version des Vorberichtes auf ihrer Auffassung, die in der überwiegenden Mehrzahl der relevanten Literatur als eigenes nicht-medikamentöses lokales Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatatahyperplasie aufgeführte Elektrovaporisation - somit eigentlich ein zu prüfendes Verfahren - ohne jede weitere Prüfung als Standard zu definieren.

Die Beschränkung einer „Modifikation“ auf den Einsatz hochfrequenter elektrischer Energie entbehrt jeder wissenschaftlichen und biophysikalischen Grundlage. Für die trotz erkannter Ähnlichkeiten als eigenständiges Verfahren, nicht als Modifikation betrachteten Holmiumlaserresektion wird willkürlich postuliert, dass die klinische Wirkung der Geweberesektion mittels hochfrequentem Strom sich von der Resektion mit einem Laser unterscheidet. Hierfür gibt es weder praktische, noch theoretische Beweise. In diesem Zusammenhang besonders interessant ist die Tatsache, dass an anderer Stelle des Vorberichtes auf die Gleichheit der als ein Teil der Standardtherapie definierten Blasenhalssinzision bei Einsatz des Ho:YAG-Lasers mit der transurethralen Elektroinzision der Prostata hingewiesen wird.

3.6.2. Laserverfahren

siehe Ausführungen unter 2.2.

3.6.3. Unterscheidung zwischen primär und sekundär ablativen Verfahren

Ein in der Anhörung gemachter Vorschlag, eine Nutzenbewertung anstatt anhand der einzelnen Verfahren nach dem zugrundeliegenden Wirkprinzip (primär ablativ oder sekundär ablativ) vorzunehmen, hat das IQWiG nicht

aufgegriffen. Diese Einteilung hätte erhebliche Vorteile gehabt, da schnell erkennbar gewesen wäre, wo die klinisch relevanten Aspekte dieser OP-Techniken gegenüber der TUR-P liegen. Das IQWiG hat diese Chance vertan und stattdessen an einer Einzelbewertung festgehalten, die auch methodisch bedingt letztlich zu überhaupt keiner fassbaren Aussage geführt hat.

3.7. Verletzung wissenschaftlicher Grundsätze zur Beurteilung klinischer Evidenz:

3.7.1. Falsche Interpretation und Wichtung der Ergebnisse

Fast man die Ergebnisse nach Tab. 158 unter dem Gesichtspunkt der klinischen Relevanz zusammen, so sind Vorteile oder vergleichbare Ergebnisse der beurteilten Methoden gegenüber Standard in der Beeinflussung der Symptomatik in 12/12, der Lebensqualität in 8/10, der Krankenhausverweildauer bei allen Verfahren und bei der Katheterisierungsdauer in 8/10 beurteilten Verfahren im IQWiG-Bericht dokumentiert. In Tabelle 160 wird zusätzlich festgestellt, dass sich der IQWiG-Bericht im Wesentlichen in „*Übereinstimmung*“ oder nur „*leichter Diskrepanz*“ mit anderen systematischen Übersichten [24, 38, 39] befindet. Bemerkenswerterweise besteht jedoch hinsichtlich der Nutzenbewertung eine erhebliche Diskrepanz zwischen IQWiG und den systematischen Übersichtsarbeiten. Auf die mangelhafte Transparenz dieser Diskrepanz hatten auch die Autoren Schlottmann, Simon und Schorn von der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) in ihrer Stellungnahme hingewiesen [25]. Auch in der Version 2.0 des Vorberichtes wird diesem Aspekt keine Rechnung getragen.

Die bereits im Vorbericht kritisierten inakzeptablen Einschränkungen dieser Ergebnisse finden sich erneut: Auf S. 404 werden die o.g. Daten erneut zur Nullaussage relativiert: „*Formulierungen...wie „2 Verfahren hätten zu „ähnlichen Verbesserungen“ oder „ähnlichen Ergebnissen“ geführt, „wenn aus den zugrunde liegenden Studien kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen abzuleiten war, ist problematisch, da keine der im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie geplant war und generell das Schließen von einem fehlenden Beleg für einen Unterschied auf eine Gleichwertigkeit unzulässig ist. Im vorliegenden Bericht wurde von „kein Beleg für einen Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungen“ gesprochen, woraus sich eine Vergleichbarkeit der Behandlungen nicht ableiten lässt“.* Sowohl in der ICH Leitlinie E9 „Statistical Principles for Clinical Trials“ [17] als auch im IQWiG-Methodenpapier [3] findet sich eine ausführliche Darstellung der Wesensmerkmale einer Äquivalenzstudie bzw. einer Überlegenheitsstudie. Beide Publikationen legen dabei nicht fest, wann welcher der beiden Ansätze zu wählen ist. Bedenkt man den Umfang der Protokolle kontrollierter Studien ist schnell einsichtig, dass diese Informationsgüte bei der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten nicht übernommen werden kann. Auch angesichts der marginalen Zusatzinformationen aus Sicht der klinischen Relevanz darf es nicht als Qualitätsmangel ausgelegt werden, dass eine Planung der Studien als Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitsstudie in den berücksichtigten randomisierten Studien nicht erkennbar ist.

In dieser für einen Kliniker insgesamt kaum verständlichen Logik zeigt sich die eklatante Diskrepanz zwischen möglicherweise exakter biometrischer Interpretation des IQWiG und klinischer Relevanz der Ergebnisse. Es könnte noch angehen, wenn die Aussage sich auf die rein biometrische Interpretation reduzieren würde. Im Gegenteil handelt es sich um eine Kernaussage des Berichtes, die wesentliche Begründung der Aussage des Fazits ist, dass „*für keines der Verfahren letztendlich ein Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie als belegt angesehen werden*“ kann. Auf die problematische, wertende Sprachregelung des IQWiG hatten auch die Autoren Schlottmann, Simon, Schorn von der DKG in ihrer Stellungnahme hingewiesen [25]. Insgesamt entzieht sich somit das IQWiG einer eindeutigen Bewertung und steht damit im krassen Widerspruch zu weltweit akzeptierten evidenzbasierten Leitlinien, die unter Anwendung wissenschaftlich üblicher Kriterien zur Beurteilung dieser Methoden und Beachtung der klinischen Relevanz zu einem anderen und in sich übereinstimmenden Ergebnis kommen [5, 12, 39].

Auf S. 403 wird erneut festgestellt, dass „*Fragen zur Lebensqualität ...der vorliegende Bericht aufgrund mangelnder Datenqualität bzw. unzureichender Messinstrumente in den Studien letztlich nicht befriedigend beantworten*“ kann. „*Das am häufigsten verwendete Instrument der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien war die globale 1-Item-Frage des IPSS. Dem mehrdimensionalen Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird mit dieser Frage nicht ausreichend Rechnung getragen.*“ Unverständlicherweise ist diese Interpretation unverändert gegenüber dem ersten Vorbericht geblieben, obwohl sowohl in der ersten Stellungnahme des AK BPH als auch der Anhörung sehr ausführlich über die Unhaltbarkeit dieser globalen Aussage argumentiert wurde. Es blieb unwidersprochen, dass auf Initiative des International Consensus Committee Mitte der 90-er Jahre der 1-Item-Score zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität als zusätzliche Frage zur Lebensqualität in den IPSS-Fragebogen aufgenommen wurde und zum Zeitpunkt der Durchführung der Mehrzahl der Studien einzig validierter Standard war. Er ist bis heute international und auch von der Deutschen Gesellschaft für Urologie als offizieller Bewertungsstandard für Miktionsbeschwerden und Lebensqualität bei BPS akzeptiert [6, 12, 39].

Im Fazit (s. 409) wird weiter festgestellt, dass „*Obgleich einerseits für einen Teil der Verfahren prozedural bedingte und/oder durch Studien belegte Vorteile gegenüber einer Standardtherapie in Bezug auf die Krankenhausverweil- und teilweise auch auf die Katheterisierungsdauer geltend gemacht werden können, kann*

andererseits unter der Prämisse, dass die Beeinflussung der Symptomatik und ggf. damit verbunden der Lebensqualität vordringliches Ziel der Behandlung eines BPS ist, für keines der Verfahren letztendlich ein Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie als belegt angesehen werden.“ Auf S. 404 heisst es weiter, dass „Der Vergleich der Prüfinterventionen mit der Standardtherapie dadurch erschwert“ war“, dass bei Belegen eines Vorteils hinsichtlich der Krankenhausverweildauer keine gleichgerichteten Belege bezüglich Symptomatik und Lebensqualität vorlagen.“ Es wird hier ohne jede Evidenz willkürlich festgelegt, dass die Krankenhausverweildauer nur dann als Vorteil zu werten ist, wenn ein Zusammenhang mit der Veränderung von Symptomatik und Lebensqualität hergestellt werden kann. Die Interpretation ist erneut völlig unverständlich und irreführend. Aus welchem Grund wird die Definition eines angeblichen Vorrangs eines Behandlungsziels dazu verwendet, andere deutlich ersichtliche Vorteile der untersuchten Methoden gegenüber Standard zu negieren. Auf S. 40 der IQWiG-Methoden [3] stellt das Institut selbst fest, dass „Die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems ... ebenfalls eine patientenrelevante Grösse sein“ kann.

3.7.2. Falsche Interpretation der Daten zur Definition eines Zusatznutzens

Zur Definition eines Zusatznutzens werden durch das IQWiG in Würdigung kritischer Stellungnahmen und Beiträgen der Anhörung nunmehr im Bericht zwei unterschiedliche Herangehensweisen A und B (S. 407 in [26]) anerkannt. Bereits zu Beginn der Diskussion zu diesem Punkt findet sich auf S. 406 eine Einschränkung der Aussage durch Zitat eines Halbsatzes: „Die Symptomlinderung ist das primäre Ziel jeder Therapie beim benignen Prostata-syndrom... Unter dieser Prämisse steht auch der vorliegende Bericht“. In der Tat handelt es sich um eine Publikation von Autoren der vorliegenden Stellungnahme, in der der komplett zitierte Satz wie folgt zu lesen ist: „Die Symptomlinderung ist das primäre Ziel jeder Therapie beim benignen Prostata-syndrom (BPS) und ist bei allen Verfahren vergleichbar mit der TUR-P.“ Wenn damit übereinstimmend bei Herangehensweise A im Bericht ein Zusatznutzen gegenüber der Standardbehandlung dann nicht besteht, wenn ein Beleg für eine stärkere Beeinflussung der Symptomatik und Lebensqualität für keines der untersuchten Prüfverfahren erbracht werden konnte, dann liegt der Zusatznutzen in der Tat allein in der geringeren Morbidität der Verfahren gemessen an den geringeren UEs. Damit wird die „Herangehensweise B“ zum allein entscheidenden Kriterium zur Definition eines Zusatznutzens („Ein Zusatznutzen liege daher in der Kombination von höchstens irrelevanter Unterlegenheit des Alternativverfahrens bzgl. der Symptomatik und gleichzeitig nachgewiesenen Vorteilen hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen“), wie das bereits in den Stellungnahmen und der Anhörung ausführlich nicht nur durch uns sondern unter anderem auch von der DKG angemerkt wurde und unwidersprochen blieb [25]. Nach eigener Definition interpretiert nunmehr das IQWiG einen Zusatznutzen eines Alternativverfahrens dahingehend, dass hinsichtlich der Symptomatik höchstens eine irrelevante Unterlegenheit des Alternativverfahrens vorliegen darf, wenn gleichzeitig nachgewiesene Vorteile hinsichtlich der Komplikationen bestehen („Vorschlag (B) führt zu der Frage, was ein irrelevanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Symptomatik (z. B. hinsichtlich des IPSS) ist...Die Definition eines Irrelevanzbereiches ist jedoch Voraussetzung, um diesen Vorschlag umzusetzen.“). Diese willkürliche Definition ist weder aus Patientenperspektive noch aus klinischer Sicht nachvollziehbar. Auch in der Stellungnahme der DKG wurde die Frage aufgeworfen, ob niedrigere Komplikations- und Nebenwirkungsraten nicht einen angemessenen Kompromiss für eine vermutlich etwas geringere Symptomreduktion darstellen würden [25]. Im Zusammenhang mit der Auseinandersetzung zum irrelevanten Gruppenunterschied ist die Diskussion in der Anhörung und die Stellungnahme von Berges zur Arbeit von Barry relevant [2], die erfahrbare intraindividuelle Unterschiede bei einem suffizient großen Probandenpool untersucht hat. Da weitere Literatur diesbezüglich nicht vorhanden ist, und das IQWiG die Übernahme intraindividuelle Grenzen aus dieser Arbeit nicht auf Gruppenunterschiede in den Studien übernehmen will, wird auf eine „eigene“ Definition dieses Unterschiedes zurückgegriffen, indem eine in Tab. 1 Seite 35 aufgeführte Liste von Studien herangezogen wird, aus der über den vierten Teil (=0,25 SD) des Median der Standardabweichungen (= 8,5 IPSS Punkte) ein IPSS Punktwert von etwa 2,1 als Irrelevanzbereich kalkuliert wird. Worauf diese willkürliche Kalkulation beruht, ist nicht ersichtlich, da die angegebene Literaturstelle 45 lediglich den Vorbericht selbst zitiert.

Ebenso ist nicht erkennbar, worauf die Selektion gerade dieser Studien beruht, denn die Aussage, es wurden sonst keine Standardabweichungen in anderen eingeschlossenen Untersuchungen berichtet, ist falsch (beispielhaft sei hier [31] zitiert, in der diese angeblich nicht vorhandenen Werte in Tab. 2 auf Seite 94 angegeben sind). Somit ist bereits die Auswahl der zur Berechnung herangezogenen Studien willkürlich. Barry geht im Mittel von einem erfahrbaren Unterschied von 3 IPSS Punkten aus, verweist aber ausdrücklich auf die gemachte Beobachtung, dass dieser Wert vom Ausgangs-IPSS abhängig ist. Darauf wurde in den Stellungnahmen des AK BPH und in der Anhörung verwiesen. Es ist daher anzunehmen, dass die vom IQWiG kalkulierte Irrelevanzgrenze viel zu niedrig ist. Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung. Warum von der viel besseren Definition durch Barry abgewichen wurde zu Gunsten eines eher fehlerhafteren als besseren Schätzers ist nicht nachvollziehbar. Nach wie vor ist daher die im Vorbericht gemachte Aussage zu relevanten Unterschieden in den Behandlungsformen eine isolierte Sichtweise des IQWiG, die allen klinischen Erfahrungen widerspricht. Ähnliches gilt für die Erfahrbarkeit von Qmax-Verbesserungen, für die eine Irrelevanzgrenze gar

nicht erst eingebracht wurde. Nach wie vor geht der AK BPH von einer Nichterfahrbarkeit dieser Unterschiede aus, womit sich eine Nutzenbewertung alleine auf die Invasivität der Verfahren stützen muss.

Die Diskussion im Bericht zu Vorgehensweise B (S. 407-408) ist insgesamt nicht ziel- sondern irreführend, da erneut ausschliesslich die bereits in Tab. 158 dargelegten Effekte auf Symptomatik und Lebensqualität im Vergleich zu Standard (siehe 2.1.1 und 2.1.2) und nicht die Relevanz der UEs (siehe 2.1.3 – 2.1.5) als entscheidendes Kriterium des Zusatznutzens diskutiert werden. Im Zusammenhang mit einer deutlich erkennbaren und damit offensichtlich gezielten Abwertung der Vorteile der untersuchten Verfahren gegenüber Standard kann dies insgesamt nur als gezielte Massnahme verstanden werden, um zielführende Fakten zur Definition eines Zusatznutzens entsprechend Vorgehensweise B ignorieren zu können. In anderen Bereichen der Medizin sind Verfahren längst Standard, die trotz potentiell geringerer Effizienz ausschliesslich aus Gründen der geringeren Invasivität entwickelt und in die klinische Routine eingeführt wurden. Nach der IQWiG Definition eines Zusatznutzens hätte sich die weltweit etablierte Methode der ESWL nicht durchsetzen dürfen, wenn deren Nutzenbewertung im Vergleich zur chirurgischen Entfernung von Harnleitersteinen nach obigen Kriterien vorgenommen worden wäre. So zeigt eine systematische Cochrane Übersichtsarbeit [34], dass die chirurgische Intervention geringere Re-Therapieraten verbunden mit einem längeren steinfreien Intervall aufweist. Vorteile für die weniger invasive ESWL ergeben sich jedoch, wenn die Komplikationsraten und die Krankenhausverweildauer in Betracht gezogen werden. Dieses Beispiel illustriert anschaulich, dass es in der klinischen Praxis oft unverzichtbar ist, mehrere Methoden nebeneinander zur Verfügung zu haben, wenn zum Teil sehr unterschiedliche Indikationen und Patientenpräferenzen vorliegen.

4. Zusammenfassung

In der zweiten Version des Vorberichts zu den „nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der BPH“ kommt das IQWiG nahezu unverändert zu dem Fazit, dass „...für keine der Verfahren letztendlich ein Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie als belegt angesehen werden kann...“ und empfiehlt „adäquat geplante Studien, die den Nachweis dafür erbringen, dass durch die Anwendung weniger invasiver im Vergleich zu den Standardverfahren erstens schwerwiegende Komplikationen in verminderter Häufigkeit auftreten und zweitens die Symptomatik höchstens irrelevant unterlegen beeinflusst wird“. Das IQWiG ist darüber hinaus der Meinung, dass „entsprechende Studien mit vertretbarem Aufwand und Zeithorizont“ durchführbar wären.

Hieraus wird wiederum sehr deutlich erkennbar, dass die eindeutigen und patientenbezogenen relevanten Vorteile der weniger invasiven Verfahren grundsätzlich in unverständlicher, inakzeptabler und unzulässiger Weise eklatant ignoriert und verkannt werden.

Dieses ist umso unverständlicher, nachdem in unserer detaillierten Stellungnahme zum ersten Vorbericht, den Stellungnahmen der österreichischen und europäischen Fachgesellschaft und in der erfolgten Anhörung immer wieder und überaus klar und deutlich darauf hingewiesen wurde, dass die Morbidität der gering-invasiven Verfahren im Vergleich zu den „Standardverfahren“ wesentlich niedriger ist. Auch den Wünschen/dem Verlangen der Patienten (Patientenpräferenz) nach weniger invasiven Behandlungsverfahren mit der bei einigen Verfahren bestehenden ambulanten Behandlungsmöglichkeit wird mit dem Fazit des IQWiG somit keinerlei Bedeutung zugemessen, was nicht nur die Patienten durchaus als unärztlich, wenn nicht gar als unethisch empfinden könnten.

Ebenso wird die praktisch-klinische Expertise der urologischen Fachkollegen als wesentlicher Bestandteil der evidenzbasierten Medizin ignoriert, die weltweit gering invasive Behandlungsverfahren durchführen, nicht nur bei Patienten, die aus medizinischen oder persönlichen Gründen invasive Behandlungsverfahren ablehnen, bzw. bei denen diese ohne nichtvertretbare Risiken gar nicht durchführbar sind.

Die Argumente, die u.a. für die geringeren invasiven Behandlungsverfahren sprechen, sind in den auf den ersten Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und in der Anhörung sehr klar und aus unserer Sicht nachvollziehbar dargestellt worden und sind dort nachlesbar [25].

Obwohl das IQWiG nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen hat, werden diese in seinem zweiten Vorbericht weiterhin ignoriert. Das IQWiG kommt unverständlicherweise und in keiner Weise nachvollziehbar zu einem in der Grundaussage identischen Fazit. Dies ist unter Beachtung der urologischen Expertise und aus Patientensicht erneut völlig inakzeptabel. Aus diesem Grunde sehen wir uns leider veranlasst, auch diesen zweiten Vorbericht als mangelhaft, unprofessionell und irreführend einzustufen.

Literatur

1. AKBPH (2007) Stellungnahme zum Vorbericht N04-01. Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der BPH <http://www.iqwig.de/index.543.html>, http://www.iqwig.de/download/N04-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf
2. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E and Lepor H (1995) 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 154: 1770-1774
3. Bastian H, Bender R, Ernst AS, Kaiser T, Kirchner H, Kolominsky-Rabas P, Lange S, Sawicki PT and Weber M (2006) Methoden, Version 2.0 vom 19.12.2006 http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf,
4. Berger AP, Niescher M, Spranger R, Steiner H, Bartsch G and Horninger W (2003) Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) with the Targis System: a single-centre study on 78 patients with acute urinary retention and poor general health Eur Urol 43: 176-180
5. Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U, Laval KU, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Pientka L, Tschuschke C, Tunn U, Palmtag H, Goepel M, Gockeel-Beining B, Heidenreich A, Rübber H, Schalkhäuser K, Thon W, Thüroff J and Weidner W (2003) Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des Benigen Prostatasyndroms <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-035.htm>,
6. Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U, Laval KU, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Pientka L, Tschuschke C, Tunn U, Schalkhäuser K, Gockel-Beining B, Heidenreich A, Rübber H, Thon W, Thüroff J and Weidner W (2003) Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik des Benigen Prostatasyndroms (BPS) <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-034.htm>,
7. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (2003) BQS Report 2003, Kapitel 14: Prostataresektion <http://www.bqs-online.com/>, http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2002/ergebnisse/29_Buaw-2002-14n1-gr.pdf/view
8. Chacko KN, Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Brookes ST, Thorpe AC, Gujral S, Wright M, Kennedy LG and Neal DE (2001) Transurethral prostatic resection or laser therapy for men with acute urinary retention: the Clasp randomized trial J Urol 166: 166-170; discussion 170-161
9. Choe JM and Sirls LT (1996) High-energy visual laser ablation of the prostate in men with urinary retention: pressure-flow analysis Urology 48: 584-588
10. Cimentepe E, Unsal A and Saglam R (2003) Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months J Endourol 17: 103-107
11. Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G and Pettersson S (1995) Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up Br J Urol 76: 614-618
12. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC and Oelke M (2006) Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/11%20BPH.pdf,
13. Deutsch E (1998) Umfang der Aufklärung. In: Deutsch E (ed) Medizinrecht. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 88 ff
14. Dindo D, Demartines N and Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey Ann Surg 240: 205-213
15. Djavan B, Seitz C, Ghawidel K, Basharkhah A, Bursa B, Hruby S and Marberger M (1999) High-energy transurethral microwave thermotherapy in patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia Urology 54: 18-22
16. Elzayat EA, Habib El and Elhilali MM (2005) Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention Urology 66: 789-793
17. EMEA (1998) ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. Note for Guidance on statistical principles for clinical trials. In: Editor (ed) Book ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. Note for Guidance on statistical principles for clinical trials, City
18. Europäische Normungsorganisation (2005) Amtsblatt der Europäischen Union (2005/C 153/08) http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2005/c_153/c_15320050624de00200022.pdf
19. European Medicines Agency (1995.) ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95) <http://www.emea.europa.eu/>, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>
20. Fournier GR, Jr., Tewari A, Induhara R, Gajenderan V and Narayan P (1996) Nd:YAG laser transurethral evaporation of the prostate (TUEP) for urinary retention Lasers Surg Med 19: 480-486

21. Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JC, Kiemeny LA, Debruyne FM and de La Rosette JJ (2000) A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results Eur Urol 38: 569-575
22. Gujral S, Abrams P, Donovan JL, Neal DE, Brookes ST, Chacko KN, Wright MJ, Timoney AG and Peters TJ (2000) A prospective randomized trial comparing transurethral resection of the prostate and laser therapy in men with chronic urinary retention: The CLasP study J Urol 164: 59-64
23. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M and Naslund M (2004) Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial J Urol 171: 2336-2340
24. Hoffman RM, MacDonald R, Monga M and Wilt TJ (2004) Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review BJU Int 94: 1031-1036
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007) Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan N04-01. Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der BPH <http://www.iqwig.de/index.543.html>, http://www.iqwig.de/download/N04-01_Dokumenten_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007) Vorbericht N04-01, Version 2.0 Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der BPH <http://www.iqwig.de/index.543.html>, http://www.iqwig.de/download/N04-01_Vorbericht_2_0_Nichtmedikamentoeselokale_Verfahren_zur_Behandlung_der_BPH.pdf
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007) Zeitplan für die Auftragsbearbeitung: N04-01 Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie http://www.iqwig.de/download/Zeitplan_N04-01_Nichtmedikamentoeselokale_Verfahren_zur_Behandlung_der_benignen_Prostatahyperplasie_neu.pdf
28. International Organization for Standardization (2003) ISO 14155-1:2003. Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Part 1: General requirements
29. Kaplan S and Naslund M (2006) Public, patient, and professional attitudes towards the diagnosis of enlarged prostate: a landmark national US survey Int J Clin Pract 60: (10): 1157-1165, 2006<http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1742-1241.2006.01129.x>,
30. Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M, Heyman J and Fracchia JA (2004) Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia Urology 64: 703-706
31. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K and Ageheim H (2007) Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study Urology 69: 91-96; discussion 96-97
32. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT and Peters PC (2002) Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 141: 243-247, 1989 J Urol 167: 5-9
33. Monoski MA, Gonzalez RR, Sandhu JS, Reddy B and Te AE (2006) Urodynamic predictors of outcomes with photoselective laser vaporization prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia and preoperative retention Urology 68: 312-317
34. Nabi G, Downey P, Keeley F, Watson G and McClinton S (2007) Extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi (Review). In: The Cochrane Collaboration (ed) The Cochrane Library. JohnWiley & Sons, Ltd
35. Nishizawa K, Kobayashi T, Watanabe J and Ogura K (2003) Interstitial laser coagulation of the prostate for management of acute urinary retention J Urol 170: 879-882
36. Norby B, Nielsen HV and Frimodt-Moller PC (2002) Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized, controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia BJU Int 90: 853-862
37. Peterson MD, Matlaga BR, Kim SC, Kuo RL, Soergel TM, Watkins SL and Lingeman JE (2005) Holmium laser enucleation of the prostate for men with urinary retention J Urol 174: 998-1001; discussion 1001
38. Ponholzer A, Marszalek M and Madersbacher S (2004) Minimally invasive treatment of BPH: an update. Eau Update Series 2: 24-33
39. Roehrborn CG, McConnell JD, Barry MJ, Benaim E, Bruskewitz RC, Blute ML, Holtgrewe HL, Kaplan SA, Lange JL, Lowe FC, Roberts RG and Stein BS (2003 Updated 2006) Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm>,

40. Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W and Haynes R (2000) Evidence-Based Medicine
Churchill Livingstone: S1-11

3.2.2 Kassenärztliche Bundesvereinigung

Autoren:

Dr. Roman Schiffner

Adresse:

Herbert-Lewin-Str. 2
10623 Berlin



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag N 04/01 -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Dezernat 1
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen
Dr. Roman Schiffner
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1111
Fax: 030 / 40 05 – 1190
E-Mail: RSchiffner@kbv.de
www.kbv.de/hta

Dr.S. / Ge / AZ B 23
19. November 2007

ENGEANGANGEN 20. Nov. 2007

Stellungnahme der KBV zum Vorbericht des IQWiG zu „Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ (Version 2.0, 15.10.2007, Auftrag N 04/01)

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

hiermit dürfen wir Ihnen unsere Stellungnahme zum o. g. Vorbericht übermitteln. Aus den Erfahrungen bisheriger Themengruppen und den hierzu vom IQWiG vorgelegten Endberichten möchten wir die Autoren des Vorberichtes zu „Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ bitten, die folgend aufgeführten Punkte bzw. Verbesserungsvorschläge im Endbericht zu berücksichtigen.

Zu den G-BA-Stellungnahmen:

1. Die vom G-BA eingeholten und an das IQWiG übermittelten Stellungnahmen sollten im Bericht berücksichtigt, d. h. zumindest in ihren wesentlichen Aussagen kurz zusammenfassend dargestellt werden.

Zur Notwendigkeit:

2. Die Prüfung und Darstellung der medizinischen Notwendigkeit der Standardtherapie und der im Bericht geprüften Vergleichstherapie fehlt gänzlich und sollte entsprechend § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung dargestellt sein.

Zu den Verfahren:

3. Auf Seite 390 findet sich im dritten Absatz: „Fast alle Interventionen wurden stationär durchgeführt, nur die TUMT fand zu meist ambulant statt. Die Durchführung der TUNA erfolgte sowohl ambulant als auch stationär.“ Insbesondere für die Weiterbearbeitung des IQWiG-Endberichtes im Rahmen der nachfolgenden G-BA-Beratungen wäre es hilfreich, wenn in einer kleinen

zusätzliche Übersichtstabelle für alle eingeschlossenen Verfahren kurz dargestellt würde, inwiefern eine ausschließlich stationäre bzw. mögliche ambulante Anwendung in Frage käme.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.



Dr. Roman Schiffner

Anlage

3.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Dr. Nicole Schlottmann

Dr. Claudia Simon

Dr. Kai Schorn

Adresse:

Wegelystr. 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht <N04-01>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

EINGEGANGEN 21. Nov. 2007

Unser Zeichen	Telefon Durchwahl +49(0)30 39801 -	Telefax +49(0)30 39801 -	Datum
V/ Dr. Sim/Dr. Scho/wut		1522 3510	19.11.2007

Stellungnahme zum Vorbericht N04-01

„Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der Benigen Prostatahyperplasie“, Version 2.0

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

nachfolgend möchten wir zum Vorbericht N04-01, Version 2.0 (Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der BPH) wie folgt Stellung nehmen:

Der Vorbericht, Version 2.0 stellt, wie schon Version 1.0, eine fast 500 Seiten umfassende, sorgfältig durchgeführte Informationssynthese mit dem Ziel einer Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser lokaler Behandlungsverfahren der BPH dar. Leider wurde wiederum nur eine vierwöchige Stellungnahmefrist eingeräumt, die es der interessierten Fachöffentlichkeit erschwert, eine fundierte Analyse der Inhalte des Berichtes vorzunehmen. Mit Blick auf die Aufwertung der Bedeutung von Stellungnahmen und Anhörungen im Rahmen des Bewertungsverfahrens durch das IQWiG im GKV-WSG ist dies nicht verständlich.

Vor Diskussion einzelner inhaltlicher Aspekte erscheint es uns wichtig, darauf hinzuweisen, dass der letztmalige Literaturrecherchezeitpunkt vom 31.10.2006 veraltet ist. Gerade im Hinblick auf die anstehenden Beratungen innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses, die nach Übermittlung des Abschlussberichtes durch das IQWiG, wie von Ihnen angegeben voraussichtlich im 1. Quartal 2008, beginnen werden, besteht bereits eine Recherchezeitraumlücke von über einen Jahr. Dies erscheint bei einer Untersuchung von innovativen Methoden zu lange, da mit weiteren Veröffentlichungen zu rechnen ist. Eine Update-Recherche bei der Überarbeitung dieses Vorberichtes ist daher empfehlenswert, um nicht unnötige, das weitere Beratungsverfahren verzögernde Aufträge mit dem Ziel einer erneuten Literaturrecherche abwarten zu müssen.

Bei den in der bisherigen Literaturrecherche identifizierten Primärstudien handelt es sich nach den im Berichtsplan festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien um randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sowie nicht randomisierte kontrollierte Studien (CCT) mit zeitlich paralleler Kontrolle. Darüber hinaus wurde festgelegt, dass CCT nur zu berücksichtigen seien, wenn für den Vergleich eine unzureichende Anzahl oder keine RCT zur Verfügung stünden und wenn die CCT die Voraussetzung erfüllten, dass sie prognostische Faktoren berücksichtigen. Dies führte insgesamt dazu, dass 52 RCT und 1 CCT in die Nutzenbewertung der Verfahren gingen. Bei der Darstellung der berücksichtigten Literatur findet sich nun bei Ausschluss der CCT der Hinweis, dass neben einer ausreichenden Anzahl an RCT, die zu einer Nichtberücksichtigung führten, in allen CCT auch die Berücksichtigung prognostischer Faktoren fehlte. Dies ist den Beschreibungen der CCT im Einzelnen jedoch nicht immer zu entnehmen und lässt Fragen offen.

Weiterhin hat die durchgehende Nichtberücksichtigung von CCT inhaltliche Konsequenzen. Bei den untersuchten Therapieverfahren handelt es sich um (verfahrens-) technische Innovationen, die mit dem Ziel entwickelt wurden, die Behandlung für den Patienten weniger invasiv und mit einem geringeren Komplikationsrisiko bei ähnlicher Effektivität durchführen zu können. In den Ergebnisdarstellungen wird nun vielfach angegeben, dass „aufgrund der nicht standardisierten und teils nur sehr rudimentären Darstellungen der unerwünschten Ereignisse in den Studien [RCT] die Validität und Aussage der Daten äußerst eingeschränkt“ sei (z. B. Seite 86 oder Seite 337). Daher ist nicht verständlich, warum nicht explizit CCT mit großer Fallzahl oder sogar Fallserien einbezogen wurden, um einen Überblick über seltene Komplikationen zu erhalten.

Bei der Bewertung der Photoselektiven Vaporisation (PVP) wird im Kapitel 5.13 „Zusammenfassung“ angegeben, dass „die Ergebnisse der Studien, die die Interventionen PVP, WIT und HIFU evaluiert hatten, aufgrund ihrer ungenügenden Aussagekraft nicht in die Nutzenbewertung einbezogen“ werden konnten (Seite 388). Diese Aussage verwundert, da auf Seite 201 nachzulesen ist, dass der für die Nutzenbewertung der PVP identifizierte RCT nicht berücksichtigt werden konnte, da es sich um Zwischenergebnisse vor Abschluss der Patientenrekrutierung handelte, jedoch abschließende Ergebnisse zu erwarten seien. Entsprechend sollte dies für die Nutzenbewertung der PVP klargestellt werden.

In der Ergebnisdarstellung der Nutzenbewertung HoLEP im Vergleich zur Standardbehandlung findet sich auf Seite 244 in Abbildung 28 eine Meta-Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der irritativen und obstruktiven Symptomatik nach 12 Monaten unter Berücksichtigung der Studien von Kuntz 2004a und Kuntz 2004b. Die hier angegebenen Fallzahlen stimmen jedoch nicht mit den Allgemeinen Studiencharakteristika auf Seite 219 (Tabelle 28) sowie Angaben in der systematischen Übersichtsarbeit des Medical Advisory Secretariat for the Ontario Health Technology Advisory Committee von 2006 überein (MAS 2006; wir übersendeten Ihnen diese Übersichtsarbeit bereits am 14.05.2007 per e-Mail). Ebenfalls weicht das für die Studie Kuntz 2004b angegebene Konfidenzintervall von den Angaben im HTA des MAS ab. Eine Erläuterung für die Unterschiede findet sich im Vorbericht des IQWiG nicht.

Bei der Nutzenbewertung der Transurethralen Mikrowellen Thermotherapie (TUMT) wurde neben dem Vergleich zu einer Standardtherapie der Vergleich zu einer Shamintervention anhand von neun RCT bewertet. Es zeigt sich, dass TUMT „im Vergleich zur Sham-Behandlung zu einer verringerten Symptomatik und besseren Lebensqualität

führt“ (Seite 400). Demnach handelt es sich bei der TUMT um ein wirksames Verfahren zur Linderung der Beschwerdesymptomatik und Besserung der Lebensqualität, jedoch konnten keine sicheren Aussagen im Vergleich zur Standardtherapie getroffen werden. Diese Unterscheidung sollte in der Zusammenfassung stärker herausgearbeitet werden.

Im Kapitel 6 „Diskussion“ vergleicht das IQWiG die Ergebnisse der eigenen Literaturbewertung mit den Ergebnissen anderer systematischen Übersichtsarbeiten. Dies erfolgt als Gewichtung der Ergebnisse nach Übereinstimmungsgrad. Damit dies geschehen kann, nimmt das IQWiG für sich die Deutungshoheit in Anspruch, „dass Formulierungen wie „ähnliche Verbesserungen“ oder „ähnliche Ergebnisse“ in anderen systematischen Übersichtsarbeiten inhaltlich dasselbe Ergebnis beschreiben, wie die in diesem Bericht verwendete Formulierung „kein Beleg eines Vorteils zugunsten der Behandlungen“ (Seite 404). Ob diese Aussage zutrifft, ist nicht nachzuvollziehen. Daher wäre es begrüßenswert, wenn das IQWiG auf eine tabellarische deskriptive Beschreibung der Ergebnisse der verschiedenen systematischen Übersichtsarbeiten zu den unterschiedlichen Therapieverfahren statt dem zusätzlichen Konstrukt der „Übereinstimmungsgrade“ zurückgreifen würde.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichtes und die Erstellung weiterer Berichte geben konnten, weisen im Übrigen jedoch darauf hin, dass es sich bei vorstehenden Ausführungen nicht um eine abschließende Stellungnahme handelt, da eine umfassende formale und inhaltliche Prüfung des Berichtes in der Kürze der vom Institut zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich war. Wir behalten uns daher vor, in das weitere Verfahren ggf. weitere Aspekte einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. med. C. Simon
Referentin Dezernat Medizin



Dr. med. K. Schorn
Referent Dezernat Medizin

Anlagen

3.2.4 Medtronic GmbH

Autoren:

Stefan Zenk

Christian Weinrank

Wolfgang Frisch

Adresse:

Emanue-Leutze-Str. 20

40547 Düsseldorf

**Stellungnahme zum
IQWiG-Vorbericht N04-01 Version 2.0
Nichtmedikamentöse lokale Verfahren
zur Behandlung der BPH ¹⁾**

November, 2007

¹⁾ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatatahyperplasie.
Vorbericht N04-01. Köln: IQWiG; 2007

Grundsätzliches

Im Folgenden wird bei technik-relevanten Aspekten ausschließlich auf das Verfahren der Transurethralen Nadelablation (TUNA) Bezug genommen.

Die Akzeptanz des TUNA-Verfahrens ist durch positive Kostenerstattungsentscheidungen – wenn auch zum Teil unter Einschränkungen - in den USA (FDA), in Frankreich (HAS), in England (NICE) sowie Australien (MSAC) und in Hinblick auf die Kodierung in den USA (CPT), in Frankreich (CCAM) und in Australien (MBS) belegt.

Es wurden zwar im Vorbericht 2.0 systematische Übersichtsarbeiten, wie der HAS-Projektgruppe [1] in Betracht gezogen, es wurde aber letztendlich nicht schlüssig und transparent dargelegt, warum die Nutzenbewertungen von HAS und IQWiG sehr stark divergieren, insbesondere vor dem Hintergrund, dass zwischen beiden Instituten eine Annäherung angestrebt und eine besondere Bedeutung der Kompatibilität der wissenschaftlichen Methoden beigemessen wird [2]. Auch in einer Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft wird auf die mangelnde Transparenz der Diskrepanz zwischen IQWiG Bewertung und anderer internationaler systematischer Reviews hingewiesen [3].

Das IQWiG beurteilt nach § 139a Abs. 3 SGB V Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. Soweit seine Berichte auf einen Auftrag des G-BA zurückgehen, dienen diese als Empfehlungen für den Richtlinienenerlass nach § 92 SGB V des G-BA. Bewertungsmaßstab dieser Berichte (wie auch der Richtlinien des G-BA) ist dabei gem. § 2 Abs. 1 S. 3, § 12, § 70 Abs. 1 S. 1, § 92 Abs. 1 S. 1, § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V stets der

- (i) diagnostische oder therapeutische Nutzen,
- (ii) die medizinische Notwendigkeit und
- (iii) Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die Beurteilung anhand des Standes der medizinischen Erkenntnisse soll die nach Art. 3 Abs. 1 GG erforderliche Zugrundelegung eines einheitlichen wissenschaftlichen Maßstabes gewährleisten. Die entsprechenden Empfehlungen oder Richtlinien des G-BA sind demzufolge dann rechtswidrig, wenn die Kriterien (i) bis (iii) nicht oder nicht vor dem Hintergrund des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse in gleicher Weise berücksichtigt wurden. Der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse richtet sich dabei nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (§ 139a Abs. 4 SGB V, § 18 Verfahrensordnung des G-BA), die auch für das IQWiG verbindlich sind (§ 39 Abs. 3 S. 1 Verfahrensordnung).

Die Kriterien der evidenzbasierten Medizin dürfen nicht allein auf randomisierte, kontrollierte Studien verkürzt werden. Die ausschließliche Berücksichtigung von RCTs ist nicht nur geeignet, wesentliche Informationen nicht in die Bewertung einfließen zu lassen, sondern widerspricht geradezu dem anerkannten Standard der evidenzbasierten Medizin (EbM). Das allgemein akzeptierte Standardvorgehen der EbM besteht darin, die vorhandenen Informationen (Evidenz) in verschiedene Evidenzklassen aufzuteilen. Randomisierte, kontrollierte Studien stellen jedoch lediglich eine von mehreren Evidenzklassen dar. Eine ausschließliche Fokussierung auf RCTs führt somit zu der paradoxen Situation, dass unter Bezugnahme auf die "evidenzbasierte Medizin" ein großer Teil der

vorhandenen Evidenz systematisch aus der Betrachtung ausgeblendet wird. Zu verweisen ist auf den Standardaufsatz des "geistigen Vaters" der EbM, Prof. DL Sackett, der gerade für die Berücksichtigung der gesamten (im Sinne der bestverfügbaren) Evidenz fordert:

"Evidence based medicine is not restricted to randomised trials and meta-analysis. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions." eine Annäherung angestrebt und eine besondere Bedeutung der Kompatibilität der wissenschaftlichen Methoden beigemessen wird [2]. Auch in einer Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft wird auf die mangelnde Transparenz der Diskrepanz zwischen IQWiG Bewertung und anderer internationaler systematischer Reviews hingewiesen [3].

Risiko-Nutzen Bewertung

Mit dieser Stellungnahme zum Vorbericht Version 2.0 soll, in Ergänzung zu unserer Stellungnahme zum Vorbericht Version 1.0, insbesondere auf folgende besondere Belange hingewiesen werden:

Ein wesentlicher Aspekt bei der Beurteilung der TUNA-Therapie ist deren niedrige Morbidität.

Tabelle 1. TUNA vs. Standardbehandlung – Unerwünschte Ereignisse [4]

Komplikationen	TUNA	Standardtherapie
Ejakulationsdysfunktion	5	76
Erektile Dysfunktion	1	24
Inkontinenz	2	9
Striktur	1	13
Bluttransfusion/ schwere Blutung	0	22

Wie dieser Tabelle zu entnehmen ist, ist die TUNA der Standardtherapie hinsichtlich aller oben genannten Komplikationshäufigkeiten deutlich überlegen!

Formulierungen, wie „ es fanden sich kaum Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf Harnwegsinfektion und Inkontinenz“ [5] sind wenig zielführend für wissenschaftliche Vergleiche, zumal dies am Beispiel der obigen Inkontinenzhäufigkeit einen erheblichen Unterschied bedeutet. Auf die teilweise wertende Wortwahl wurde ebenfalls in einer Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft hingewiesen [3].

Neben der Komplikationsrate spielt es eine bedeutende Rolle für die Therapieentscheidung des Patienten, ob eine Komplikation als schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend einzustufen ist.

In dem vorliegenden Bericht ist zur Komplikations-Klassifizierung der Standard für Medikamente angewandt worden (ICH Clinical Safety Data Management. Diese kann explizit nur für Medikamente angewandt werden, wie es in den zugrunde liegenden Definitionen auch dargestellt ist). Da es sich hier

nicht um Medikamente handelt, sollte der international anerkannte, für Medical-Produkte anzuwendende, ISO-14155-1-Standard eingesetzt werden.

Laut ISO-Definition sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse solche, die zu einer permanenten Beeinträchtigung von Körperfunktionen führen. Demnach müssen Komplikationen, wie Inkontinenz, erektile Dysfunktion und Ejakulationsdysfunktion als schwerwiegende Komplikationen eingestuft werden. Dies kann, ebenso wie potentielle schwere Blutungen, Patienten davon abhalten, sich der Standardtherapie zu unterziehen.

Eine Reintervention bei dem hier betrachteten minimalinvasiven Verfahren ist nicht mit einer Komplikation gleichzusetzen. Nach einem weiteren Klassifikationssystem für chirurgische Komplikationen [6] wird von einem Therapieversager („failure to cure“) gesprochen, wenn der ursprüngliche Zweck der chirurgischen Maßnahme nicht erreicht wurde. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass es sich in solchen Fällen nicht um eine Komplikation handelt.

Unter diesen Gesichtspunkten einer differenzierten Klassifizierung von schwerwiegenden Komplikationen und Reintervention wird die im Vorbericht unzureichend dargestellte Vorteilhaftigkeit der TUNA im Vergleich zur Standardtherapie evident.

Beim Vergleich eines minimalinvasiven Verfahrens mit einer chirurgischen Prozedur ist auf die verfahrensspezifischen Besonderheiten einzugehen. Eine Vielzahl von minimalinvasiven Verfahren ist medizinischer Behandlungsstandard geworden, wenngleich der Akut- und Langzeiterfolg bei bestimmten Parametern durchaus geringer ausfällt als bei der Vergleichsmethode. Dies lässt sich anhand einiger Analogien aufzeigen. Begründet liegt dies in einer vorteilhafteren Nutzen-/Risiko-Relation. Beispielhaft aus einem anderen medizinischen Bereich seien PTCA vs. Bypass-Chirurgie genannt. Es wird akzeptiert, dass bei den minimalinvasiven Verfahren höhere Wiederholungsraten vorkommen können, weil geringere Risiken assoziiert sind [7].

Der Vorbericht ist daneben insofern fehlerhaft, als er das Kriterium der Lebensqualität, das nach §§ 18 Abs. 7, 39 Abs. 3 S. 1 VerfO vom IQWiG zu berücksichtigen ist, hinsichtlich der TUNA®-Therapie nicht richtig anwendet und insofern den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht nachvollziehbar bewertet hat. Dabei übersieht das IQWiG, dass bei der Beurteilung, ob eine Verbesserung der Lebensqualität vorliegt, letztlich auf die konkrete Versorgungsrealität der Patienten abzustellen ist (§ 18 Abs. 5 VerfO). Dann aber muss auch die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Zahl der unerwünschten Ergebnisse eine Rolle spielen, die ja unmittelbar auf die Lebensqualität der Patienten einwirken. Allein auf eine wie auch immer geartete Endzielpunktdefinition "Lebensqualität" der Studien abzustellen ist zudem deswegen nicht zulässig, weil § 18 Abs. 5 VerfO den Begriff der Lebensqualität als allgemein verständlich voraussetzt, ohne ihn näher zu definieren.

Fazit

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (vgl. zuletzt Urteil vom 31.05.2006, AZ: B 6 KA 13/05 R) kommt dem IQWiG/GBA bei der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse jedoch keinerlei Beurteilungsspielraum zu. Das IQWiG/der GBA sind vielmehr gehalten, "die maßgeblichen Auffassungen in der medizinischen Wissenschaft ... vollständig zu ermitteln und die relevanten Studien auszuwerten". Soweit im Ausland verfügbare Evidenz nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen wird, müssen die Gründe, aus denen von einer Einbeziehung abgesehen wurde, nachvollziehbar dargelegt werden. Das IQWiG/der GBA hat demgegenüber nicht die Befugnis, den anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, so wie sich dieser außerhalb seiner selbst etabliert hat, durch einen eigenen Bewertungsprozess umzuinterpretieren. Es muss vielmehr eine objektive und neutrale Feststellung dieses Erkenntnisstandes nach den allgemeingültigen Kriterien der evidenzbasierten Medizin erfolgen. Dies ist vorliegend nicht geschehen.

Zusammenfassend sehen wir eine medizinische Notwendigkeit für das etablierte minimalinvasive Alternativverfahren TUNA zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms unter Berücksichtigung von Patientenselektion und -präferenzen.

Die praktische Wertigkeit der TUNA verdeutlicht folgender veröffentlichte Erfahrungsbericht: „40 % der (mit TUNA behandelten) Männer hatten eine Risikokonstellation im Hinblick auf eine konventionelle Operation, wie Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb des vergangenen Jahres, schwere koronare Herzkrankheit, schlecht eingestellter Diabetes mellitus sowie stattgehabte Hüft- oder Lendenwirbelsäulenoperation mit resultierenden OP-Lagerungsproblemen. Sexuelle Nebenwirkungen vermeiden wollten 36 % der Männer oder ihre Partnerinnen. 27 % der Männer hatten eine tiefsitzende Abneigung gegen eine Krankenseinweisung und/oder eine Narkose... 65 von 80 Patienten (81 %) gaben an, dass sie sich, stünden sie nochmals vor der Entscheidung wie vor 2 Jahren, wieder für die TUNA entscheiden würden. Dieser Zufriedenheitswert liegt in einem ähnlichen Bereich wie für die Standardoperation TURP.“ [8]

Die TUNA wird als sinnvolle Behandlungsoption für folgende Patientengruppen beschrieben [9]

- BPH Patienten, die nicht auf Medikamente hinreichend reagieren
- BPH Patienten, die nicht lebenslang Medikamente einnehmen möchten
- BPH Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist
- BPH Patienten, die einen TURP-Eingriff aufgrund der zu erwartenden Komplikationen ablehnen.

Die TUNA ist im Vergleich zur Standardtherapie mit weniger unerwünschten Ereignissen und geringeren Kosten verbunden. Die Beurteilung einer Therapie im Vergleich zu einer anderen anhand

einer vergleichbaren oder überlegenen Symptomverbesserung als alleiniges Kriterium, sollte im Hinblick auf eine gleichwichtige Risikoabwägung überdacht werden. Ein potenzieller Patientenschaden durch nachgewiesene höhere Komplikationen kann eine vermutlich geringfügig höhere Symptomverbesserung nicht wettmachen.

Wir bitten um eine erneute Prüfung der genannten Sachverhalte sowie um eine Stellungnahme zu den dargelegten Argumenten.

Literatur:

- [1] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_tuna-tmtu.pdf [Link führt zu Bericht in französischer Sprache. Der Bericht ist auch in Englisch erhältlich]; Dr. Jean-Dominique Doublet, Dr. Denis Jean David, Christine Devaud, Renee Cardoso, Felix Muller, Dr. Sun Hae Lee-Robin
- [2] <http://www.iqwig.de/nice-has-und-iqwig-wollen-kooperieren.385.html>
- [3] http://www.iqwig.de/download/N04-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf (Kapitel 4.2.7)
- [4] http://www.iqwig.de/download/N04-01_Vorbericht_2_0_Nichtmedikamentoese_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_der_BPH.pdf (S 360-361)
- [5] http://www.iqwig.de/download/N04-01_Vorbericht_2_0_Nichtmedikamentoese_lokale_Verfahren_zur_Behandlung_der_BPH.pdf (S. 359)
- [6] Dindo et al: Classification of Surgical Complications; Annals of Surgery, Vol 240, Number 2, August 2004, 205-213
- [7] Mercado et al: One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: A metaanalysis of individual patient data from randomized clinical trials; The J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, August 2005, 512-519
- [8] Günther H. Jacobi (ed), Praxis der Männergesundheit; Georg Thieme Verlag 2003, 270-278
- [9] Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2004 Jul;94(1):83-8

3.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

3.3.1 Prof. Dr. Rainer Kuntz

Adresse:

Auguste-Viktoria-Klinikum
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht
nicht-medikamentöse lokale Verfahren zur benignen Prostatahyperplasie
Auftragsnummer-N04-01

Dieser Kommentar zum oben genannten Report bezieht sich allein auf das Kapitel 5.7.3.4. HoLEP versus Standardbehandlung.

Das Patientengut der zu diesem Thema ausgewerteten 7 RCT's war logischerweise heterogen, da in den verschiedenen RCT's ein unterschiedliches Patientengut behandelt und verglichen wurde. Die Studien von Kuntz 2004 B, Briganti 2006, Gubda 2006 und Wilson 2006 bezogen sich auf kleine Prostatadrüsen < 100 g Gewicht. Als Alternativverfahren kommt hier lediglich die klassische TUR-P in Frage, weil durch die TUR-P nur kleine bis mittelgroße Drüsen behandelt werden können. Es ist bekannt, dass bei Drüsen > 100 g die Komplikationsrate der TUR-P signifikant ansteigt.

Die anderen Studien, nämlich Kuntz 2004 A, Naspro 2006, Salonia 2006, hatten als Patientenzielgruppe Patienten mit Prostatatae > 100 g, für die eine TUR-P nicht mehr in Frage kommt, und die stattdessen durch eine offene Adenomektomie (Schnittoperation) behandelt werden. Hier betrug das Mindestgewicht 100 g, teilweise wurden Patienten mit Drüsen über 250 g behandelt. Die Heterogenität des Patientengutes stellt also nicht eine formale Schwäche der Studien dar, sondern belegt nur die Tatsache, dass die HoLEP für Prostatadrüsen jeglicher Größe anwendbar ist. Dies steht im Gegensatz zur TUR-P, die nur bei kleinen und mittelgroßen Drüsen angewendet werden kann, ebenso wie im Gegensatz zur offenen Adenomenukleation, die nur bei großen Drüsen angewendet werden kann.

Bei der patientenorientierten Auswertung der Behandlungsergebnisse zeigt sich – wie im Bericht korrekt vermerkt – daß sich bezüglich der irritativen und obstruktiven Symptomatik sowie der Lebensqualität der Patienten kein Beleg eines Vorteils zu Gunsten eines der Verfahren (HoLEP, TUR-P, offene Adenomenukleation) ergab. Allerdings zeigt sich ein signifikant geringerer Blutverlust und eine signifikant geringere Transfusionsrate bei der HoLEP im Vergleich zur offenen Adenomenukleation und in einigen Studien auch zur TUR-P. Darüber hinaus ist in allen HoLEP-Studien die durchschnittliche Katheterisierungszeit und die durchschnittliche Krankenhausdauer signifikant geringer, sowohl im Vergleich zur TUR-P, vor allem aber im Vergleich zu der offenen Operation. Dies sind durchaus sehr relevante Vorteile für den Patienten, da das Kathetrtragen mit Schmerzen verbunden ist und Patienten (übrigens ebenso wie Krankenkassen) an einem kurzen Krankenhausaufenthalt interessiert sind. Auf die medizinischen Risiken von Bluttransfusionen braucht nicht näher eingegangen zu werden.

Allein schon die Tatsache, dass ein Eingriff durch die Harnröhre und nicht durch einen Bauchschnitt erfolgen kann, stellt einen objektiven Gewinn für den Patienten dar, der sich in geringeren Schmerzen, kürzerer Katheterzeit und kürzerer Krankenhausdauer widerspiegelt.

Die logische Schlussfolgerung aus den RCT's wäre also bezüglich der Vorteile für die Patienten folgendermaßen zu ziehen: Da die HoLEP im Vergleich zur TUR-P und offenen Adenomenukleation mindestens eine ebenbürtige, in manchen Studien sogar bessere Beeinflussung der irritativen und obstruktiven Symptomatik aufweist, dagegen die Blutungsrate, die Transfusionsrate, die Katheterisierungszeit und der Krankenhausaufenthalt jedoch signifikant geringer sind, sollte bei gleicher Wirksamkeit das Verfahren mit signifikant geringer perioperativer Morbidität vorgezogen werden, also die HoLEP. Bei dem Vergleich zur offenen Operation kommen noch die oben genannte Vorteile des fehlenden Bauchschnittes hinzu.

Als Nebenbemerkung sei erlaubt, dass dies von den Patienten auch genau so gesehen wird. Die Patienten möchten das Verfahren, welches bei gleicher Wirksamkeit die geringsten Nebenwirkungen und die kürzeste Krankenhausaufenthaltsdauer bietet. Deshalb ziehen die Patienten die HoLEP der TUR-P und offenen Adenomektomie vor, bei uns mittlerweile mehr als 2400.

Als Anlage (Volltexte der in der Stellungnahme angegebenen Zitate) senden wir die beiden kürzlich erschienenen Veröffentlichungen im European Urology.

Anlage 1 in Papierform (gescannt),

Anlage 2 ist bisher erst elektronisch publiziert (Deckblatt wird gescannt).

Auch die WHO konstatiert

„HoLEP has the same or even better results than the traditional surgery, with low morbidity, regardless of the prostate size and it is being promoted as the new gold standard for treatment of BPO.“ (WHO)

Das britische Institut "National Institute for Clinical Excellence ("NICE") stellt fest:

"2.3.2. The Specialist Advisors considered holmium laser prostatectomy to be established practice and preferable in many cases to TUR-P, requiring a shorter stay in hospital." (NICE)

4 Dokumentation der wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

Teilnehmerliste

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht N04-01:

„Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“

**am 11.12.2007 im IQWiG
11:00–14:25 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

Teilnehmerliste:

Name	Organisationen, Unternehmen
Dr. Richard Berges	Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen
Katharina Biester	IQWiG
Barbara Buchberger	Universität Duisburg-Essen
Rebecca Deppisch	Universität Duisburg-Essen
Christoph Filla	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Wolfgang Frisch	Medtronic GmbH
Dr. Robert Großelfinger	IQWiG
Prof. Dr. Klaus Höfner	Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen
Prof. Dr. Rainer Kuntz	Privat
PD Dr. Stefan Lange	IQWiG
Prof. Dr. Rolf Muschter	Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen
Dr. Volker Rohde	Bad Schwartau (HELIOS Klinik)

Name	Organisationen, Unternehmen
Prof. Dr. Peter T. Sawicki	IQWiG
Dr. Petra Schnell-Inderst	Universität Duisburg-Essen
Dr. Kai Schorn	DKG
Dr. Guido Skipka	IQWiG
Dr. Claudia Simon	DKG
Stefan Welter	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Stefan Zenk	Medtronic GmbH

Tagesordnung

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht N04-01:

„Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“

**am 11.12.2007 im IQWiG
11:00–14:25 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

- TOP 1** Begrüßung
- TOP 2** Definition eines Zusatznutzens
- TOP 3** Unerwünschte Ereignisse
- TOP 4** Definition von Hochrisikopatienten
- TOP 6** Verschiedenes

Protokoll

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht N04-01:

„Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“

**am 11.12.2007 im IQWiG
11:00 – 14:25 Uhr**

Tagesordnungspunkt 1:

Begrüßung

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Liebe Kollegen! Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich begrüßen. Wir wollen heute die Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 N04-01 „Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie“ durchführen. Dafür haben wir zwei Stunden Zeit vorgesehen.

Vorweg möchte ich ein paar Informationen zum Ablauf geben. Weil zumindest fast alle schon einmal bei uns waren, wissen Sie, dass die Erörterung aufgezeichnet wird. Sie sehen die Vorrichtung auf dem Tisch: Wir machen sowohl eine stenografische als auch eine elektronische Protokollierung. Daraus wird hinterher ein Wortprotokoll erstellt, das auf unserer Website publiziert werden wird. Wenn jemand nicht damit einverstanden ist, kann er an dieser Erörterung nicht teilnehmen. Eigene elektronische Aufzeichnungen sind aufgrund der Regularien des Instituts nicht zugelassen; die Mitschrift ist natürlich möglich.

Zum Ablauf: Entweder sind wir bis 12:30 Uhr fertig, oder wir können durchaus noch eine Stunde anhängen. Dann würden wir aber um 12:30 Uhr eine Pause machen und uns mit ein paar Sandwiches und Obst stärken.

Für uns ist wichtig, dass alle unklaren, strittigen und dissidenten Aspekte behandelt werden, jeder die Chance hat, alles nachzufragen, und dass wir vor allen Dingen die Möglichkeit haben, mit Ihnen genau zu erörtern, was uns unklar geblieben ist, damit es nicht zu Missverständnissen zwischen denjenigen, die den Bericht letztlich fertig bearbeiten, und den stellungnehmenden Kommentatoren kommt.

Aus diesem Grund ist es auch besonders wichtig, dass Sie bitte nicht vergessen, jedes Mal, wenn Sie das Wort ergreifen oder es erteilt bekommen, ganz kurz Ihren Nachnamen zu sagen, damit man den entsprechenden Beitrag bei mehreren Wortmeldungen eindeutig zuordnen kann. Darum möchte ich Sie sehr bitten.

Gibt es Fragen zum Ablauf? – Dann ist alles klar, und wir können anfangen. Wir haben eine Tagesordnung erstellt, die Ihnen verteilt worden ist. Sie umfasst insgesamt drei Hauptpunkte sowie einen Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“.

Tagesordnungspunkt 2:

Definition des Zusatznutzens

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dieser Tagesordnungspunkt ist für uns einer der wichtigsten Punkte. Frau Biester, sagen Sie bitte, welche Aspekte wir gerne geklärt haben möchten.

Katharina Biester (IQWiG): Dieser Tagesordnungspunkt beruht auf der Diskussion der Erörterung vom 3. Juli 2007, bei der noch einmal dargelegt wurde, was die Definition eines Zusatznutzens ist, dass nämlich eine Kombination einer höchsten irrelevanten Unterlegenheit des Alternativverfahrens bezüglich der Symptomatik plus nachgewiesene Vorteile bei den unerwünschten Ereignissen vorliegen müssen.

Weitergehend hatten wir dann besprochen, dass man für den Gruppenunterschied der Verfahren eine Irrelevanzgrenze festlegen muss. Da hierzu bisher keine Literatur identifiziert werden konnte oder vorliegt, hat das IQWiG einen Vorschlag dazu gemacht, wie man sich einer solchen Grenze annähern könnte.

Zur Definition des Zusatznutzens und zur Irrelevanzgrenze, die vom IQWiG vorgeschlagen wurde, ist Stellung genommen worden. Darüber würden wir gerne mit Ihnen noch einmal diskutieren und vielleicht auch über die Frage, wie man sich aus Ihrer Sicht einer solchen Irrelevanzgrenze für einen Gruppenunterschied annähern könnte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön, Frau Biester. Gibt es dazu Wortmeldungen? Das war ja ein wichtiger Punkt der Stellungnahmen. – Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Ich habe eine Frage zur Eingangshypothese für die Irrelevanzgrenze bzw. dazu, wie Sie Ihren Zusatznutzen definiert haben. Sie gehen davon aus, dass Sie nur einen Zusatznutzen definieren können, wenn Sie den höchsten irrelevanten Gruppenunterschied haben und dann beispielsweise bei Nebenwirkungsraten einen Vorteil sehen. Das ist Ihre Hypothese, die ich gerne noch einmal an einem Beispiel diskutieren würde. Nehmen wir an, wir hätten einen Schmerzpatienten, dem wir mit einer sehr risikoreichen Operation 100 % der Schmerzen nehmen könnten und der im Vergleich dazu alternativ eine medikamentöse Therapie bekommen könnte, die sehr risikoarm ist, bei der er aber nur 70 % seiner Schmerzen verlieren würde.

Das macht deutlich, dass die Hypothese, die Sie einstellen, nicht so eindimensional gesehen werden kann, sondern dass der Nutzen für den Patienten immer ein individueller Abwägungsprozess ist. Sie würden mir zustimmen, dass bei der Wahl zwischen diesen beiden Verfahren

– also ob der Patient die hoch risikoreiche Operation eingeht oder sagt, ich bleibe lieber bei den Medikamenten, weil ich mit 70 % Schmerzminderung gut leben kann; der andere kann das nicht – die Patientenpräferenz bei der Definition dieses Nutzens eine große Rolle spielt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Schorn, könnten Sie das bitte noch etwas ausführen? In Ihrem Beitrag sehe ich zwei Aspekte; vielleicht können Sie ihn auf einen begrenzen: zum einen die Abwägung zwischen Schaden und Nutzen, quasi den Nettonutzen, die Abwägung oder wie auch immer, und zum anderen die Frage, was ein irrelevanter Unterschied ist. Wo wäre bei Ihrem Schmerzpatienten eine Schmerzreduktion wodurch auch immer erreicht, die für diesen Patienten nicht mehr relevant wäre? Könnten Sie noch einmal spezifizieren, was Sie genau meinen?

Dr. Kai Schorn (DKG): Das kann durchaus ein relevanter – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, es geht um die Irrelevanz, nicht um die Relevanz.

Dr. Kai Schorn (DKG): Das Beispiel soll verdeutlichen, dass im Vergleich der Risiken, die ich bei einer Methode eingehe, ein Patient durchaus bereit sein kann, eine nachgewiesen geringere Effektivität – als Hypothese, unabhängig von der BPH – in Kauf zu nehmen. Das ist immer ein Abwägungsprozess zwischen Risiken und Nutzen. Man kann nicht per se sagen: Um einen Zusatznutzen zu definieren, brauche ich als Eingangsbedingung einen irrelevanten Unterschied bei der Effektivität.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Direkt dazu Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Schorn, im Prinzip kann ich das nachvollziehen. Es gibt sogar außerhalb der Schmerzen Beispiele, etwa bei der Herzinsuffizienztherapie, bei denen man sagt: Ich kann durch eine medikamentöse Therapie gegebenenfalls Lebensqualität günstig beeinflussen und nehme eventuell sogar einen Nachteil bei der Mortalität in Kauf. Dazu gibt es Studien.

Nichtsdestotrotz mussten diese Studien zunächst einmal definieren, was man tatsächlich bereit war, an Nachteilen in Kauf zu nehmen. Das ist so in der Einzelstudie, und das werden Sie auch im Zulassungsprozess haben. Wenn Sie beispielsweise Arzneimittel auf dieser Basis zulassen wollen, kommen Sie nicht umhin, zu sagen: Ich habe in einem bestimmten Bereich einen Vorteil und dafür in einem anderen Bereich gegebenenfalls einen Nachteil. Ich muss definieren.

Sie können nicht einfach sagen: Wir gucken erst einmal, was rauskommt. – Das ist ein bisschen so wie mit dem α und dem β beim Signifikanzniveau, bei dem Sie auch nicht sagen können: Ich gucke erst einmal, wie der p-Wert so ist, und wenn er einigermäßen klein ist, sage ich: Ja, das ist prima. Das muss ich vorher festlegen, damit ich ein Entscheidungskriterium

habe, an dem ich es festmachen kann; sonst wird es beliebig. Das ist die gleiche Situation wie bei Ihrem Beispiel. Das heißt, Sie müssen sagen: Was nehme ich an Schmerzreduktion maximal noch gegebenenfalls in Kauf?

Nehmen wir Ihr Beispiel: Von mir aus betrachtet man 30 % noch als irrelevant für den Gewinn, eben nicht ein so großes Risiko einzugehen. Die gleiche Situation haben wir hier. Sie können nicht einfach sagen: Ich gucke erst einmal, was so passiert, und dann mache ich einen Abwägungsprozess. – Dann haben Sie keinen Maßstab mehr. Das kennzeichnet eben die Situation von Studien und die Herangehensweise, wie Studien bewertet und in der Statistik ausgewertet werden, seit ungefähr knapp 100 Jahren durch die Einführung von statistischen Tests. Da bleibt eigentlich nicht viel übrig. Dem können wir uns nicht entziehen. Genau das war der Punkt: Was ist man noch maximal bereit, an schwächerer Wirksamkeit zu tolerieren?

Gehen wir wieder auf den IPSS. Ich denke, darüber kann man diskutieren. Man kann sagen: Zwei Punkte, fünf Punkte, zehn Punkte, 20 Punkte usw. All das wird aber Konsequenzen haben, nur muss man es eben tun. Man kann nicht einfach sagen: Das wissen wir auch nicht so genau. – Es ist halt bisher nicht gemacht worden. Das war der erste Aufschlag. Heute wäre eine Gelegenheit zu gucken, das ist irgendwie blöd so.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich will nur verhindern, dass wir über Dinge reden, die Sie momentan gar nicht diskutieren; das müssen wir ein bisschen strukturieren: Ist das die Frage? Ich habe Frau Biester so verstanden, dass es um die Irrelevanzgrenze und nicht um die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden geht. Darüber können wir auch noch diskutieren, nur können wir beides nicht vermischen, sonst kommen wir durcheinander. Erst einmal geht es um die Irrelevanzgrenze. Was ist ein Effekt, der irrelevant ist? Wie viel Wasser ist für mich nicht mehr von Bedeutung, wenn ich Durst habe? Wenn ich Durst habe, kann es sein, dass ein Tropfen für meinen Durst irrelevant ist. Es geht also um die Irrelevanzgrenze. Habe ich Sie so richtig verstanden, Frau Biester?

Katharina Biester (IQWiG): Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann trennen wir die Diskussion zur Nutzen-Schaden-Abwägung erst einmal – sie ist ganz wichtig; das müssen wir machen – und reden zuerst über die Irrelevanzgrenze, die Sie wissen wollten, und kommen danach zur Nutzen-Schaden-Abwägung. Herr Höfner, haben Sie sich zur Irrelevanzgrenze gemeldet?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich möchte zunächst aus Sicht der klinischen Evidenz sagen, dass das Problem aus unserer Sicht nicht statistisch zu lösen ist. Dazu hat bereits der erste Bericht Stellung genommen; das hatten wir in der letzten Anhörung schon mal diskutiert. Es gibt auch in Tabellen immer wieder die Formulierung: Vorteil ist belegt, Vorteil ist prozedural bedingt immanent. Ich zitiere den Bericht: Hinweise auf einen Vorteil, keinen Beleg für einen Unterschied, keinen Beleg für einen Gruppenunterschied, Hinweis auf einen Vorteil des Standards – das ist das, was wir hier dis-

kutieren. Das heißt, in diesen Berichten werden bereits Formulierungen getroffen, die besagen: Es gibt Vorteile, es gibt eine Vergleichbarkeit – wobei Sie das immer wieder ablehnen; aber es wird in den Tabellen bereits dargelegt, wie die Datenlage ist.

Ich komme auf das Vorgehen A und B, das Sie im zweiten Bericht eingeführt haben. Wir fanden es ganz gut, dass man unterscheidet und im Sinne der Effizienz Standard versus Alternativen vergleicht und zunächst die Frage betrachtet, ob es eine Vergleichbarkeit gibt oder ob das eine besser oder schlechter als das andere ist; das sage ich mit meinen im statistischen Sinne vielleicht infantilen Worten. Die zweite Frage lautet: Wenn sie vergleichbar bzw. nur irrelevant unterschiedlich sind, kommt es darauf an, ob wir einen Vorteil im Sinne des besseren Nebenwirkungsprofils, im Sinne eines vergleichbaren Nutzens, haben. Das ist eine ganz klar zu unterscheidende Vorgehensweise.

Wenn man die erste Frage so beantwortet wie bereits der erste Bericht, dass es nämlich – unabhängig von der Definition der Irrelevanzgrenzen – im Wesentlichen keinen Unterschied gibt, halten wir die Vorgehensweise B, also die Relationen zwischen Effizienz und Nebenwirkungen, in der Tat für die entscheidende Frage. Das ist der zweite Punkt, den wir diskutieren. Aus unserer Sicht ist die Definition des Zusatznutzens eher über die Vorgehensweise zwei zu definieren und nicht über die erste Frage.

Die statistische Diskussion über die Frage, ob es nun eine Relevanz oder Irrelevanz beim Unterschied gibt, die Sie sicherlich führen können, ist dabei – denke ich – nicht entscheidend. Denn wenn Sie sich zum Beispiel die Tabelle 158 anschauen und interpretieren – dort gibt es klare Aussagen zur Symptomatik, zur Lebensqualität, zur Krankenhausverweildauer und zur Katheterisierungsdauer – und das als Daten für die Effizienz oder den Nutzen dieser Verfahren definieren, sind die Aussagen klar definiert. Sie sagen selbst – das will ich nicht ausführen; Sie kennen Ihrer eigenen Tabellen –: Hier gibt es nahezu eine Vergleichbarkeit oder kaum relevante Unterschiede zwischen dem Standard und den Alternativen. Damit ist Frage A beantwortet, und wir sind automatisch bei Frage B. Ich denke, das ist die Kernfrage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir bleiben noch eine Sekunde bei Frage A, bis sich alle zur Irrelevanz geäußert haben; dann wechseln wir zur Frage nach der Abwägung. Sie haben wahrscheinlich recht, dass sie die relevantere ist. Um nicht durcheinander zu kommen, kommen wir gleich dazu. – Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es ist natürlich schon legitim, nach einem Zusatznutzen zu fragen. Herr Lange ist schon in die Frage eingestiegen, dass man im Grunde genommen erst einmal den Nutzen definieren muss. Hier gibt es klare Definitionen. Letztlich gibt es auch zugelassene Verfahren als Alternativen, die einen deutlich geringeren Nutzen erbringen als operative Verfahren, nämlich medikamentöse Therapien. Man braucht sich nicht viel Literatur anzugucken, um diese deutlichen Unterschiede zu sehen. Das heißt, wir haben hier Verfahren, die sich ganz weit abheben, aber trotzdem als nützlich anerkannt werden.

Die Irrelevanz im Nutzenunterschied ist natürlich eine wichtige Frage. Aber im Grunde genommen lautet für einen Patienten die primäre Frage nicht, wie groß der Unterschied zwischen A und B ist, sondern: Erreiche ich eine Wirkung, die für mich persönlich ausreichend ist? – Ich darf etwas Laienhaftes tun und Schulnoten einführen: Mit einem „Sehr gut“ hat man natürlich eine bessere Note als mit einem „Ausreichend“, aber mit beiden Noten bleibt man nicht sitzen, und mit allem, was dazwischen ist, auch nicht. Das heißt, der Lehrer ist mit allen Leistungen, die besser als ausreichend sind, einverstanden.

Ich denke, im täglichen Leben muss man eine Therapie zu einer Erkrankung ähnlich bewerten. Dass man nur an irgendeinem Punkt eine Wirksamkeit definiert und damit zufrieden ist, dass sie in den sehr guten, guten oder befriedigenden Bereich rutscht, ist eine zweite Frage, die mit den anderen Dingen – jetzt kommen wir automatisch zum zweiten Teil – zu vergleichen oder gegen sie abzuwägen ist.

Im Grunde genommen haben wir das nicht nur bei Arzneimitteln, sondern überall im Leben. Es gibt 24.000 verschiedene Automodelle. Wofür gibt es die, wenn jeder das schnellste Auto haben will und sagt: Alles, was langsamer ist oder, wie auch immer definiert, nicht genauso schnell fährt, reicht mir nicht? – Das können Sie endlos fortsetzen; das will ich gar nicht tun, sondern nur ein anschauliches Beispiel geben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Autos werden im Gesundheitswesen sehr häufig als Beispiel verwendet.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Mit Recht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Lange, ich verstehe nach wie vor nicht, warum wir diesen Spagat zwischen den Grenzen, den von Ihnen errechneten Grenzen über diese Standardabweichungen machen. Warum sind Sie diesen Weg gegangen? Das ist für mich nicht nachvollziehbar, denn wir haben die Arbeit von Barry, die das an einem suffizient großen Patientenpool recht gut untersucht hat. Sie berücksichtigt auch noch – das hat Herr Barry ausdrücklich geschrieben –, dass die Irrelevanzgrenzen, die aus dieser Arbeit abgeleitet wurden, ganz eindeutig vom Ausgangs-IPSS abhängig sind. Warum verlassen Sie eine vorhandene Evidenz und konstruieren selbst eine? Das ist mir nicht klar.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Direkt dazu Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ich kann versuchen, das zu erläutern. Dazu würde ich gern etwas aufmalen, um einfach klarzumachen, was für uns der Punkt ist. Fangen wir vielleicht mit der zweiten Frage an. Barry hat gefragt, was für einen Patienten an Veränderungen indi-

viduell noch spürbar ist. Er hat einen IPSS von meinetwegen 22 und geht auf zum Beispiel 20 runter. Das ist nach Barry für den Patienten nicht erfahrbare und nicht erfassbar. Wenn er aber auf zwölf runtergeht, sich also um zehn verbessert, dann ist das für den Patienten spürbar. Das gilt für den einzelnen Patienten.

Davon müssen wir die Situation abgrenzen, was es bedeutet, wenn man mit einer Therapie A 100 Patienten behandelt, mit einer Therapie B auch 100 Patienten behandelt und einen Mittelwert für eine Symptomreduktion bekommt. Was ist denn noch irrelevant bei dieser Differenz der mittleren Symptomreduktion für die jeweils 100 Patienten? Das ist eine ganz andere Frage. Ich kann Ihnen auch gleich zeigen, warum. Das hat nur bedingt mit der individuellen Spürbarkeit zu tun.

Ich will versuchen, das aufzumalen. Nehmen wir die Barry-Definition – er sagt: Für den Patienten ist eine Veränderung – ich nenne es einmal Delta (Δ) – von $\Delta = 3$ Scorepunkten spürbar. Therapie A, die Standardtherapie, vermindert das Ganze im Mittel um 15 Punkte. Nehmen wir eine symmetrische Verteilung an – das passt ganz gut als Differenz –, dann haben wir hier 15 Scorepunkte. Wir wissen aus den Studien, dass wir für diese Veränderung etwa eine Standardabweichung von acht Punkten haben. Mit dieser Information und der mittleren Symptomreduktion von 15 Punkten können wir einen Bereich markieren, der vielleicht ungefähr hier liegt, in dem die Patienten eine Veränderung von weniger als drei Punkten haben. Nehmen wir einmal an, das seien 10 %: Diese Patienten spüren die Veränderung nicht mehr. Das könnte man auch als ein Therapieversagen interpretieren.

Jetzt nehmen wir das neue Verfahren B, bei dem wir nicht eine mittlere Symptomreduktion von 15 Punkten, sondern von zwölf Punkten haben, also genau diese drei Punkte Abstand. Was passiert? Diese Kurve wird ein bisschen nach hier verschoben. Der Anteil der Patienten, die unterhalb von drei oder bei drei Punkten liegen, wird größer. Er liegt nun nicht bei 10 %, sondern bei 20 %. Wenn ich das als Therapieversager definiere, verdoppele ich die Rate der Therapieversager. Das heißt, es gibt eigentlich einen Unterschied von drei Scorepunkten im Mittel zwischen den Gruppen, man hat aber eine Verdopplung der Therapieversager.

Das muss man sich klarmachen. Sie haben eine Differenz von zehn Prozentpunkten; das kommt beim IPSS ziemlich genau hin. Wenn Sie das umrechnen – Sie kennen das herrliche Maß NNT, also Number needed to treat –, entspricht das einer NNT von zehn. Für so einen riesigen Unterschied bei den Therapieeffekten würden Sie in anderen Bereichen einen Nobelpreis kriegen. Im Mittel haben wir zwar nur diesen Unterschied von drei Scorepunkten, von denen Barry sagt, das ist für den individuellen Patienten nicht mehr erfassbar; aber als Gruppenunterschied kann das unter Umständen sehr viel sein. Deswegen muss man das differenzieren. Das ist der eine Punkt.

Nun komme ich zum zweiten Punkt. Sie sagen, nach Barry sei das abhängig vom Ausgangswert. Das ist völlig richtig: Je höher der Ausgangswert ist, desto höher ist auch die Veränderung, die man erfährt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Je höher der Ausgangswert ist, desto größer muss die Veränderung sein, damit der Patient sie bemerkt.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): D'accord. – Für uns stellt sich die Frage: Wo landen wir denn? Wir landen schon mit dem Standardverfahren in einem Bereich, der bei 10 Scorepunkten liegt. Jetzt müssen wir uns eigentlich angucken, ob die Unterschiede hier noch irrelevant sind. Barry sagt: Da sind wir nicht bei sechs, sondern bei zwei Punkten. Das heißt, wir müssen uns für den Vergleich zwischen den minimal invasiven und den Standardverfahren eigentlich diesen Bereich angucken.

Langer Rede kurzer Sinn: Wenn man über irrelevante Unterschiede zwischen Gruppen spricht, sollte man bedenken, nicht das individuelle Responsekriterium – so nenne ich das jetzt mal – heranzuziehen, sondern zu überlegen, was das zum Beispiel beim Anteil von Therapieerfolgen und Therapieversagern zwischen den Gruppen bedeutet. Man kann darüber sprechen, wenn Sie sagen: Einen NNT von zehn finden wir uninteressant; für uns wird erst ein NNT von zwei, fünf oder sonst etwas interessant. – Das ist keine Frage, aber das muss man tun. Das muss man dann auch sagen, man muss es festschreiben und am besten vorher festlegen. Dann kann ich eine Studie so konzipieren und sagen: Das hat geklappt, oder das hat nicht geklappt. Ich hatte vorhin schon versucht auszuführen, dass man das eben vorher tun muss. Das ist eine Hypothese, die man formulieren muss. Dann kann man sie widerlegen – dann hat man gewonnen –, oder eben auch nicht; dann hat man Pech gehabt. Aber so funktioniert das nun mal. Wir haben uns seit 50 Jahren darauf geeinigt, das so zu tun. Deshalb sollte man das beibehalten; das ist sinnvoll.

Herr Muschter, bei der Frage zu den Medikamenten haben Sie völlig recht: Natürlich sind Medikamente – das wissen wir auch – weniger wirksam, sie sind zwar wirksam, jedoch weniger wirksam. Aber zum einen haben wir hier eine Situation, in der wir sagen: Das darf ohnehin nur gemacht werden, wenn Medikamente nicht mehr funktionieren; das ist der typische Einschluss in den Studien.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist nicht richtig; das hatten wir auch letztes Mal schon angemerkt. Die Indikation zum operativen Eingriff ist sehr weit gefasst.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Jetzt wird es spannend.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es gibt nur einen Subset von Patienten, die einer absoluten Operationsindikation unterliegen; das wird in weltweiten Leitlinien einheitlich bewertet: Das sind die Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, mit rezidivierender Makrohämaturie, mit rezidivierenden Harnverhaltungen, mit Blasensteinen und Stauungen des oberen Harntrakts, wenn man auch vielleicht berücksichtigen muss, dass diese Patienten heute zu einer absoluten Rarität geworden sind, weil Ultraschall überall in Deutschland verfügbar ist. Das findet man nur noch selten. Die anderen

Patienten, die einer absoluten Operationsindikation unterliegen, machen maximal 10 % aus. Für alle anderen ist in einem weit gefassten Bereich eine relative Operationsindikation zu sehen.

Die Praxis ist – dabei haben wir als Mediziner schon lange Bauchschmerzen –, dass trotzdem mit mehr oder weniger bescheidenem Erfolg jahrelang medikamentös therapiert wird und erst dann eine Operation angewandt wird, die vielleicht viel früher hätte gemacht werden können, um dem Patienten eine jahrelange Medikation mit einem viel größeren Effekt zu ersparen. Es ist natürlich schon sehr entscheidend, wie viele Nebenwirkungen eine solche operative Therapie hat.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Darf ich dazu kurz schnell etwas sagen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Kurz und schnell.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Erstens. Interessanterweise ist uns das bei der Auftragsvergabe im Gemeinsamen Bundesausschuss genau anders kolportiert worden. Genau die Situation, dass es einen Vergleich zwischen minimal invasiver und medikamentöser Therapie gebe, sei völlig absurd, so wurde uns damals gesagt. Jetzt kann man sagen: Da haben die auch keine Ahnung gehabt. – Das aber nur als Merkposten.

Zweitens. Wir haben solche Studien praktisch auch nicht gefunden. Die gibt es praktisch nicht, aber sie wäre natürlich extrem spannend nach dem, was Sie gerade gesagt haben. Wenn wir solche Studien hätten, die wiederum eine Nutzen-Schaden-Abwägung von langfristigem Erfolg von medikamentösen versus minimal invasiven Therapien ermöglichen würden, wären wir dem Ganzen wahrscheinlich noch viel näher als in diesem Vergleich zwischen minimal invasiver Therapie versus TURP. Jedenfalls ist das nur ein Baustein, durch den Sie dann vielleicht tatsächlich auch auf die Indikationsnische kommen. Nur, diese Studien haben wir nicht.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Darf ich ganz kurz darauf antworten, Herr Sawicki, weil das wichtig ist?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Auch das ist letztes Mal schon angesprochen worden: Einer der Parameter, die der Urologe benutzt, um einen Patienten sozusagen eher in eine Operationsschiene – ich sage es mal ganz banal – zu drängen, weil er weiß, dass dieser Patient damit langfristig besser fahren wird, als kurzfristig oder mittelfristig Medikamente zu nehmen und später operiert zu werden, ist das Maß der Obstruktion. Das hatten wir letztes Mal schon angeführt, wobei der Harnstrahl ein Surrogatparameter ist. Wenn Sie unsere Leitlinien betrachten, werden Sie dort auch finden, dass ein Patient beispielsweise mit einem maximalen Harnstrahl kleiner 10 ml pro Sekunde mittelfris-

tig oder kurzfristig eher einer operativen Therapie zugeführt werden sollte, als jahrzehntelang medikamentös therapiert zu werden.

Jetzt wird es noch spannender. Denn hierzu gibt es leider noch viel weniger Studien. Das ist reine klinische Erfahrung, weil der Urologe natürlich über Jahre sieht, wie sich eine Blase entwickelt, wenn er hineinguckt. Das Resultat sieht er jeden Tag bei Patienten, die eben jahrelang so therapiert worden sind. Dazu gibt es keine prospektive Untersuchung. Erst ganz langsam entwickeln sich dazu klinische und auch experimentelle Daten. Damit müssen wir leider leben.

Das heißt aber, wir müssen vielen Patienten, die von der Symptomatik her eigentlich möglicherweise vielleicht sogar gar keiner Therapie bedürfen – das nennen wir stumme Obstruktion – sogar eine operative Therapie empfehlen, damit sie langfristig gesund bleiben und nicht mit 75 Jahren mit einer völlig verlotterten Blase da stehen, sage ich einmal ganz platt. Da ist es natürlich sehr sinnvoll, auf Verfahren zurückzugreifen, die nicht oder möglichst wenig invasiv sind; das ist der Grund.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bis wir den Punkt abschließen, müssen wir auf die Irrelevanz zurückkommen. Wenn wir den Punkt abgeschlossen haben, können wir weitergehen. Ich möchte jetzt bitte nur Wortmeldungen zur Irrelevanz, bis wir diesen Punkt abgeschlossen haben.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Ich möchte auf Herrn Höfner zurückkommen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sagten Sie, dass die Frage A, wie Sie es nannten, also die Vergleichbarkeit der minimal invasiven Verfahren zum Standard, im Prinzip von uns belegt sei. Sie verweisen auf Tabelle 158 und auf unsere Formulierung. Es ist wichtig, ganz genau zwischen den Aussagen zu unterscheiden, dass es keinen Nachweis für einen Gruppenunterschied gibt – ich hoffe, dass wir uns an allen Stellen so ausgedrückt haben –, und dass es einen Nachweis dafür gibt, dass kein Unterschied vorliegt.

Sie sagten: Das kann man gar nicht statistisch angehen. – Das würde ich bezweifeln. All die entwickelten Irrelevanztests zielen genau darauf ab, das nachzuweisen. Aber es ist ganz klar: Wenn wir keine Signifikanz für einen Gruppenunterschied haben, kann man daraus keine Gleichwertigkeit ablesen. Das ist keine Spezialität unserer Sichtweise, sondern es ist – denke ich – international anerkannt, dass dieser Schluss nicht geht. Ich hoffe, dass wir die Formulierungen auch nicht fälschlich verwendet haben; sonst müssen wir sie korrigieren. Aber der Aussage, dass wir die Vergleichbarkeit gezeigt hätten, muss ich widersprechen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist ja genau der Punkt. Wir wiederholen uns; das ist bereits in der ersten Sitzung sehr ausführlich diskutiert worden. Ich will noch einmal auf Tabelle 158 kommen. Dort steht; das ist ein

Originalzitat: Vorteil ist belegt. Vorteil ist prozedural bedingt immanent. Hinweise auf einen Vorteil. – Es geht also nicht nur darum, dass Sie sagen, es gebe keinen Beleg für einen Unterschied, sondern die Tabelle geht weiter. Sie verwenden selbst die Definition von Vorteilen, obwohl auch hier keine Unterlegenheits- oder Überlegenheitsstudien geplant waren; das wissen Sie auch. Meines Wissens gibt es keine einzige Studie, die so geplant war. Wenn wir den statistisch akzeptablen Level so hoch ansetzen, wird es keine Aussage mehr geben. Das ist die Konsequenz, die wir haben. Aufgrund dieser Tatsache diskutieren wir dann über einen Irrelevanzbereich oder über einen Relevanzbereich, wie auch immer man das definiert.

Es ist alles richtig, was Sie gesagt haben, Herr Lange; das kann man sehr gut nachvollziehen. Nur, am Ende steht natürlich die Frage: Was fangen wir mit dieser Information an, wenn wir die Daten nicht haben? Wir sagen, dass uns diese Information, die hier dokumentiert ist, abgesehen von Ihrer sicherlich statistisch korrekten Aussage, in der klinischen Evidenz ausreicht. Wir reden davon in der klinischen Evidenz und bewegen uns sicherlich nicht auf dem exakten Level, wie Herr Skipka das gesagt hat, dass man so planen muss, damit man es wirklich statistisch exakt wissenschaftlich belegen kann.

Für uns ist klinisch klar: Wenn es keinen Beleg für einen Unterschied gibt – für elf von zwölf Verfahren ist das dokumentiert, abgesehen von drei Verfahren, bei denen die Datenlage definiert ungenau oder unzureichend ist –, ist es für uns eine ausreichende Information, dass es bei elf dieser zwölf alternativen Verfahren keinen Beleg für einen Unterschied gibt. Potenziell können wir damit dem Patienten sagen: Sie werden einen symptomatisch ähnlichen oder vergleichbaren – wie auch immer; wir können uns ja auf „ähnlich“ einigen – Benefit von diesem Verfahren haben. Das ist das, was wir klinisch tun.

Ich weiß nicht, ob ein Patient oder auch eine Gruppe von Experten, wie auch immer wir das definieren, mit dieser sicherlich subtilen Aussage, die statistisch völlig okay ist, etwas anfangen können und wir sagen: Nein, wir können diese Aussage nicht akzeptieren. – Weil diese Datenlage aufgrund der geplanten Studien – das will ich nicht ausführen; darüber ist lange diskutiert worden – die Aussage nicht möglich ist. Das können wir so nicht akzeptieren. Das ist die Datenlage – aus unserer Sicht. Ich denke, wir kommen hier zu keinem Konsens; das ist einfach das Problem. Ich denke, das haben wir schon in der letzten Sitzung ausführlich dargelegt. Für uns ist die zweite Fragestellung wesentlich interessanter – das will ich noch einmal sagen –, nämlich die Vorgehensweise B. Die Vorgehensweise A werden wir nicht weiter klären können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann werden wir die mal abschließen. – Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Sie sagen, der Unterschied ist nicht belegt. Die einfachste Vorgehensweise, einen Unterschied nicht zu belegen, ist es, zweimal einen Patienten zu beobachten. Da haben Sie keine Chance, irgendetwas zu sehen. Das müssen Sie bei solchen Aussagen bitte mit bedenken. Wir haben das Problem, dass diese Studien teilweise sehr klein sind. Deshalb ist die Chance, dass man einen Unterschied auch erkennen kann, wenn er denn

da ist, eben nicht besonders groß. Das ist immer das große Risiko, wenn man sich auf die Aussage zurückzieht, ein Unterschied sei nicht belegt und dann sagt, das sei vergleichbar.

Sie müssten bitte Ihren Patienten sagen – diese Voraussetzung muss man schaffen –: Es gibt ein bestimmtes Risiko, dass die Operation nicht klappt; das nennen wir jetzt mal Therapieversager. Wenn du die neue, schonendere Therapie nimmst, ist das Risiko, dass das nicht klappt, unter Umständen doppelt so hoch. – Das müssen Sie ihm dann aber auch so sagen. Eine Verdopplung ist nicht unbedingt irrelevant, würde ich sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber das sagen alle.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Okay. Aber es hieß, das Risiko sei vergleichbar. Das Risiko für das Versagen ist verdoppelt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist gar keine Frage. Ich darf eine Antwort geben. Herr Lange, Sie kommen mit Ihrer Darstellung in den Bereich der Responseanalysen, die es zuhauf gegeben hat – nicht im randomisierten Vergleich, aber in einzelnen Studien; die haben Sie ausgeschlossen. Es gibt sehr viele Arbeiten zu Responseanalysen und sehr viele Diskussionen, was ein Response nach Thermo-therapie oder dergleichen ist. Dazu gibt es eine Menge Papier. Es gab sehr viele Auseinandersetzungen über die Frage, was ein Responder ist – auch das war eine Festlegung ohne jede Evidenz – und Responseanalysen mit 50 % und mit 75 % symptomatischem Benefit, soundso vielen Qmax-Verbesserungen, dann Kombinationen aus verschiedenen Dingen. Nirgendwo war eine Evidenz dafür.

Es gab bestimmte Festlegungen auch im Vergleich mit diesen Standardverfahren. Diese Vergleiche sind auch retrospektiv gemacht worden. Das heißt, die Datenlage ist da. Das ist keine neue Information, Sie haben es nur statistisch anders dargestellt. Aber Responseanalysen hat es zuhauf gegeben. Auch da gibt es keine wesentlichen Unterschiede bzw. sind sie vergleichbar. Entschuldigen Sie meine Formulierung; ich muss das immer etwas einschränken, weil Sie das statistisch sehr genau definieren. Fakt ist: Das ist keine neue Information. Diese Dinge hat es gegeben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges zur Irrelevanz.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich stelle meinen Beitrag hinten an. Ich glaube, das führt sonst an dieser Stelle ein bisschen ab.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Ich habe noch eine Frage zur Irrelevanz bzw. zu Ihrer Terminologie. Unabhängig davon, dass draußen niemand mehr Ihren sprachlichen Ausdruck richtig versteht

– kein Hinweis für einen nicht irrelevanten Unterschied –, weil das statistische Terminologie ist, die schwierig nachzuvollziehen ist, ist mir bei manchen Geschichten nicht ganz klar, wie Sie zu dieser sprachlichen Terminologie kommen. Wenn man zum Beispiel die Metaanalysen nimmt, die Sie zum HoLEP-Verfahren durchgeführt haben, ist der Summenschätzer zumindest bei drei Zeitpunkten aufseiten des HoLEPs. HoLEP ist also besser als Standard. Auch da kommt diese negative Formulierung. Man würde eher denken, wenn man schon so formuliert: Es gibt keinen Hinweis auf einen relevanten Vorteil des Verfahrens.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Skipka.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Wenn wir einen Test auf höchstens irrelevante Unterlegenheit machen, schauen wir uns nicht an, wo der Schätzer, sondern wo in dem Fall die obere Konfidenzgrenze liegt. Sie ist leider größer als die Irrelevanzgrenze von 0,25. Es ist übrigens bei jedem Signifikanztest so, dass Sie nicht auf den Schätzer, sondern auf die Konfidenzgrenze schauen, ob man im Bereich der Nullhypothese liegt oder nicht. Von daher verstehe ich das Problem – ehrlich gesagt – nicht so ganz.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Schorn hat gesagt, es sei so komisch verklausuliert ausgedrückt. Ich glaube, das ist gar nicht so schwierig, Herr Schorn. Wenn Sie einen Test machen, wollen Sie üblicherweise einen Unterschied zeigen. Dann formulieren Sie die Hypothese, dass die Differenz zwischen den beiden Gruppen gleich null ist, mit dem Ziel, das ablehnen zu können, dass nämlich doch irgendein Unterschied da ist.

Das macht man so, wie es Herr Skipka gerade gesagt hat: Ich beobachte einen Unterschied zwischen den Gruppen, ermittle die Differenz von zwei Mittelwerten und konstruiere darum ein sogenanntes Konfidenzintervall, also einen 95-%-Bereich. Wenn dieser Bereich die Null ausschließt, sprechen wir typischerweise von statistischer Signifikanz. Das ist ziemlich simpel. Ich glaube, das ist auch allgemein seit 50 oder 70 Jahren so akzeptiert.

Bei einem Nichtunterlegenheitstest möchte man nicht demonstrieren, dass es einen Unterschied gibt, sondern dass es sogar einen etwas größeren Unterschied gibt oder dass ein Unterschied eine bestimmte Grenze nicht überschreitet. Das heißt, man verschiebt den Nullpunkt einfach nach links oder nach rechts; ansonsten ist das Vorgehen exakt gleich. Das Entscheidende ist, dass man sich vorher überlegen muss, was maximal tolerabel ist. Das ist ein bisschen so wie mit dem Signifikanzniveau, bei dem man seit 50 Jahren sagt: 5 % Irrtumsniveau finden wir akzeptabel. – Deswegen fragt auch kein Mensch mehr danach. Deshalb sagt man auch nicht: Ein p-Wert von 5,8 ist noch so schön klein, dass wir das auch noch als Signifikanz betrachten. – Nein, dann ist es eben vorbei. Das Gleiche gilt hier für den Irrelevanzbereich.

Vielleicht noch folgendes Problem: Sie nehmen die Studien mit HoLEP. Diese haben sehr breite Konfidenzintervalle, weil die Studienlage so heterogen ist. Sie haben mal was auf der

linken, mal was auf der rechten Seite. Wenn man eine so hohe Variabilität hat, bekommt man sehr breite Konfidenzintervalle. Das führt dazu, dass man leider keine besonders guten Aussagen treffen kann, Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Um das noch einmal klarzustellen; Sie brauchen mir die Konfidenzintervalle nicht zu erklären. Ich wollte nur darauf hinweisen: Wenn Sie es schon anwenden, dann müssen Sie es sauber anwenden und jede Tabelle einzeln bewerten. Bei drei Verfahren ist bei mehreren Zeitpunkten auch innerhalb des von Ihnen definierten Irrelevanzbereiches die HoLEP besser im Vergleich, also müsste es „irrelevant besser“ heißen. Und nur bei den 24-Monats-Zahlen ist es wieder so, wie Sie es insgesamt interpretieren. Es geht nur darum, die Tabellen auch sauber darzulegen, und wenn Sie es schon anwenden, dann müssen Sie es so anwenden, dass man wegen der Terminologie nicht auf die Idee kommt, dass alles über einen Kamm geschoren wird.

Also, ich bitte Sie, zu überprüfen, ob Ihre Formulierung für alle Tabellen so zutrifft.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Schorn, das machen wir.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Für mich ist die Sache nicht geklärt. Es gibt zwar keinen Dissens über den Irrelevanzbereich für einen einzelnen Patienten; zwei oder drei auf der Skala. Aber das ist nicht ohne Weiteres auf die Studie anzuwenden. Also, eigentlich müsste man sich darauf einigen, wie groß eine NNT sein muss, damit man in einer Studie bezogen auf eine Einzelirrelevanz von drei Punkten zum Beispiel von einem irrelevanten Unterschied zwischen zwei Verfahren spricht.

Meine Frage jetzt an alle: Gibt es so etwas? – Falls es das nicht gibt: Ist es überhaupt erzeugbar? Gibt es eine Irrelevanz-NNT? – Das ist ja die Schlussfolgerung aus der ganzen Diskussion.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner sagt, es gibt sie nicht.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es ist dezidiert so nicht publiziert. Ich denke, man könnte es sicherlich errechnen, wenn man die Rohdaten einer solchen Studie hätte. Dann würde man sicherlich auf das Problem kommen.

Ich möchte es noch einmal sagen, Herr Sawicki: Inwieweit wir eine signifikante – nicht im statistischen, sondern im sprachlichen Sinne – Zusatzinformation erhalten, ist die Frage. Denn ich glaube, alle Daten, die wir brauchen, um immer noch eingeschränkt klinisch zu interpretieren, ob es eine Vergleichbarkeit oder einen relevanten Unterschied im Sinne der Lebensqualität und der Symptomatik gibt – – Das ist ja das, was wir hier vor uns haben. Mit der

Information können wir gut leben. Diese Information ist für uns ausreichend. Wir brauchen diese Informationen nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, klar. Aber Sie befinden sich in einem praktisch tätigen Umfeld, und wir müssen das von der Seite des Regelwissens betrachten.

Herr Lange sagte mir gerade, dass aus seiner Sicht ein solcher irrelevanter Unterschied zwischen Studien bisher weder konsentiert noch ableitbar ist. Um Ihre Frage zu beantworten: Es gibt also keinen irrelevanten Unterschied zwischen Studien, zumindest keinen konsentierten. Das ist meine Schlussfolgerung daraus.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Man kann also nicht über alle möglichen Indikationen hinweg sagen: Ich habe hier einen Herzinfarktpatienten – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, nur für diese Indikation.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Für die Indikation benigne Prostatahyperplasie? – Nein, dafür gibt es keine Guideline. Es gibt weder von klinischen Experten eine Leitlinie oder etwas von der FDA. Da werden auch nichtmedikamentöse Verfahren im Gegensatz zu Europa einem ordentlichen Zulassungsverfahren unterzogen. Auch da gibt es keine Leitlinie oder Guideline, die festschreibt, dass ein Verfahren erst dann zulassungsfähig ist, wenn es um einen bestimmten Betrag höchstens irrelevant schlechter im Vergleich zur TURP ist.

Lange Rede, kurzer Sinn: Nein, eine solche Festlegung gibt es nicht. Und das war unser Problem. Deswegen haben wir beim ersten Vorbericht gesagt: Na ja, darüber hat sich bisher kein Mensch Gedanken gemacht. Und auch wir haben uns dazu nicht in der Lage gesehen.

Dann haben wir diese Erörterung gehabt. Da hieß es: Na ja, es ist vielleicht doch nicht so verkehrt. – Und dann kam der Hinweis auf Barry; das kam auch in den Stellungnahmen. Okay. Dann haben wir versucht, diesen Hinweis auf Barry umzusetzen, und uns gefragt, was das bedeuten würde. Wir haben uns selber Gedanken gemacht. Jetzt sagen Sie: Das ist viel zu wenig. – Okay. Aber irgendwann müssen wir zu dem Punkt kommen.

Oder Sie sagen: Das ist überhaupt nicht notwendig. – Das ist aber ein bisschen zu wenig.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gut, es hat sich keiner Gedanken darüber gemacht. Damit müssen wir jetzt leben. Das können wir nicht ändern. – Herr Muschter, bitte.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Für die Symptomatik gib es das nicht. Aber es gibt es für die Obstruktion, und das ist eine wesentliche Größe.

Wir haben für die Obstruktion drei Bereiche: Wir haben den obstruktiven Bereich, den sogenannten Interferenz- bzw. Equivocal-Bereich und den nichtobstruktiven Bereich; das muss man in einem Nomogramm, in einer Kurve auslesen.

Hier haben wir – das ist ganz klar – natürlich wieder eine klinische Definition, dass ein Verfahren als wirksam anerkannt wird, wenn es denn in der Lage ist, die Patienten aus dem obstruktiven Bereich zumindest in den Equivocal-Bereich zu überführen. Aber solange es innerhalb des obstruktiven Bereichs bleibt, wird der Patient eher als Therapieversager gesehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wie viel Prozent, Herr Muschter?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das kann man nicht in Prozenten sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wie denn? – Man muss doch sagen können, ob es einer von tausend ist oder ob es jeder ist.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es geht um Hilfe. Man muss helfend in die Richtung gucken.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es geht um die Frage: Es ist ein Messwert, den wir haben. Das heißt, es wird aus einer sogenannten Schlussanalyse der Effekt einer Therapie – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Für den einzelnen Patienten?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ja, für den einzelnen Patienten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, aber wir betrachten nicht einzelne Patienten, sondern Studien.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Der ist in den Studien aber mit drin.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Muschter, noch einmal: Es geht nicht darum, dass in dem Bericht bezweifelt wird, dass diese Verfahren prinzipiell wirksam seien.

Im Gegenteil: Für die TUMT haben wir die Vergleiche, auch wenn es die Niedrigenergie-TUMT ist, zu Sham; wunderbare Situation. Das sind die Placebo-Vergleiche im medikamentösen Bereich. Da sieht man ja, dass ein Unterschied im Vergleich zu Sham produziert wird. Das ist nicht der Punkt.

Noch einmal: Es geht nicht um die Frage der prinzipiellen Wirksamkeit, sondern um den Vorteil dieser Verfahren möglicherweise im Hinblick auf Komplikationen, Krankenhausverweildauer usw., haben. Daher müssen wir eben definieren: Was sind wir bereit, im Rahmen der Symptomatik an schwächerer Wirksamkeit, die wir hier ja bereits postulieren, zu tolerieren? – Das müssen wir in prozentualer Abweichung im Mittel, in Therapieversager, in Therapieerfolge usw. ausdrücken.

Das war die Feststellung von Herrn Sawicki gerade: Dazu gibt es keine Übereinkunft.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Deswegen haben Sie Ihre eigene.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: So habe ich es verstanden in dieser Diskussion. Das wusste ich vorher gar nicht. Es überrascht mich auch, dass es so ist. Darüber muss man sich weltweit Gedanken machen. Das ist eine wichtige Frage. – Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Dazu gibt es noch etwas: Wir haben einen definierten Standard. Und wir haben in diesem Standard so unterschiedliche Verfahren wie eine Inzision, eine Resektion und eine offene Enukleation. Und innerhalb dieses Standards in den vergleichenden Untersuchungen, die es gibt, sind die Unterschiede viel größer als das, was wir hier diskutieren.

Schauen Sie: Damals, als die offene Enukleation in Deutschland durch die transurethrale Resektion – ich will mal sagen – abgelöst worden ist – das ist in den 50er- und 60er-Jahren gewesen –, hat es vergleichbare Diskussion gegeben. Diese wurden damals natürlich nicht über Zulassungen geführt, sondern darüber, ob dies von den Patienten überhaupt akzeptiert würde. Deutschland ist den angloamerikanischen Ländern Jahrzehnte hinterhergehinkt, weil die transurethrale Resektion hier aus Morbiditätsgründen überhaupt keine Akzeptanz hatte.

Wenn man sich allerdings die wenigen vergleichenden Untersuchungen, die es gibt, anschaut, so stellt man fest, dass auch dort bezüglich der Symptomatik Unterschiede zu sehen. Bitte, nicht so statistisch. Auch da gibt es wahrscheinlich keine Äquivalenzstudien. Auch damals haben Kliniker zwei Gruppen gebildet. Sie haben sie randomisiert und sind dann losgegangen und haben sich gefragt, wie viele sie im Jahr machen können, damit überhaupt eine Studie zustande kommt. Das ist leider die Herangehensweise, wie man in der Praxis solche Studien formuliert, wenn man sie aus Hausmitteln finanzieren muss. Das ist ja die Situation, vor der wir alle stehen. Es ist ja nicht so, dass wir nicht wissen, wie gute Studien gemacht werden. Es ist nur so, dass wir es nicht durchführen können, weil uns niemand die Logistik an die Hand gibt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir unterstützen Sie in dieser Forderung, dass solche Studien unabhängig finanziert werden müssen.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist auch sehr löblich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich muss noch eine Frage stellen. Das, was wir hier festgestellt haben, dass es beispielsweise die Number needed to treat nicht gibt oder diese ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Irrelevanzgrenze.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... Darstellung der Non Response aus diesen Studien, muss man akzeptieren.

Ich möchte versuchen, zusammenzufassen, was wir wissen: In randomisierten Vergleichen zwischen randomisierten Studien – prospektiv Alternative versus Standard – gibt es einen Effekt, der sowohl gegenüber Baseline als auch zwischen den Verfahren statistisch im Wesentlichen nicht unterschiedlich ist; das ist in verschiedenen Studien dargelegt. Oder es gibt gewisse Unterschiede, die statistisch definiert sind.

Das heißt, die Studien haben alle versus Baseline einen Unterschied, und sie haben zwischen Alternative und Standard kaum statistische Unterschiede. – Das wissen wir.

Sie hingegen sagen, das ist eine Information, die uns nicht reicht, und diese Zusatzinformation führt zum Fazit: Wir wissen nichts über den Unterschied. – Das ist es, was wir diskutieren. Das heißt, was ist die Wertigkeit dieser Zusatzinformation im Sinne des gesamten Fazits? – Das möchte ich gerne wissen. Das heißt, für uns als Kliniker ist die Hauptinformation, dass wir sagen: Uns reicht es aus. Und Sie sagten, es gibt auch die Sham-Studie. Wir haben also sehr viele Informationen. Auch im Sinne des Vergleichs der beiden Methoden, auch im Sinne einer prospektiven Randomisierung. Das heißt, was berechtigt Sie – möchte ich fast was sagen – hier Zusatzinformation zu verwenden, um im Fazit ein solch vernichtendes Urteil zu fällen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Wir haben nicht gesagt, dass wir nichts wissen. Wir haben nur gesagt, dass wir diesen Unterschied zwischen den Verfahren, wie er in den Verfahren teilweise existiert – – wir dürfen ja nicht alles über einen Kamm scheren, sondern müssen differenziert schauen. Wir sehen zum Beispiel – ich weiß, Herr Berges sieht es ein bisschen anders – aber wir haben es erst einmal so dargestellt, und ich glaube, damit liegen wir nicht ganz falsch. Es geht also nicht darum, ob die eine Studie noch drei Patienten hineinnimmt oder draußen lässt oder ob es um Niedrigenergie- oder Hochenergie-TUMT – –

Bei der TUMT sehen wir zum Beispiel, dass sie statistisch signifikant schlechter ist als TURP. Das sehen wir; das ist ziemlich unbestreitbar. Das ist nicht wie bei dem Holmiumla-

ser-Verfahren, bei dem man mit dem Schätzer in der Mitte liegt und dann eben, weil es so unsicher ist, die Konfidenzintervalle so breit sind. Da sind wir definitiv auf der falschen Seite – und sogar statistisch signifikant.

Selbst da kann man über die Definition einer Irrelevanzgrenze sagen: Es ist ziemlich egal, dass es statistisch signifikant schlechter ist, wenn wir nachweisen können, dass es nicht relevant schlechter ist. Das ginge wieder über einen Irrelevanztest. Das heißt, das, was uns an Informationen fehlt, ist genau das, was wir die ganze Zeit diskutiert haben: Wie kann man diese Unterschiede – so sie denn existieren – in ihrer Wertigkeit eingrenzen? – Und dazu haben wir heute immer noch nichts gelernt.

Also, wir sagen nicht, dass wir keine Informationen haben. Wir sagen nur, dass wir zu wenige Vorinformationen haben und dass man sich vorher zu wenig Gedanken gemacht hat. Es ist eine wunderbare Gelegenheit, das in gewisser Weise nachzuholen. Dabei besteht allerdings immer die Gefahr, dass die Diskussion in Unkenntnis von Daten sehr leicht ist. Das ist wie mit den Lottozahlen: Wenn ich sie kenne, dann tippe ich sie meist richtig. – Deswegen mein Verweis: Wir sollten die Dinge vorher festlegen, beispielsweise 5-%-Irrelevanzniveau. Dann komme ich bei 5,3 % oder 6 % nicht mehr in Zweifel, ob es vielleicht doch noch signifikant ist. Dann hat es eben nicht funktioniert. Das ist es, was uns fehlt, Herr Höfner.

Ich glaube, wir können die Diskussion an dieser Stelle abbrechen. Denn klar ist: Für Sie ist die Datenlage völlig ausreichend, und uns fehlt immer noch eine Aussage darüber, ob ein Unterschied bei 10 % Non-Respondern, bei 20, 30 oder 40 % relevant ist. Dazu haben Sie uns immer noch nichts gesagt. Gut. Dann müssen wir uns dazu noch was überlegen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, wir müssen die Diskussion jetzt beenden. Wir haben noch viele andere Punkte. – Bitte schön, Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Ich will trotzdem noch einmal insistieren. Herr Lange, es ist genau die Frage, ob Sie bzw. das Institut hier am grünen Tisch diesen Irrelevanzbereich festlegen können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein.

Dr. Kai Schorn (DKG): Wir kommen dazu, dass es anscheinend nicht geht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir haben ja festgestellt: Es gibt keinen.

Dr. Kai Schorn (DKG): Ob es einen gibt oder nicht – Lassen Sie mich bitte ausreden. Sie haben das Beispiel TUMT dargestellt. Sie jubilieren und sagen: Da haben wir im Vergleich zu Sham einen wunderbaren Wirksamkeitsnachweis. Das heißt, das sprechen Sie den anderen Verfahren noch nicht einmal ab. Sie sagen: Alle Verfahren sind wirksam, um dieses Krankheitsbild des benignen Prostatasyndroms zu behandeln.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): „Alle“ haben wir nicht gesagt. Wir haben gesagt: Für die TUMT haben wir es nachgewiesen. Ob man es so übertragen kann – –

Dr. Kai Schorn (DKG): Also, nehmen wir mal an, TUMT ist wirksam. Das sind wirksame Verfahren. Jetzt sagen Sie: Im Vergleich zu einem definierten Standard – und die Experten sagen, dieser Standard ist schon sehr heterogen, das heißt der Vergleich ist erst einmal zumindest mit einem Fragezeichen zu versehen – können Sie keine klare Aussage dazu machen, ob sie statistisch relevant unterlegen sind. Aber diese Entscheidung muss doch dem Patienten überlassen bleiben. Sie könnten doch in Ihrem Bericht ein Fazit ziehen und sagen, dass Sie elf Verfahren haben, die mehr oder weniger wirksam sind. Beim Verfahren X klärt man den Patienten darüber auf, dass es möglicherweise 20 % schlechter ist als das Standardverfahren.

Der Patient trifft doch die Abwägung für sich in seiner persönlichen Situation, seine persönliche Risikoabwägung. Er sagt: Okay, das ist ein Verfahren, bei dem ich nur einen Tag im Krankenhaus bin, aber bei den anderen Verfahren bin ich acht Tage im Krankenhaus. – Also, wir wären vom Lobbyismus her die Letzten, die diese Verfahren verteidigen würden. Für uns wäre es nämlich aus lobbyistischen Gründen glorreich, wenn diese Patienten lange im Krankenhaus wären. Hier geht es aber um die Sache und den Patienten. Der Patient trifft also nach seinem Wertesystem vor Ort die Abwägung, was für dieses Verfahren relevant ist. Da kommt der Irrelevanzbereich infrage. Da hätten Sie mehr die Pflicht, im Fazit darüber aufzuklären, mit welcher möglicherweise schlechteren Effektivität der Patient bei dem oder dem Verfahren rechnen muss. Sie dürfen für sich aber nicht das endgültige Fazit ziehen, dass diese Verfahren für Sie keinen Nutzen haben.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das haben wir gar nicht gesagt, Herr Schorn. Herr Schorn, Sie wissen genau, dass das nicht stimmt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich möchte jetzt – –

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, Peter, das ist nicht okay. Und das ärgert mich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, aber Herr Schorn sagt häufig etwas, was nicht stimmt. Das ist nicht so schlimm. Lass dich doch jetzt nicht ärgern.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das muss doch nicht sein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, wir sind jetzt aber nicht beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir können auch anders diskutieren.

Ich möchte die Fortsetzung dieser Diskussion gerne dahin gehend diszipliniert wissen, dass wir uns nicht zum Fazit äußern; das gilt auch für Sie, Herr Schorn. Dazu kommen wir noch. Ein Fazit können wir erst ziehen, wenn wir alles diskutiert haben. Jetzt reden wir hierüber und abschließend über den Punkt „Irrelevanzbereiche“. Nur dazu reden wir jetzt, und ich werde

jeden unterbrechen, der nicht dazu spricht. Das mache ich, bis wir diesen Punkt abgeschlossen haben. – Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wenn uns die klare Definition dieser Irrelevanzgrenze fehlt – damit müssen wir offensichtlich leben, weil es in der Literatur nicht beschrieben ist –, dann frage ich mich, warum wir nicht die Irrelevanzgrenze benutzen, die der Kliniker tagtäglich weltweit einsetzt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wofür? Für den einzelnen Patienten oder für die Studie?

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Für die Studie. Für die Bewertung. Für die Einstufung dieser Studie.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aha, da gibt es eine?

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wenn Ihnen jeder Kliniker, jeder Urologe weltweit sagt, dass es einen Unterschied gibt, der in einer TUMT-Studie oder in einer HoLEP-Studie zur TURP klinisch irrelevant ist, wenn darüber also in der Fachgesellschaft Konsens besteht, dann frage ich mich, warum das nicht als ein Parameter zur Beurteilung genommen wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, das wollen wir. Aber was ist das?

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wie meinen Sie Ihre Frage: Aber was ist das?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Was ist das für eine Grenze zwischen den Studien, um eine Irrelevanz festzumachen? Gibt es so eine? – Das ist meine Frage.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Einen klinischen Irrelevanzwert?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, einen klinischen. Ich formuliere die Frage neu: Wenn Sie als Kliniker jetzt eine neue Studie haben. Es gibt ein neues Verfahren. Sie sehen, dass es eine ganz tolle Studie ist. Sie ist vielleicht sogar mit dem Verfahren vergleichbar, das Sie jetzt machen, aber es ist besser, und die NNT ist 150. – Verwenden Sie das, oder verwenden Sie es nicht? Bei 100? Verwenden Sie es dann? 50? Zehn? Fünf? Wann verwenden Sie es? Ab welcher NNT verwenden Sie es?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es gibt keine NNT-Diskussion in diesem Bereich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges hat gerade gesagt, es gibt einen Konsens unter den Praktikern, ab wann man ein Verfahren einsetzt. Oder ich habe etwas ganz Grundlegendes nicht verstanden.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie haben die Information sogar in den Studien. Das, was Sie dort an die Wand gemalt haben, steht doch drin. Wir haben doch sozusagen eine Retreatment-Rate, eine Versagerrate; das ist in allen Studien definiert. Also, Sie lassen den Patienten individuell entscheiden, ob er zufrieden ist oder nicht. Denn wenn er es nicht ist, dann wird er von seinem Behandler noch einmal behandelt. Es gibt ja verschiedene Gründe, die zu einem Retreatment führen. Das steht in den Studien drin. Es steht drin, wie viele Patienten Medikamente bekommen, wie viele Patienten eine chirurgische Retherapie brauchen, wie viele rekatheterisiert werden usw. Das steht alles drin.

Das heißt, Sie haben diese Definition. Sie möchten natürlich eine Zahl zu NNT ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Oder einen Bereich.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... oder IPSS hören. Das ist nicht das Kriterium. Das Kriterium ist leider Gottes ein sehr subjektives: Der Patient ist zufrieden, oder er ist nicht zufrieden. – Man könnte versuchen, das in eine Zahl zu übersetzen, und das würde wahrscheinlich auch gehen.

Die Wirklichkeit am Schreibtisch des Urologen sieht allerdings so aus: Der Patient sitzt da und sagt: Nein, so kann das nicht bleiben. – Da können Sie versuchen, das in irgendeinen Fragebogen zu gießen. Das geht nicht. Der Patient sagt: Ich will jetzt noch mal eine Behandlung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Entschuldigung, das ist nicht meine Frage. Dass Sie einem Patienten, bei dem Sie mit irgendeinem Verfahren nicht zum Ziel gekommen sind, ein anderes Verfahren anbieten, ist klar. Das ist die Praxis.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie haben doch die Prozentzahlen der Versager in den Studien und in den Unterschieden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich formuliere meine Frage noch mal. – Ab wann führen Sie in einer Praxis aufgrund einer Studie ein neues Verfahren ein? Wie muss die Überlegenheit eines neuen Verfahrens in einer Studie sein? Welcher Prozentsatz ist in Bezug auf den Unterschied zum Therapieversager akzeptabel, damit Sie ein neues Verfahren einführen? – Ich habe Herrn Berges so verstanden, dass es so etwas gibt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Für jeden einzelnen Parameter wird man wahrscheinlich in der Klinik eine solche imaginäre Zahl vor Augen haben. Beispielsweise wird man sagen: Bei einem direkten Vergleich zweier The-

rapieverfahren ist ein IPSS-Unterschied von zwei klinisch irrelevant, von drei klinisch irrelevant, von vier wahrscheinlich immer noch klinisch irrelevant. Bei fünf wird es irgendwann anfangen.

Beim Flow wird es ähnlich sein. Eine Flow-Verbesserung von zwölf auf 15 ist klinisch irrelevant, von zehn auf 20 ist klinisch relevant.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist der einzelne Patient.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, in den Studien. Wir reden jetzt über einen Vergleich der Studien, und wir wollen jetzt Relevanzgrenzen einsehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie haben doch gesehen, was Herr Lange aufgemalt hat. Ein Unterschied von zwei oder drei bei IPSS kann die Bedeutung von NNT von zehn haben. Jeder zehnte Patient würde dann davon profitieren, von einem solchen Unterschied in einer Studie.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Sawicki, ich will es noch mal wiederholen: Im Prinzip ist es eine Information, die nicht wahr ist. Wir haben eine randomisierte Studie zwischen Standard und Alternative. Das gibt in der Symptomatik nach Standard und nach Alternative ein Delta, das wir beim IPSS erreichen oder unabhängig davon, welchen Parameter – beispielsweise Lebensqualität – wir einsetzen. Und wir stellen fest, dass dieses Delta beim Standard und bei der Alternative identisch ist. Das ist eine Information, die für uns ausreichend ist, obwohl wir diese Detailinformationen am Ende nicht haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Entschuldigung. – Und Non-Responder?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): – Moment.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Was heißt denn: „Identisch“?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): – Das Delta.

Es gibt ja diese Studien, die die Daten haben. Nehmen wir mal an, der Standard bringt eine IPSS-Verbesserung von zehn Punkten; das ist das Delta. Und wir haben in der Alternative eine Wirkung von zehn Punkten. Das heißt, das Delta ist gleich.

Dann machen Sie einen statistischen Vergleich zwischen den Deltas und stellen keinen statistischen Unterschied – meinetwegen bei einer Signifikanzgrenze von 5 % – fest. Das ist eine

Information, die dem Kliniker ausreichend ist, um zu sagen: Kein Beleg für einen Unterschied.

Sie sagen: Keine Aussage zur Vergleichbarkeit, weil keine Überlegenheits-/Unterlegenheitsstudie geplant ist. Das ist definitiv korrekt im statistischen Sinnen. – Wir sagen aber: Das ist für uns eine ausreichende Information. – Die Response-Analyse, die Herr Lange gefordert hat, ist in anderen Studien dargestellt. Das sind Einzelstudien, retrospektive Case-Control-Studies, die nicht randomisiert waren. Diese Response-Diskussionen sind lange Zeit geführt worden; das hatte ich bereits gesagt.

Die Frage ist jetzt – das wollen Sie wissen –, ob es noch vergleichbar ist, wenn wir jetzt nicht das gleiche Delta, sondern ein Delta von acht Punkten versus zehn haben. Da wir diese Daten nicht haben, wäre diese Festlegung eine rein willkürliche. Aber das ist für uns eine wesentlich unrelevantere Information, um zu sagen, dass das ein Verfahren ist, mit dem wir leben können. Denn wir haben entsprechend dem Vorgehen B andere Kriterien, die wir ins Feld führen können; dazu kommen wir noch.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gut. – Herr Skipka.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Wenn man sich den Vergleich zwischen der TUMT und der TURP anschaut, so stellt man einen Unterschied in den Deltas fest. Sie haben in Ihren Stellungnahmen aber gesagt, dass das klinisch irrelevant sei. Also, man sieht zwar einen Unterschied in den Deltas, aber Sie sagen, das sei klinisch irrelevant. Da müssen Sie mir doch sagen können, ab wann es klinisch relevant ist.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist die Frage.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Sie sagten nämlich gerade: Wir sehen gar keinen Unterschied im Delta.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sagen Sie mir doch mal, was klinisch relevant ist. Dann beantworten Sie doch die Frage.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Herr Höfner, ich bin kein Mediziner. Ich kann Ihnen das nicht beantworten.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist das Kriterium für klinische Relevanz.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Gerade hat uns Herr Schorn abgesprochen, dass wir das können. Er hat gerade gesagt: Nein, das können Sie mit dem Institut nicht. – Wir haben die Frage an Sie gerichtet, und Sie haben gesagt: Nein, wir können das nicht beantworten.

Also, wir drehen uns ein bisschen im Kreis. Wir haben einen ersten Aufschlag. Wir haben versucht, es ein bisschen transparent zu machen, was wir damit meinen. Wir können es noch transparenter, noch besser machen. Das werden wir im Weiteren sicherlich tun, damit man diese Information zum Patienten transportieren kann. Da stimme ich Herrn Schorn voll und ganz zu.

Lange Rede, kurzer Sinn. Wir entscheiden hier nicht, Herr Schorn; das wissen Sie ganz genau. Das macht der Gemeinsame Bundesausschuss. Unsere Aufgabe ist es, zunächst einmal die Datenlage darzustellen und bestimmte Defizite, die beseitigt werden müssen, aufzuzeigen. Was der Gemeinsame Bundesausschuss hinterher daraus macht, ist ein ganz anderes Paar Schuhe.

Wir bitten die Entscheidungsträger und auch diejenigen, die Stellung nehmen – also auch Sie, Herr Schorn –, immer darum, den Bericht von vorne bis hinten durchzulesen. Dann stellt man genau das fest, was Sie festgestellt haben, dass wir nämlich sagen: Ja, wir sehen hier eine Wirksamkeit TUMT versus Sham. Jetzt geht es aber genau um den entscheidenden Punkt, was an schwächerer Wirksamkeit bei den minimal invasiven Verfahren tolerabel ist, weil sie vermutlich in dem einen oder anderen Bereich diesen oder jenen Vorteil haben. Um nichts anderes geht es. Und das haben wir einfach so aufgeschrieben, Herr Schorn. Das werden wir auch weiterhin so machen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich denke, wir können Folgendes als Ende dieses Punktes festhalten: Wir können es klinisch nicht festlegen; das gilt auch für den irrelevanten Bereich in den verschiedenen Studien. Jeden Tag finden Hunderte an Konsensuskonferenzen in der Medizin statt. Es ist ja ein beliebtes Spiel in der Medizin, Konsensuskonferenzen abzuhalten. Das hier wäre eine klassische Frage für eine Konsensuskonferenz. Man setzt sich weltweit mit Urologen zusammen und sagt, wann zwei Verfahren vergleichbar sind, da gibt es unterschiedlichen Aspekte, die es gilt, einmal aufzuschreiben. Das kann man nicht in einer Studie messen. Das wäre eine klassische Frage und Aufgabe für eine Konsensuskonferenz. Das ist wohl nicht gemacht worden.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Doch, ist es.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ist gemacht worden?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Konsensuskonferenzen hat es zuhauf gegeben, und zu dieser Frage sind natürlich Entscheidungen getroffen worden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann können wir es übernehmen. Aber wir drehen uns hier im Kreis und sagen: Wir wissen es nicht. – Sie sagen: Wir wissen es nicht. – Wir wissen es für den einzelnen Patienten. Okay.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Anhand einer Zahl.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bitte?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie wollen eine Zahl von uns wissen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ja, natürlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir wollen eine Zahl wissen. Wenn man Therapie A mit Therapie B vergleicht: Ab wann sagen Sie, dass der Unterschied zwischen den sogenannten Therapieversagern – das ist eigentlich ein schlechtes Wort für die Patienten, weil nicht sie, sondern die Therapie versagt hat – wo ist eine Grenze, ab der wir sagen können, dass es keinen Sinn mehr macht, dieses Verfahren anzuwenden, weil der Vorteil gegebenenfalls nur marginal ist? – Okay.

Der nächste Punkt betrifft die Abwägung zwischen Schaden und Nutzen. Ist das richtig?

Katharina Biester (IQWiG): Ja, das ist die Folge daraus.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Entschuldigung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bitte?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wir haben Ihnen die Leitlinien und das Material geliefert. Ich habe es jetzt nicht hier, aber da steht es drin. Also, da steht als Fazit der Expertenkommission: Wir erkennen diese Verfahren an. – Sie kriegen eine Empfehlung. Das sind Konsensuskonferenzen. Jetzt brauchen wir uns nur noch die Zahlenunterschiede der Studien anzuschauen, und dann haben wir die Zahl. Also, wir müssen nur die Literatur haben. Diese habe ich jetzt nicht hier.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann schauen wir da noch einmal rein. Sie haben uns die Daten zugeschickt.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Also, das sind die AUA-Guidelines, die WHO-Guidelines und von mir aus auch die deutschen Leitlinien.

(Zuruf: Die australischen!)

Die haben alle die gleichen Zahlen hingeschrieben. Dann kommen Sie auf sechs oder sieben oder fünf oder irgendwas. Das steht da drin. Das ist dann das Anerkannte. Darauf können wir uns festlegen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sechs oder sieben was?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Als IPSS-Unterschied zwischen den Studien, damit es akzeptiert ist oder nicht. Wir müssen die schlechteste Studie nehmen, bei der noch ein „akzeptiert“ steht, also das schlechteste Verfahren sozusagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Also das schlechteste Verfahren – –

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Mit dem Standard verglichen. Denn sie haben die gleichen Studien genommen, die wir jetzt haben. Wir werden diese Zahlenunterschiede zwischen Standard und Alternative finden, und dann steht am Ende: Im Konsensus ist dieses Verfahren empfohlen, und dann ist das offensichtlich der im Konsensus anerkannte Unterschied.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wenn das so gemacht wurde.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Pragmatisch ist das, nicht statistisch.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Sorry, aber bei aller Wertschätzung geht das so überhaupt nicht. Denn damit haben Sie es retrospektiv gemacht. Sie kennen die Daten, und jetzt geht man iterativ vor und sagt: Ach ja, das ist ein Unterschied von zwei Punkten. Wunderbar. Drei Punkte nehmen wir auch noch mit rein. Vier Punkte gehen auch noch. Dann nehmen wir fünf, sechs Punkte auf, weil wir das auch noch gerne hätten. – Nein, so geht es nicht. Man muss es vorher festlegen. Es ist wie mit dem Signifikanzniveau.

Das hat keinen Sinn. So kann man es nicht machen. Man kann in Kenntnis der Datenlage nicht plötzlich die Entscheidungskriterien festlegen. Das ist wie mit den Lottozahlen: Wenn ich sie kenne, brauche ich sie nicht mehr zu tippen.

Das hilft uns nur sehr begrenzt, Herr Muschter.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Okay, wir verlassen jetzt diesen Punkt.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Ich darf dazu vielleicht noch einen pragmatischen Kommentar abgeben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, bitte schön.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Da wir jetzt konstatieren, dass es bei den meisten Studien nicht festgelegt worden ist, ist es müßig, darüber zu reden. Dann müssen wir es bedauerlicherweise als Fakt hinnehmen.

Jetzt ist die Frage, wie man mit den vorhandenen Daten so etwas – ich will es mal so sagen – rekonstruiert, um darauf hinzuweisen, dass es sekundär stattgefunden hat, also retrospektiv. Da kann man Ihren statistisch korrekten und somit rigorosen Standpunkt auf der einen Seite einnehmen und Ihr pragmatisches Argument aufgreifen, im Rahmen einer Konsensusberatung mal zu überlegen, was es uns faktisch, klinisch oder praktisch in der Behandlung von Patienten bringt. Ich meine schon, dass es nicht die statistisch korrekte Aussage beinhaltet. Oder es geht darum, dass sich so und so viele Leute im Rahmen von Guidelines zusammensetzen, um zu überprüfen, ob sie dieses neue Verfahren aufgrund der Datenlage und der klinischen Erfahrungen empfehlen können oder ob sie es als Humbug ansehen. Soll sich einer einen Laser anschaffen? Dürfen sie das den Patienten als attraktives Verfahren anbieten, oder ist das aus Sicht der urologischen Fachgesellschaft gar nicht erlaubt? Wäre das eine Fehlinformation? – Das sind diese Konsensuskonferenzen.

Da stimme ich Ihnen zu: Man kann das nachher immer noch manipulieren oder noch in seine eigene Richtung drängen; gar keine Frage. Nur: Diese Leute, die da zusammensitzen, haben mit Sicherheit primär ein gemeinsames Interesse, und das besteht darin, diese Verfahren für den Patienten zu bewerten. Da mag ein Lobbyist von der Laser-Gruppe dabei sein, einer weitere Lobbyist und noch ein anderer. Ich glaube schon, dass die Guidelines-Ersteller als ausreichend objektiv betrachtet werden können, um dann zu sagen: Retrospektiv ist dieses Verfahren so anzuwenden was die Wirksamkeit angeht oder anders. Insofern denke ich schon, dass die Guidelines hinsichtlich der praktischen Relevanz eine Rolle spielen, selbst wenn es statistisch eine retrospektive Rahmen- bzw. Grenzenfestlegung ist. Das ist ja unbestritten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber es ist nur zum Teil retrospektiv, Herr Kuntz, nämlich in dem Moment, in dem man es tut. Wenn man das in einer solchen Konsensuskonferenz einmal abstrakt festlegt, hat man für die Zukunft etwas geschaffen. Man sagt also: Wir betrachten für den einzelnen Patienten diese und jene Änderungen als klinisch relevant. Zwischen den Gruppen in einer Studie müssen mindestens Unterschiede von 5 %, 10 % oder 20 % – umgerechnet in NNT – vorhanden sein.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Das wäre ohne Frage die Konsequenz für die Zukunft. Natürlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Genau, das wäre eine Konsequenz für die Zukunft. Dann könnte auch kein Lobbyist einer Gruppe, die vor allen Dingen Laser verwendet, sagen: Das sehe ich anders. – Dann könnten wir sagen: Moment, wir haben vorher, vor fünf Jahren, festgelegt, dass das der Unterschied zwischen den Studien sein soll. Dieser Unterschied ist nicht erreicht worden. Was sagst du jetzt? – Es wäre doch auch für die zukünftige Diskussion sinnvoll, so etwas zu machen.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Ja, keine Frage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Schluss mit der Diskussion zur Irrelevanz. – Jetzt kommen wir zur Nutzen-Schaden-Abwägung. Das ist Unterpunkt zwei. Oder sollen wir den nach dem Tagesordnungspunkt 3, „Unerwünschte Ereignisse“, diskutieren?

Katharina Biester (IQWiG): Die Frage nach Nutzen und Schaden war in der Diskussion über die Irrelevanzgrenze enthalten. Wir hätten jetzt eigentlich noch eine andere Frage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann benennen Sie sie bitte.

Katharina Biester (IQWiG): Aus der Diskussion der letzten Erörterung, aus den Stellungnahmen, ergab sich für uns die Frage, ob eine Strategie denkbar wäre, dass Patienten primär mit einem minimal invasiven Verfahren und danach mit der TURP behandelt werden, das heißt, ob die Ergebnisse der TURP auf eine solche Situation übertragbar wären. Oder wäre das nicht mehr möglich, weil die Patienten beispielsweise ein erhöhtes Risiko bei der TURP haben oder sie vielleicht nicht mehr so wirksam ist, wenn die Patienten bereits vorbehandelt worden sind? Diese Frage würden wir gerne an Sie stellen, weil sie sich für uns ergeben hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie würden also jetzt eine Stufentherapie der minimal invasiven Verfahren von uns bewertet wissen wollen, das heißt: Sollte man einem Patienten erst eine TUMT machen? Und wenn sie nicht wirkt, macht man dann vielleicht eine Laser-Behandlung? Und wenn die wiederum nicht wirkt, macht man dann am Ende eine TURP? – Dabei bekommen wir genauso Bauchschmerzen wie schon bei der Stufentherapie der Medikamente, die vielfach durchgeführt wird und die wir ablehnen, weil sie kostenineffizient ist, also erst Phytos, dann meinetwegen Alphablocker, später Finasterid drauf und dann ein operatives Endverfahren.

Primär sollte eine Therapie immer so ausgerichtet sein, dass der Patient möglichst nur einmal therapiert wird und danach mit dem Ergebnis möglichst zufrieden ist, wie immer die Parameter seien. Auch der klinische Effekt muss zufriedenstellend sein, dass der Patient langfristig einen Schutz für seine Blase hat. Deswegen finden wir in den Studien immer eine Bewertung der Rethera-pieraten, denn wenn man am Ende doch eine Therapie machen muss, hätte man sie auch gleich machen können. Deshalb glauben wir, dass das kein sinnvolles Vorgehen ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, es ist beantwortet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann die nächste Frage; das ging aber schnell.

Katharina Biester (IQWiG): Zu diesem Punkt haben wir keine Frage mehr.

Tagesordnungspunkt 3:

Unerwünschte Ereignisse

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Was wollen wir denn erfahren?

Katharina Biester (IQWiG): Wir würden gerne zur Einteilung in schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommen. Es war auch ein Ergebnis der Erörterung vom 3. Juli, das zu tun. Wir haben dazu die ICH-Leitlinie E2A herangezogen. In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass sie nicht adäquat sei, weil sie für Arzneimittel gelte. Von Ihnen wurde uns der ISO-Standard genannt, der für Medizinprodukte gelte.

Wir haben dann gesehen, dass im ISO-Standard alle Punkte aus der EMEA-Leitlinie oder ICH-Leitlinie aufgeführt sind. Beim ISO-Standard kommt ein zusätzlicher Punkt hinzu. Unsere erste Frage dazu lautet, ob es darüber hinaus noch einen Unterschied zwischen diesen beiden Dokumenten gibt, den wir nicht gesehen haben.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Man muss vielleicht ergänzen, dass die Ergänzung der ISO-Norm darin liegt, dass dort als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dasjenige definiert ist, was zu einer bleibenden Beeinträchtigung der körperlichen Funktion führt. Das ist in der ICH-Leitlinie so explizit nicht aufgeführt, aber das ist aus unserer Sicht der einzige Unterschied. Sehen Sie noch einen zusätzlichen Unterschied?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, aber das ist der entscheidende Unterschied. Wenn wir uns die Entwicklung der Alternativen ansehen, so stellen wir fest, dass man sich dort sehr stark um die Frage der Blutung gekümmert hat; das ist Konsens bei beiden Dokumenten. Die schwere Blutung ist ein schweres UE. Damit gibt es keinen Dissens zwischen beiden Dokumenten.

Aber erektile Dysfunktion, Ejakulationsdysfunktion und Inkontinenz sind Dinge, die aufgrund des E2A-Dokuments, das für Medikamente gilt, klar als nicht schwere Nebenwirkungen eingestuft werden. Im ISO-Dokument werden sie als schwere unerwünschte Ereignisse eingestuft, weil sie eine Konsequenz für die Körperfunktion haben. Das ist der entscheidende Unterschied und ein ganz klares, wichtiges Kriterium in der Beurteilung der Alternativmethoden. Wenn Sie fragen, ob es noch etwas anderes gibt, muss ich sagen: Nein, aber das ist der entscheidende Unterschied. Deswegen haben wir gesagt: Wir müssen dieses Dokument anwenden und nicht E2A. Dort wird es nicht abgebildet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Frau Biester.

Katharina Biester (IQWiG): Ganz genau genommen geht es bei dem zusätzlichen Punkt im ISO-Standard um medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen, um einer permanenten Beeinträchtigung einer Körperfunktion vorzubeugen. Es geht also um die Maßnahme – –

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Die aufgrund des unerwünschten Ereignisses notwendig wird, um dem vorzubeugen. Stimmt, das ist etwas präziser.

Katharina Biester (IQWiG): Aus diesem Grund haben wir die Einteilung der Inkontinenz, erektilen Dysfunktion und Ejakulationsdysfunktion dadurch nicht berührt gesehen. Das ist eigentlich schon die nächste Frage, die wir an Sie stellen wollten. Vielleicht sage ich ganz kurz, warum wir die Inkontinenz den nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zugeordnet haben. Der Grund hierfür war, dass sie durchaus auch vorübergehend entstehen und sich wieder zurückbilden kann. Wenn in den Studien aber Angaben vorhanden waren, dass sie nicht vorübergehend war oder es eine schwere Ausprägung gab, unter der die Patienten stark gelitten haben, haben wir das vermerkt. Das wurde auch so dokumentiert in dem Bericht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Gerade das ist etwas, was uns auch nach der langen Diskussion fast entsetzt hat. Denn es ist natürlich das urologische Desaster, wenn ein Patient inkontinent reseziert oder durch irgendein Alternativverfahren behandelt wird. Damit meinen wir als Kliniker natürlich die Stressinkontinenz, die Verletzung des Schließmuskels, und nicht in die Urgency, die temporär ist, wie Sie sagen. Die gibt es auch in der Urgeinkontinenz: Die Patienten können das Wasser nicht halten aufgrund der Drangsymptomatik. Aber die Verletzung des Schließmuskels ist ein urologisches Desaster und führt zu einem völligen Verlust der Lebensqualität. Diese Menschen sind geschlagen. Das ist sicherlich eines der ganz schwerwiegenden Ereignisse.

Der Verlust der Potenz ist schon wieder relativ und persönlich vom Patienten einzuschätzen. Jemanden, der vorher impotent war, wird das nicht stören; das ist de facto so. Manchmal werden Siebzugjährige behandelt, die an der Potenz aufgrund von Hypertonie, Diabetes, Adipositas und diesem ganzen Komplex schon schwer gelitten haben. Für die ist das irrelevant. Für andere Patienten, die 50 oder 55 Jahre alt sind und voll im Leben stehen, ist das höchst relevant. Daher geht man eher davon aus, dass eine Impotenz durch kein chirurgisches operatives Verfahren in diesem Themenkomplex erzeugt werden sollte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Inkontinenz?

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Impotenz. Sie sollte auch als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis angesehen werden und grundsätzlich nicht vorkommen.

Das Dritte ist die Ejakulationsstörung, die bei den ablativen Techniken immanent ist. Das muss den Patienten gesagt werden. Allenfalls die retrograde Ejakulation oder die Anejakulation ist ein geringes adverses Event – wenn überhaupt. Denn sie sind systemimmanent.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Vielleicht darf ich noch einmal nachfragen: Wir haben die drei Punkte Inkontinenz, erektile Dysfunktion und die Ejakulationsdysfunktion. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist die Ejakulationsdysfunktion ein Minor Problem. Habe ich das richtig verstanden?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist nicht ganz richtig, denn es ist wirklich individuell. Das muss dem Patienten vorher gesagt werden. Es ist ein Aufklärungsfehler, wenn es dem Patienten nicht gesagt wird. Es gibt natürlich Patienten, für die das höchst relevant ist. Für die meisten in der Masse ist das eher irrelevant. Deswegen ist es schwierig, das einzugrenzen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ich habe noch einen zweiten Punkt. Bei der Inkontinenz haben Sie gesagt, die Unterscheidung zwischen Stress- und Urgeinkontinenz sei sehr wichtig. Das finde ich sehr sinnvoll. Das würde bedeuten, es müsste eigentlich auch in den Papers so differenziert werden. Ist das richtig?

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist korrekt.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Langsam.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Berges sagt gerade, das sei korrekt. Ist es korrekt oder nicht?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Natürlich haben Sie recht, dass es so sein müsste.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Genau, es müsste so sein.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Korrekt. – Wir wollen jetzt mal über die Inkontinenz reden. Es wäre eine detailliertere Diskussion, über Drang- oder Belastungsincontinenz zu sprechen, wie es jetzt heißt. Fakt ist, dass wir sowohl nach dem Standard als auch bei den Alternativen in einem gewissen Maß Inkontinenz haben. Man muss unterstellen, dass in den Raten beide Formen vorhanden sind. Man weiß das

aus ganz wenigen Studien, in denen das wirklich gemacht worden ist: Die urodynamische Diagnostik ist invasiv, die Patienten akzeptieren das nicht, dass man das vor allen Dingen als Studienstandard definiert. Diese Untersuchung ist sehr invasiv und dauert fast eine Stunde. Den Aufwand muss man dabei erkennen, sodass die meisten Studien das nicht erarbeitet haben.

Fakt ist aber trotzdem, dass der Patient – das diskutieren wir ja – dieses UE als schweres UE definiert. Es geht nicht ausschließlich um die operative Konsequenz, sondern um die Inkontinenz per se. Mann kann in die Details gehen und sagen: Das ist Belastungs- oder Dranginkontinenz, aber das ist eine untergeordnete Frage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Rohde.

Dr. Volker Rohde (HELIOS Klinik, Bad Schwartau): Mit dem Thema Inkontinenz hatte ich anfangs auch meine Schwierigkeiten, aber das Phänomen, dass wir im Verlauf der ersten drei Monate eine erhebliche Rate der Stress- und Belastungskomponente insbesondere bei den großen Prostaten, die wir operieren, haben, sehen wir auch im klinischen Alltag. In großen Teilen haben wir eine Rückbildung der Belastungskomponente für den Fall – da hat Herr Berges auch recht –, dass der Schließmuskel unversehrt geblieben ist. Das ist natürlich die Basis. Es ist etwas differenzierter zu beschreiben, dass auch eine Belastungs- bzw. Stressinkontinenz bestehen kann, ohne eine bleibende Verletzung am Schließmuskel angerichtet zu haben. Auch da haben wir eine erhebliche Rückbildungsrate; es wäre schlimm, wenn das nicht so wäre. Das bitte ich zu vermerken.

Die Unterscheidung zwischen Drang- und Belastungsinkontinenz ist auch wichtig, zumal wir in der Lage sind, insbesondere die Drangkomponente in einem vorübergehenden Fenster medikamentös dämpfen zu können. All das soll nicht banalisiert werden, aber es sind Kriterien gewesen, um eine Klassifikation vorzunehmen. Da wir nie genau wissen, welche Merkmalsausprägungen in den Gruppen der Studien vorgelegen haben, muss man sich auf das beziehen, was dokumentiert ist – das war der Ausschlag –, aber nicht auf das individuelle problematische Fenster, in dem der Patient von diesen Leiden betroffen ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Kuntz.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Man kann sagen, dass Inkontinenzen, die über einen längeren Zeitraum bestehen, in der Regel Schließmuskelverletzungen darstellen, es sei denn, es sind neurologische Erkrankungen vorhanden. Das müsste man dann aber eigentlich bei der Diskussion solcher Patienten im Text der Publikationen erwähnen und diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Frau Biester.

Katharina Biester (IQWiG): Ich habe eine Frage, weil Sie die Begriffe „vorübergehend“ und „länger“ verwenden. Kann man denn ab einem bestimmten Zeitpunkt sagen, dass es sich

um eine Stressinkontinenz handelt, dass der Schließmuskel verletzt ist? Gibt es irgendein Zeitfenster? In den Studien sind die Zeitfenster tatsächlich nur ganz selten beschrieben. Aber gibt es einen Anhaltspunkt, wenn wir eine solche Beschreibung für eine Studie hätten?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Dazu gibt es sicherlich keine prospektive Untersuchung. Es gibt lediglich die klinische Erfahrung, die damit zusammenhängt, dass man die Wundheilung beobachtet. Sie ist allerdings von Patient zu Patient etwas variabel. Wenn man beispielsweise eine resezierte Prostatatome betrachtet und eine komplette Abheilung gesehen hat – das heißt einen neuen Schleimhautüberzug der gesamten Loge –, dann kann man davon ausgehen, dass der Heilungsprozess abgeschlossen ist. Das bewegt sich in einem Zeitraum von sechs Wochen bis zu sechs Monaten mit einem Peak bei zwei bis drei Monaten, würde ich sagen. Ich glaube, es würde sich kein Urologe trauen, vor dem Ablauf eines halben Jahres einen Patienten als belastungsinkontinent zu klassifizieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ich habe eine Nachfrage zur Präzisierung; denn das ist wichtig. Wir wollen versuchen, die Informationen so richtig wie möglich aus den Studien herauszuziehen. Eigentlich müsste doch dann in Studien oder in Publikationen sauber dokumentiert sein, dass es sich um solche Inkontinenzformen handelt. – Ich drücke es noch einmal anders aus: Wir stehen ein bisschen vor dem Problem, dass oft einfach nur das Schlagwort Inkontinenz dasteht und wir eben nicht differenzieren können, ob es sich um eine passagere Form handelt, was man oftmals womöglich sogar unterstellen muss, weil der Beobachtungszeitraum viel zu kurz ist, oder ob es sich um eine sehr schwerwiegende Form handelt – wie gerade von Ihnen geschildert – gegebenenfalls mit einer Verletzung des Schließmuskels.

Wenn wir die Frage stellen, ob es sich um ein wirklich schwerwiegendes oder eben um ein weniger schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis handelt, ist diese Information entscheidend. Ich entnehme der Diskussion ein bisschen, dass wir diese wichtigen Informationen in Publikationen vermutlich oft nicht haben werden. Wie können wir das differenzieren? Wie helfen Sie uns?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe noch eine Frage, die ich anschließen möchte: Könnten Sie uns konkret sagen, wie sich die Anteile dieser beiden Formen der Inkontinenz bei den Laufzeiten der Studien verändern? Ist es möglich, das zu beantworten? Könnten Sie zum Beispiel bei einer Studie, die über einen Monat geht, sagen: Wir nehmen an, dass ein Anteil von soundso vielen Patienten mit einer vorübergehenden Inkontinenz enthalten ist. Wenn eine Studie über ein halbes Jahr geht, glauben wir, dass es mehr in diese und jene Richtung geht. – Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich gehe davon aus – wobei man wirklich, wenn man das genau sehen möchte, in jedes Papier hineingucken müsste; das kann ich nicht –, dass bei der Untersuchung gerade in den Vergleichsstudien, die hier zur Debatte stehen, die Belastungsinkontinenz als Inkontinenzparameter gewählt ist, sodass man eigentlich sagen muss: Die Unterscheidung zwischen Belastungs- und Urgeinkontinenz ist an dieser Stelle wahrscheinlich nicht hilfreich. Lediglich die Tatsache, dass ein Operateur den Patienten als inkontinent eingestuft hat, fließt hier in das Merkmal schwerwiegendes Ereignis ein. Denn für den Operateur ist Inkontinenz ein schwerwiegendes Ereignis.

Das heißt, man muss eigentlich alle Inkontinenzepisoden, die dort klassifiziert wurden, dem Worst-Case-Szenario zuordnen, auch wenn es in dem einen oder anderen Protokoll nicht genau differenziert wurde, was durchaus zu kritisieren ist. Vier Wochen haben überhaupt keinen Sinn. Wir betrachten hier Untersuchungen mit einem Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Da ist es durchaus so zu beurteilen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner. Bitte schön.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich will noch einmal versuchen, es ein bisschen pragmatischer darzustellen. Ich halte es, ehrlich gesagt, für eine spitzfindige Diskussion. Der Punkt ist, dass ein Patient, wenn er über ein Verfahren aufgeklärt wird, über den Prozentsatz einer Inkontinenz aufzuklären ist. Für den Patienten ist es zunächst völlig uninteressant, welche pathophysiologische Form dahintersteckt. Das hat auch therapeutische Konsequenzen; das ist gar keine Frage. Man kann eine Dranginkontinenz natürlich medikamentös und eine Belastungsinkontinenz im Regelfall operativ behandeln, wenn es nun gar nicht anders geht.

Aber es ist doch nun so: Wenn ich ein Follow-up von drei Monaten und ein Follow-up von einem halben Jahr habe, mag die Inkontinenz sinken, aber trotzdem ist für den Patienten wichtig, dass er drei oder sechs Monate lang und vielleicht zur Hälfte noch nach einem Jahr inkontinent ist bei einer Wahrscheinlichkeit von sechs Monaten. Ich bitte Sie: Wo wollen Sie dem Patienten jetzt die Entscheidung lassen? Wollen Sie sagen: „Sie haben Glück, Sie sind bei dem einen Verfahren drei Monate lang inkontinent, und bei dem anderen Verfahren sind Sie zu einem hohen Prozentsatz eben nicht inkontinent, aber nach einem Jahr ist alles vorbei“? – Ich glaube, das ist eine Wertung, die wir hier nicht vornehmen sollten.

Wir sollten sagen: In einem Vergleich der Studien – das ist die Information, die wir haben –, in einer Randomisierung, haben wir wenige Informationen, aber es gibt sie. In einem definierten Follow-up – die Studien sind ja im gleichen Follow-up gelaufen, zumindest die randomisierten – haben wir einen Prozentsatz von Inkontinenz, der soundso hoch ist, unabhängig von der pathophysiologischen Definition. Ich denke, das ist eine Regelung des Verfahrens. Dann können wir in die Details gehen.

Ich sage noch einmal: Sie können dieses Studien-Design nicht erwarten, weil diese Untersuchung für den Patienten invasiv und nicht akzeptabel ist. Es gab andere Studien im medikamentösen Bereich – Urodynamikstudien –, um die Pathophysiologie dieser Medikamente festzustellen. Sie waren nur aufgrund des Studien-Designs einer urodynamischen Diagnostik nicht durchführbar; das möchte ich zu bedenken geben. Das heißt, die Information ist nicht da und – denke ich – auch nicht zu beschaffen oder nur ganz schlecht in Studien realisierbar. Die Frage ist: Welche Informationen haben wir durch die Interpretation der unterschiedlichen unerwünschten Ereignisse der einzelnen Verfahren? Das lässt sich durchaus anzweifeln.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe eine praktische Frage zum Verständnis. Wenn Sie einen Patienten aufklären – natürlich ist das der entscheidende Punkt –, wird der Patient doch wissen wollen: Wenn ich denn schon mein Wasser nicht halten kann, wird das denn so bleiben, Herr Doktor, oder geht das weg? – Dann müssen Sie ihm doch irgendeine Wahrscheinlichkeit sagen. Ist das von zehn Patienten, die so operiert werden, nur einer oder von 100 Patienten einer? Wie machen Sie das, wenn Sie keine Informationen durch Studien haben?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Man macht in jedem Einzelfall eine Diagnostik und untersucht die Pathophysiologie. In sehr vielen Fällen sind das übrigens Mischinkontinenzen, die also beide Anteile haben, und bei denen man beide Anteile unterschiedlich behandeln muss. Es bleibt aber die Notwendigkeit einer Diagnostik und einer entsprechenden Therapie.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das werde ich als eine ausweichende Antwort.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Sawicki, die Datenlage ist wirklich nicht transparent genug. Zum Beispiel weiß man von Untersuchungen von vor 15 Jahren, an die ich mich erinnern kann, dass festgestellt worden ist, dass die Inkontinenz nach TURP zu 80 % eine Dranginkontinenz ist. Die meisten Leute waren der Meinung, dass das alles Belastungsinkontinenzen aufgrund der Sphinkter-Verletzung sind; das stimmt gar nicht. Das ist eher nach der radikalen Prostatektomie der Fall. Die Inkontinenzen nach transurethraler Resektion sind passager. Dabei handelt es sich oft auch definitiv in hohem Maße um Dranginkontinenzen. Die Datenlage ist nicht so einwandfrei, dass wir es beurteilen können. Aber ich bitte Sie noch einmal: Was hat das für eine Relevanz für die Patienteninformation und für die Beurteilung der Studien? Die Inkontinenz ist zu einem unterschiedlichen Prozentsatz vorhanden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Höfner, das ist okay. Aber bei der Frage, warum das so relevant ist, haben wir Ihren Punkt aufgegriffen. Sie haben gesagt: Ihr habt hier einen dicken Fehler gemacht, weil ihr nicht die Definition der ISO verwendet. – Jetzt wollen wir gerne die

Definition der ISO verwenden, woraufhin Sie sagen: Es ist aber völlig irrelevant, ob es bleibende – –

(Widerspruch von Dr. Richard Berges [Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen] und Prof. Dr. Rolf Muschter [Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen])

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist doch ein ganz anderes Thema.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, die ISO-Definition fragt danach, ob eine Behandlung dazu führt, dass ich etwas machen muss, damit die Störung nicht bleibend wird, also ob es sich um eine passagere oder um eine nicht passagere, also um eine permanente Störung handelt. Das ist der einzige Unterschied der ISO-Definition. Das haben wir aufgegriffen und gesagt: Deswegen müssen wir versuchen, hier zu differenzieren, ob eine Störung passager oder nicht passager ist. Jetzt sagen Sie: Nein, auch passagere Störungen sind für den Patienten ganz wichtig und relevant. – Das entspricht aber nicht mehr der ISO-Definition; das will ich damit nur sagen.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Lange, vielen Dank, dass Sie auf diesen offenkundigen Dissens hinweisen, der gar nicht gewollt ist.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Okay.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): An dieser Stelle sprechen wir natürlich leider schon wieder von der klinischen Relevanz. Dazu sagte Herr Höfner – das wollte ich auch zum Ausdruck bringen –: Es ist egal, welche Form der Inkontinenz im Beobachtungszeitraum auftritt: eine passagere oder eine bleibende. Es würde eigentlich immer dazu führen, dass man sie als schwerwiegendes Ereignis klassifiziert, weil der Patient zumindest in diesem Zeitrahmen in seiner Gesamtsituation höchst eingeschränkt ist.

Man muss noch einmal auf die Stelle zurückverweisen, an der es den Unterschied zur relativen Operationsindikation gibt, bei der es natürlich ganz anders zu bewerten ist. Zum einen kann ich ihm sagen, er kann noch zehn Jahre lang Medikamente nehmen, ohne dass ihm etwas passiert, aber dafür wird es langsam schlechter. Oder wir können ihn operieren, und dann hat er mit einem relativen Anteil einer passageren Inkontinenz von möglicherweise drei Monaten zu leben. Dann ist das für den Patienten von anderer Relevanz, als wenn ich ihm sagen würde: Es ist eine absolute OP-Indikation, und daher musst du jetzt operiert werden; alles andere ist für dich Quatsch. Nun durchlebe bitte auch die drei Monate passagerer Urge- oder Dranginkontinenz. – So ist es wahrscheinlich sehr schwierig, dies zu bewerten. Deswegen sage ich

noch einmal, was ich eingangs gesagt hatte: Man sollte eine Inkontinenz, wenn sie in der Studie als Endpunkt klassifiziert worden ist, immer als ein schwerwiegendes Ereignis einstufen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es ist schade, dass hier jetzt kein Patientenvertreter sitzt. Denn er würde Ihnen verdeutlichen, wie wichtig dieses Thema ist. Herr Berges hat es richtig gesagt: Es ist die Katastrophe schlechthin. Die Inkontinenz, die ein Patient ganz fiktiv und abstrakt befürchtet, ist der Hauptgrund dafür, dass er sich trotz einer schwerwiegenden Symptomatik nicht behandeln lässt und einer Operation ausweicht. Das erleben wir jeden Tag.

Herr Sawicki, was Sie ansprachen – was stellt ihr denn dem Patienten dar? –, ist in einem zwanzigminütigen Gespräch problemlos darzulegen. Wir führen diese Gespräche über Inkontinenz und die Unterscheidung, ob sie kurz oder lang dauern, jeden Tag mit einer Vielzahl von Patienten. Das könnten wir hier sofort tun, nur würden wir Sie wahrscheinlich alle langweilen, weil es letztlich nicht wichtig ist. Was Herr Berges sagte, ist der entscheidende Punkt: Eine Inkontinenz ist ein schwerwiegendes Ereignis für den Patienten, weil sie die Lebensqualität wirklich in einem Maße reduziert, das man sich als Nichtbetroffener gar nicht vorstellen kann. Das muss man klipp und klar ins Feld führen.

Sie merken an unseren Reaktionen, dass wir dauernd zu relativieren versuchen. Denn wir müssen mit diesem schwerwiegenden Ereignis bei einer kleinen Prozentzahl von Patienten leben. Das ist sozusagen einfach das Schicksal. Wir erleben jeden Tag, dass wir einen Patienten in bester Absicht behandeln, der am Schluss mit diesem Desaster endet. Ob das nun bei einem Karzinom oder bei der BPH ist, sei einmal völlig außer Acht gelassen. Wir müssen aber gleichzeitig versuchen, die Patienten, die zu uns kommen, nicht so zu beeinflussen, dass sie sagen: Jetzt lasse ich mich nicht mehr behandeln, weil ich inkontinent werden könnte. – Das ist genau unser Problem. Wir relativieren dieses Problem laufend selber, weil wir in irgendeiner Form versuchen müssen, diese 98:2-Entscheidung rüberzubringen und die 98 % zu behandeln – die 2 % natürlich zwangsläufig auch, bei denen wir das Desaster am Ende erleben. – Die Zahlen waren aus der Luft gegriffen und haben nichts mit dieser Indikation zu tun. Das ist einfach das Problem. Und Sie erleben das Ausweichen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist keine Frage. Ich erlebe das Ausweichen; das stimmt. Ich frage mich tatsächlich – vielleicht können wir das hier auch einmal simulieren –: Was würden Sie mir denn sagen? Ich komme zu Ihnen als Patient. Ich habe Sie hier kennengelernt, aufgrund Ihrer Beiträge ein großes Vertrauen zu Ihnen und sage: Ich habe ein Problem. Die größte Angst, die ich habe, ist: Ich will auf keinen Fall inkontinent werden. Wie sind die Risiken bei den einzelnen Verfahren, dass ich nach einem Jahr noch inkontinent bin? Was würden Sie mir sagen?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wenn ich das direkt beantworten darf: Dann nehme ich mir ein Buch, das „Die urologische Begutachtung“ heißt. Dort sind die Prozentzahlen aufgelistet, die weltweiter Konsens sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Für die einzelnen Verfahren?

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie sind dort zumindest für das Standardverfahren aufgelistet. Die Größenordnung liegt bei 5 bis 10 %. Das können Sie je nach Studienmaterial ein bisschen rauf- oder runterschrauben, aber es liegt in dieser Größenordnung. Man muss etwa 5 % annehmen. Das sind alle Formen der Inkontinenz und nicht nur die klassische Stressinkontinenz.

Ich fange wieder an zu relativieren: Dabei muss man berücksichtigen, dass die Prostata dort eine Funktion hat; sie blockiert auch den Weg. Wenn Sie die Prostata kleiner machen, hat der Schließmuskel vom einen Tag auf den anderen einfach mehr Arbeit zu leisten, für die er bei dem älteren Patienten, bei dem er sich lange „ausruhen“ konnte, nicht mehr geschaffen ist. Ein Teil dieser Inkontinenz ist temporär und vorübergehend; aber bei vielen dieser älteren Herren regeneriert sich die Muskulatur nicht mehr, sondern bleibt auf Dauer zu schwach. Am Ende haben Sie dem Muskel zu viel seiner Obstruktion weggenommen – natürlich in der besten Absicht und weil Sie es auch mussten, weil sie das Wasserlassen erschwert hat. Aber das Resultat ist: Nun hat er zu wenig Obstruktion, und der Schließmuskel ist in der Relation zu schwach geworden. Dann müssen Sie ihn nicht verletzen. Das ist der Grund, warum wir 5 bis 10 % aufklären.

Bei den Alternativverfahren besteht dieses Problem je nach Verfahren in der gleichen Größenordnung, weil man im Prinzip das Gleiche tut; darauf wollten wir hinaus. Bei anderen Verfahren besteht es, weil wir weniger tun. Weil wir also weniger Desobstruktion bewegen, ist die Inkontinenz geringer. Das wissen wir.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Also würde ich sagen: Herr Doktor, es hängt nicht vom Verfahren ab, sondern davon, wie viel Sie mir wegnehmen.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ja, in gewisser Hinsicht kann man das vielleicht so definieren, aber es stimmt nicht ganz. Wir haben genau diese Standardisierung auch nicht für den Standard, der belegt: Du musst so oder so viel wegnehmen. – Solange Sie einen Elektrohobel in die Hand nehmen und Gewebe wegnehmen, ist das eine transurethrale Resektion. Zum „Wie viel“ gibt es einen Konsens, aber dazu gibt es keine Kontrollmöglichkeit. Es gibt keinen Vorher-Nachher-Vergleich oder sonst irgendetwas.

Das ist unser Problem schlechthin: Dass wir mit Volumenreduktionen leben und solche Dinge bewerten, die mit Methoden gemessen sind, die nicht sehr akkurat messen. Also, wir messen das letztlich am klinischen Ergebnis und zwar, dass der Patient zufrieden ist. Mit so globalen

Instrumenten arbeiten wir. Wir haben keine feineren Instrumente; das ist quasi die Problematik.

Das war ja unser Problem mit alternativen Verfahren: Wir konnten nicht wissen, ob es ausreicht, einen Teil dieses obstruierenden Gewebes zu entfernen. Was offensichtlich nach unseren klinischen Kriterien – ohne einen statistischen Zusammenhang – schon der Fall ist, aber gemessen an den Nebenwirkungen geringer ausfällt, weil wir eben offensichtlich weniger Gewebe wegnehmen. Es ist aber praktisch nicht möglich, dies in Prozentzahlen bzw. Zahlen zu übersetzen. Es gibt keine Studien darüber, das jetzt prospektiv zu tun, also zu sagen: Gut, dann nimmst du bei einer TURP einfach ein bisschen weniger weg. – Solche Studien gibt es nicht, weil sie methodisch gar nicht durchführbar sind.

Eine TURP müssen Sie sich vorstellen, wie wenn Sie einen Haufen Sand wegschichippen. Aber das rutscht immer wieder nach. Sie können zwar sagen, dass Sie nach fünf Schaufeln Sand aufhören, aber wenn Sie den Eindruck haben, dass der Sand immer noch im Weg liegt, dann werden Sie so lange schaufeln, bis kein Sand mehr im Weg ist. Und dann haben Sie auf einmal festgestellt, dass der ganze Haufen weggeschaufelt ist, weil es immer wieder runtergerutscht ist. Das ist sozusagen die bildliche Darstellung dessen, was da passiert. Also, eine unvollständige TURP ist kaum vorstellbar.

Das ist bei thermischen Verfahren anders. Da arbeitet man ganz anders. Da macht man eine thermische Koagulationsnekrose, die sich im Verlauf von selber abbaut; wie bei der TUMT, wie bei der interstitiellen Laserkoagulation, wie bei TUNA. Das ist methodisch völlig anders, und da geht eine Teilentfernung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es gibt auch einen ganz anderen Aspekt, Herr Sawicki, zu diesem Thema, und zwar ist das die Operateurabhängigkeit des Verfahrens. Sie können davon ausgehen – das haben wir letztes Mal schon sehr ausgiebig diskutiert –, dass die Vergleichsstudien, die wir hier haben, von erfahrenen Operateuren durchgeführt wurden. Die Praxis sieht aber anders aus.

Wenn Sie zu mir kommen und sagen, dass Sie nicht inkontinent werden möchten, dann sage ich Ihnen als erfahrener Operateur, dass Sie nicht inkontinent werden. Gehen Sie aber in eine andere Klinik, dann kann ich Ihnen darauf keine Garantie geben, weil ich nicht weiß, von wem Sie operiert werden. Der Grund ist der, dass die TURP – das ist das Standardverfahren, über das wir hier sprechen – eine enorme Lernkurve hat. Jeder, der dieses Verfahren erlernt hat, weiß, dass er ein oder zwei Patienten in seinem Leben möglicherweise auf dem Stecken hat; das sage ich mal ganz platt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist so bei Ärzten.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): – Das ist so bei Ärzten, ja. Aber Sie als Patient wollen das natürlich nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie möchten von dem Operateur mit der größten Erfahrung operiert werden, damit Ihnen das nicht passiert. Das ist der Grund, warum die Alternativen auf den Markt gekommen sind. Es ging darum, die Operateurabhängigkeit bzw. das Risiko aus dem System zu nehmen.

Das ist ein wesentlicher Aspekt, warum hingegangen ist, die TURP zu verlassen. Diese hat sich zwar weiterentwickelt, bildet allerdings immer noch ein Risiko. Wenn Sie heute einen jungen Kollegen nehmen, der den Greenlightlaser in die Hand nimmt, so kann er dieses nach zehn oder 20 OPs mit einem beratenden und erfahrenen Kollegen an der Hand sicher durchführen. Eine TURP nach 20 Anwendungen alleine durchzuführen, würde in einem Desaster enden. Und trotzdem tritt dieses Desaster immer wieder auf, weil die Manpower nicht vorhanden ist. Das heißt, Sie betrachten hier ein Feld weit ab von Studien, also eher den Bereich Versorgungsforschung, für den uns Daten hinter der Kliniktür fehlen – bis auf die TURP. Dazu haben wir Daten, weil das BQS eine Untersuchung dazu gemacht hat, wie es in den einzelnen Kliniken aussieht.

Zu den minimal invasiven Verfahren gibt es allerdings wenige Daten. Da gibt es nur den klinischen Blick. Und jeder Operateur weiß: Wenn ich laser, dann kann ich im Prinzip ziemlich sicher Gewebe entfernen, ohne dem Patienten Schaden zuzufügen. – Das ist etwas, was vielfach vergessen wird. Das betrifft alle minimal invasiven Verfahren. Deswegen haben wir damals schon eingangs gesagt: Wir müssen weg von der Betrachtung, was hinsichtlich der IPSS-Verbesserung relevant ist. Denn auf diesem Komplex des potenziellen Schadens für den Patienten liegen wir bei minimal invasiven Verfahren so immanent drunter, dass man in eine andere Richtung denken muss.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie sagen also, dass die neuen minimal invasiven Verfahren etwas für schlechte Urologen sind.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): De facto können Sie es so sagen; ja, das können Sie tun.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Okay.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist eine böse Darstellung, aber ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie ist ein bisschen zugespitzt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... man könnte es theoretisch so darstellen. Jemand, der das Standardverfahren nicht sauber beherrscht, der sollte lieber zu einem anderen Verfahren greifen.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Oder vielleicht die Leute zu einem Arzt schicken, der es beherrscht.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Genau. Oder das.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist keine Diskussion, die ich sehr mag.

Ich will es mal so sagen, um Ihre Frage zu beantworten; das war der Grund, warum ich mich eben gemeldet habe: Herr Sawicki, wenn Sie zu einem Urologen gehen und sagen, dass sie auf keinen Fall inkontinent werden möchten, und fragen, was er Ihnen anbieten kann, dann muss man Ihnen eigentlich sagen: Wir können Ihnen nichts anbieten. Gehen Sie zu einem anderen Kollegen. Vielleicht kann er Ihnen etwas anbieten. – Es beginnt dann sofort die Diskussion. Denn das ist ja das, was wir jeden Tag tun.

Die Darstellung der Relation zwischen Morbidität und Effizienz des Verfahrens ist ja das, was wir machen. Das heißt, man würde Ihnen sagen: Wenn für Sie das Kriterium der Nichtinkontinenz nach dem Verfahren das wichtigste Kriterium – darüber haben wir auch schon eine lange Diskussion geführt – ist, dann müssen Sie im Gegenzug eine geringere Effizienz des Verfahrens akzeptieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Mit der Möglichkeit der Eskalation hinterher.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Exakt. Dann würde man zu Ihnen sagen: Sie dürfen auf keinen Fall eine TURP kriegen – immer unter der Voraussetzung, dass es keine andere Indikation gibt, das zu tun.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Außer ich gehe zu Herrn Berges.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Bitte, lassen Sie uns diese Operateursdiskussion außen vor lassen. – Dann würde man Ihnen sagen: Wenn das für Sie wichtig ist, dann dürfen Sie auf keinen Fall eine TURP kriegen.

Ich will damit nur sagen: Sie wissen, dass man so die Frage natürlich nicht beantworten kann. Wir befinden uns ja immer in der Relation zwischen Effizienz und Morbidität der Verfahren.

Global kann man sagen; das ist in der Tat richtig: Je invasiver man ist, je mehr man abladiert oder von der Prostata wegnimmt, desto höher ist die Morbidität des Verfahrens. Deswegen sind all diese Verfahren entwickelt worden. Das heißt, man ist mit der Ablationsgröße – das heißt mit der Reduktion von Gewebe – immer weiter zurückgegangen, bis hin zur Null-Ablation bei der Niedrigenergie-TUMT, bei der gar nichts abladiert wird, sondern sozusagen nur Nerven gekocht werden; da haben Sie die geringste Morbidität.

Oder nehmen Sie die TUMA. Das ist ja nur ein Hitzeverfahren, das de facto Nerven kocht und kaum Gewebemasse reduziert; da gibt es die geringste Morbidität. Allerdings ist es symptomatisch sehr effizient. Im Sinne der Obstruktionsverbesserung ist es allerdings kaum effizient oder gar nicht wirksam. Das ist die Relation, die wir jeden Tag finden müssen. Deswegen kommen wir zu dem Punkt; das ist genau das, was wir sagen: Wir müssen auch in der Wertigkeit von Nebenwirkungen wissen, was in unserer Darstellung eine schwere Nebenwirkung für den Patienten ist. Das ist die Erfahrung, und das drückt ISO aus unserer Sicht am besten aus. Daher verstehen wir die Wertigkeit von ISO eigentlich eher als Patientenrelevanz als das, was die Medikamente aussagen. Denn das ist für uns keine klinisch machbare Größenordnung, die dort dargestellt wird.

Insofern ist es klar, dass wir den Patienten dann – damit komme ich noch mal auf Ihre Frage zurück – eine Relation zwischen Effizienz und Morbidität anbieten müssen, wenn die Frage so gestellt wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Rohde.

Dr. Volker Rohde (HELIOS Klinik, Bad Schwartau): Ich wollte nur die Größenordnung der Anzahl der Verfahren, wie sie in der Republik 2002/2003 benutzt worden sind, in den Raum stellen. Der BQS-Bericht ist des Öfteren zitiert worden, und wir wissen, dass bei diesen 60.000 Eingriffen, die 2002/2003 endoskopisch transurethral mit allen Verfahren, die zur Verfügung stehen, durchgeführt worden sind, weniger als 10 % auf diese minimal invasiven Verfahren zurückfallen. Das heißt, so klinisch relevant, wie es jetzt den Anschein in der Diskussion hat, sind diese Verfahren – zumindest für drei oder vier Jahre stehen diese Daten zur Verfügung – beileibe nicht. – Das ist der eine Aspekt.

Der zweite Aspekt ist: Was spricht eigentlich dagegen – damit möchte ich den Faden zur Inkontinenz doch noch einmal aufgreifen nach dieser langen, großen Schleife –, dass wir die ISO-Kriterien zugrunde legen? – Ich meine den Vorschlag, den Frau Biester formuliert hat, welcher beinhaltet, die Inkontinenz mit den Zusätzen, sofern sie in der Literatur erfasst worden sind, als schwerwiegend zu klassifizieren. Wir legen bei diesem angewendeten Vorschlag die ISO mit ihrer Definition ja zugrunde. Was spricht dagegen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Kuntz.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Das hat sich jetzt erledigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich wollte nur auf den BQS-Bericht eingehen. Da wurde nicht verlangt, die Alternativverfahren zu erfassen. Es ging nicht um die Erfassung der Behandlung von N40, sondern es geht um die transurethralen Resektion der Prostata. Das heißt, in meiner Klinik beispielsweise sind die alternativen Verfahren nicht erfasst. Von daher halte ich das nicht für repräsentativ. Die TURPs sind selbstverständlich alle erfasst worden. – Das ist der eine Teil.

Zweitens. Sie haben natürlich recht mit der mangelnden Marktpenetranz der Verfahren. Das liegt schlichtweg daran, dass die Vergütungssituation unklar ist und dem ein sehr hohes Investitionsniveau entgegensteht. Also: Selbst wenn ich davon überzeugt bin, muss ich mir überlegen, ob ich 150.000 € für eine Maschine ausbebe, die ich vielleicht ein Jahr später nicht mehr benutzen kann, weil es nicht mehr vergütet wird. Das ist ja die Situation, in der man über zehn Jahre gelebt hat. Und da haben sich die meisten Kliniken zurückgehalten – ungeachtet der Datenlage und ungeachtet aller anderen Argumente. Ich denke, das ist einfach eine Frage der Rechtssicherheit gewesen bzw. immer noch eine Frage der Rechtssicherheit. Das sage ich ohne einen Vorwurf in eine Richtung; das bitte ich nicht so zu verstehen, aber das ist die Tatsache.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir sind bei den unerwünschten Ereignissen.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Die Existenz der vielen Verfahren muss man auch darin begründet sehen, dass natürlich sehr viele Nachahmerprodukte und Me-too-Effekte eingetreten sind. Ich denke, das Problem liegt tatsächlich darin – das haben die Konsensuskonferenzen letztlich seit zehn Jahren getan –, dass man nicht mehr guckt, welche Energiequelle man eigentlich einsetzt. Man guckt vielmehr, was man am Gewebe macht. Nehme ich Gewebe weg? Nehme ich kein Gewebe weg? Nehme ich es sofort weg? Nehme ich es verzögert weg?

Es ist eigentlich die richtige Betrachtungsweise, wenn man sagt: Schneide ich es raus? Brenne ich es weg? Oder koaguliere ich es und warte auf den sekundären Effekt? – Hier habe ich drei verschiedene Optionen, und da kann man auch die Klassifikation in Inkontinenz oder in Risiken treffen; das sagte Herr Berges gerade. Das ist im Grunde genommen die Betrachtungsweise.

Dann kann man hinterher nachgucken, ob die Mikrowellen einen Vorteil gegenüber Radiofrequenz oder Lasern haben. Das ist aber eine sekundäre Frage. Erst einmal stellt sich die Frage: Kann ich mit einem Laser überhaupt genauso gut schneiden wie mit einem elektrischen Instrument? – Und wenn man es kann, stellt sich hinterher die Frage, ob das eine oder das andere irgendwelche Vorteile hat. Aber Schneiden muss ich mit Schneiden und Verbrennen mit Verbrennen vergleichen. Das ist einfach das Problem bei den Verfahren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, aber trotzdem glaube ich, dass eine Fachgesellschaft das Problem hat, Regeln aufzustellen. Und diese Regeln – das tun einige – kann man nicht aufgrund seiner eigenen Erfahrungen aufstellen, sondern man muss sie nach objektiven Kriterien aufstellen. Und insofern wird die Fachgesellschaft bei der Aufstellung von Leitlinien ähnliche Probleme realisieren, wie auch wir sie jetzt haben. Also, das Problem, vor dem wir gerade stehen, müssten Sie eigentlich kennen. – Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das Problem kennen wir sehr genau, aber wir haben einen etwas anderen Datenpool, den wir betrachten. Denn wir haben eine andere Fragestellung als die dieses Vorberichts. Durch Ihre Methodik ist der Datenpool geschrumpft, und es wird natürlich nur noch ein ganz kleiner Bruchteil der Evidenz betrachtet, während wir sozusagen einen viel größeren Datenpool unter diesem Aspekt betrachten.

Ich sage es noch einmal: Sie kommen zu mir und sagen: Ich möchte nicht inkontinent werden. – Das ist es ja, was sie möchten. Sie möchten nachher wieder gut Wasser lassen können und nicht inkontinent sein. Und ich sage Ihnen: Beim reseziere bei mir, werden Sie es nicht, es sei denn – das sage ich Ihnen auch –, ich bekomme bei der Resektion einen Herzinfarkt; ich sage es jetzt einmal ganz platt. Dann falle ich um und reseziere Sie so, dass Sie inkontinent werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber dann kommt der Leitende Oberarzt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, der ist jetzt nicht da. Ich bin mein eigener Oberarzt. Ich falle einfach um, und dann ist es auch schon zu spät. Denn ein Schnitt reicht. Bis der kommt, ist es schon zu spät.

Das heißt, Ihre Frage müsste in dem Sinne beantwortet werden: Das Risiko ist de facto nicht null. Ich weiß, das Risiko ist auch nicht null, dass ich heute nicht nach Hause komme. Und das Risiko zu minimieren, heißt, ich müsste de facto auf ein anderes Verfahren übergreifen, bei dem das auch nicht passieren kann.

Jetzt können Sie hingehen und die einzelnen Verfahren beleuchten. Dann werden Sie feststellen: Es bleibt am Ende eigentlich nur ein Verfahren übrig, nämlich die Hochenergie-TUMT. Das sage ich nicht, weil sie sie so toll finde – Herr Lange hat mich vorhin schon mal zitiert –, sondern weil dann de facto der Operateur in seiner Gesamtheit seiner Lernkurve und seiner potenziellen Gefahren, die er in diesem Szenario ausübt, auf ein Minimum reduziert wurde.

Auf ein Minimum, nämlich nur noch das Katheterlegen. Auch dabei könnte er etwas falsch machen. Auch dabei sind Desaster passiert; in der FDA beschrieben. Aber diese Wahrscheinlichkeit ist in der Masse betrachtet fast so hoch wie ein Sechser im Lotto.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das wäre für mich zum Beispiel akzeptabel.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Genau.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Jetzt kommt wahrscheinlich wieder die Schleife, und dann kann man es wahrscheinlich auch abbrechen und beenden. – Hier haben wir wieder das Problem: Wie ist es in Studien dargestellt, um die wichtigen, schwerwiegenden Desaster von nicht so wahnsinnig schwerwiegenden Problemen abgrenzen zu können. Sie haben gerade die TUMT angesprochen. Sie haben gesagt, da kann eigentlich nichts passieren. Die aktuellste Studie zur TUMT sagt, dass es in 3 % der Fälle zu Inkontinenz kommt. Das werden wahrscheinlich die harmlosen Fälle sein, zu denen Sie sagen: Das ist nicht so das Riesenproblem. – Denn Sie sagen – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: 3 % ist aber nicht wie sechs Richtige im Lotto.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, und das wollte ich damit deutlich machen. 3 % ist ein bisschen mehr als sechs Richtige im Lotto.

Das ist unser Problem. Herr Berges, wir folgen Ihren Argumenten und können Sie wunderbar verstehen, aber wir haben das Problem – ich fürchte, das haben Sie in Ihren Leitlinienkonferenzen letztlich auch –, dass wir die Publikationen haben, und in den Publikationen ist die Dokumentation – ich drücke es mal ganz vorsichtig aus – suboptimal. Das haben wir beschrieben – nichts anderes. Die Publikationen haben Sie teilweise selber erstellt; so ist es ja nicht. Es ist ja nicht so, dass es Personen von einem ganz anderen Stern sind, die es nicht gut aufschreiben. Es sind ja Urologen gewesen, die die Studien gemacht und die Publikationen geschrieben haben, und diese sind in urologischen Journals erschienen und angenommen worden. Ich sage das nur, um die Problematik deutlich zu machen. Ich glaube, wir haben es jetzt verstanden ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir haben es jetzt ausreichend diskutiert.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): ... und wir werden versuchen, mit diesem Wissen, das Sie uns jetzt noch mal vermittelt haben, umzugehen und das als Desaster zu beschreiben – natürlich für alle gleich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann schließen wir die Diskussion aber ab – auch aus Miktionsgründen.

(Heiterkeit)

Bitte schön, Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Man muss noch einen Satz sagen, damit wir das Problem nicht zerreden. Wir haben festgestellt, dass durch die unterschiedliche Hierarchisierung, die wir verlangt haben, eine Verschiebung des Gesamtbildes entsteht. Es war unser Anliegen, Ihnen das rüberzubringen.

Ich zeige Ihnen eine Tabelle. Das ist die Interpretation der Tabelle 157 in dem Papier. Sie sehen hier: „zugunsten Alternative“. – Das ist eine Originalformulierung; nur für den Statistiker. Hier steht: „zugunsten Standard“. Hier vorne sehen Sie im Cluster „zugunsten Alternative“. Hier oben steht gerade das, was wir als schwerwiegende Nebenwirkung definieren. Das heißt, der Cluster, der zugunsten Alternativen ist, geht klar in die Richtung schwerer Blutdruck, ED⁵, dann steht Ejakulationsdysfunktion und dann kommt die Re katheterisierung. Also, die Hauptprobleme stehen hier oben, und sie gehen klar in die Richtung zugunsten der Alternativen.

Wenn man das anders gewichtet, also die Hierarchisierung anders vornimmt, dann sieht das Bild ganz anders aus.

Zur Inkontinenz gibt es keine Tabelle; da muss man ganz genau lesen. Das sind im Prinzip die Seiten, auf denen man das suchen muss. Da steht: „zugunsten Alternativen“ und „vergleichbar Standard“; Originalformulierung. Das sind nicht viele Verfahren; es sind nur sechs Verfahren dokumentiert. Das ist die Datenlage Ihres Berichts⁶. Da gibt es keine Säule, die uns sagt, dass irgendetwas zugunsten Standard existiert. Das ist es, was ich meine.

Das ergibt sich aus der veränderten Hierarchisierung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Problem wird sein, wie man daraus ein Fazit formuliert. Dazu kommen wir nach der Pause.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das machen wir gleich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Hat sich erledigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich wollte gar nichts sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Noch ein Punkt zu den unerwünschten Ereignissen.

Katharina Biester (IQWiG): Das betrifft den Punkt Reintervention; diesen haben wir den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zugeordnet. Da erfolgte in den Stellungnahmen die Anmerkung, dass es zum einen keine Komplikation sei; dazu wurde eine Arbeit von Din-

⁵ ED = Erektile Dysfunktion

⁶ An dieser Stelle war die Aufnahme schlecht verständlich.

do et al. 2004 zitiert. Dindo et al. sagt: Wenn das ursprüngliche Behandlungsziel einer Intervention nicht erreicht wurde, dann kann die darauf folgende Maßnahme nicht als Reintervention bewertet werden. Es sei vielmehr ein „Failure to Cure“.

Hier ist es uns ganz wichtig, zu sagen, dass wir im Vorbericht nicht von Komplikationen sprechen, sondern von unerwünschten Ereignissen und dass unserer Ansicht nach auch ein Failure to Cure ein unerwünschtes Ereignis ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Okay, dann behandeln wir erst einmal diesen ersten Aspekt. – Ich habe ein allgemeines Nicken vernommen. Vielleicht ist es damit abgeschlossen. – Okay, also Zustimmung.

Herr Zenk.

Stefan Zenk (Medtronic GmbH): Uns ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Kennzeichen eines minimal invasiven Verfahrens ist, dass es mit höheren Reinterventionen behaftet sein kann. Und deshalb ist es für uns wichtig zu verstehen, dass Reintervention nicht automatisch Komplikation bedeutet. In diese Richtung geht auch die Dindo-Arbeit, die chirurgische Prozeduren unterschiedlich klassifiziert.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das wäre wieder das Stufenthema.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das finde ich interessant; die Argumentation ist spannend. Auf der einen Seite sagt man: Die Standardverfahren haben immanente Komplikationen in sich. Das ist ja der schöne Vorteil an den minimal invasiven Verfahren. Denn sie haben nicht diese Komplikationen wie beispielsweise TUR-Syndrom oder schwere Blutungen. Jetzt haben die minimal invasiven Verfahren irgendetwas Immanentes, aber das wollen wir nicht als Komplikation sehen. Das kann man so nicht machen. Wir müssen schon mit gleichen Maßstäben arbeiten.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Als unerwünschtes Ereignis.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Also, das muss man sagen. Das ist immanent.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Also, wenn eine Therapie nicht zum Ziel führt, dann ist es ein unerwünschtes Ereignis.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das hatten wir vorhin schon zu Ihrer Frage gesagt, ob wir eine Stufentherapie akzeptieren würden. Wir finden, das ist nicht der richtige Weg. Das hatten wir – glaube ich – beantwortet. Insofern ergibt sich schon daraus eine Unterlegenheit eines Verfahrens, wenn es zu einer nicht akzep-

tablen Reinterventionsrate führt. Relativ muss man allerdings ganz genau betrachten, was eine Reintervention ist. Ist es der Einsatz eines erneuten operativen Verfahrens oder vielleicht ein medikamentöses Verfahren? – Beides hat für den Patienten einen ganz anderen Stellenwert.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist völlig richtig. – Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Frau Biester, was Sie gerade gesagt haben, ist wichtig. Es geht darum, dass man zwischen Komplikationen und unerwünschten Ereignissen unterscheidet. Es ist unbenommen, dass eine Reintervention ein unerwünschtes Ereignis, aber keine Komplikation ist. Wenn wir diese Unterscheidung treffen, dann können wir uns darauf einigen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist richtig.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Und es ist schon gar keine schwere Komplikation.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Klar, ein unerwünschtes Ereignis schließt zwar Komplikation ein, aber Komplikation schließt nicht alle unerwünschten Ereignisse ein.

Herr Muschter.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das Einzige, was man sehr spezifisch betrachten muss, ist die Rekatheterisierungsrate. Das heißt, das als Reintervention zu bezeichnen, ist problematisch, weil man versucht, nach solch einem Verfahren zum frühestmöglichen Zeitpunkt den Katheter zugunsten des Patienten zu entfernen. Also, wer in seinem Studiendesign sagt: „Der Katheter bleibt drei Wochen drin“, der hat mit Sicherheit eine niedrigere Reinterventionsrate, was die erneute Kathetereinlage bedingt. Das ist bei einem Studiendesign, das die Entfernung des Katheters nach einer Woche vorsieht, natürlich ganz anders.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Klar.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist bei den Studien leider nicht einheitlich gemacht worden, und von daher ist diese Information darüber, wie viele Patienten noch einmal einen Katheter bekommen haben, relativ wertlos. Ich denke, man muss anerkennen, dass nach Alternativen, die nicht sofort zu einer Gewebeablation führen, eine Katheterisierung notwendig ist, weil die Patienten zunächst eine Harnverhaltung bekommen. Man kann allenfalls messen, wie lang diese Zeit durchschnittlich ist.

Man kann es aber nicht an dem Manöver messen, ob man den Katheter reinmacht oder rausnimmt. Da kann man es nicht wirklich messen. Und deswegen ist eine erneute Kathetereinlage kein UE. Das ist Teil des Managements in der Prozedur.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Wesentliche war für mich, dass Sie gesagt haben, dass es aufgrund der Studiendurchführung gar nicht zuverlässig erhebbar ist.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Richtig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Um dies noch einmal zu präzisieren. Also, wir haben schon zwischen Rekatheterisierung und Reintervention differenziert. Unter Reintervention haben wir schon etwas mehr als Rekatheterisierung verstanden.

So ganz kann ich dem aber nicht folgen. Das ist schon wieder der Punkt. Sie sagen: Na ja, es gehört zum Verfahren, dass man noch mal einen Katheter legt. – Noch mal zur Patientenaufklärung. Mir wäre schon wichtig, ob ich so ein Rohr in die Harnröhre über einen mehr oder weniger langen Zeitraum mehrfach hineingeschoben bekomme oder nicht. Das hätte für mich einen ziemlich hohen Stellenwert.

Ich glaube, das darf man nicht als unwichtig erachten. Wie Sie es schon dargestellt haben, gehört es zu den sekundär ablativen Verfahren – so wie Sie sie ja bezeichnen – dazu, dass dieses mit mehr oder weniger großer Häufigkeit erfolgen muss.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe Herrn Muschter so verstanden: In den Studien kann es durchaus anders sein als in der Praxis. Unter Studienbedingungen bleibt der Katheter beispielsweise drei Wochen drin. Unter praktischen Bedingungen sagt man: Ich entferne ihn, sobald es der Patientenzustand zulässt. – Vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, Sie haben mich nicht falsch verstanden, aber es kommt ein „Aber“ hinterher.

Sie kommen auf die differenzierte Patientenaufklärung, und genau das ist der Punkt. Also, das, was wir heute tun, wenn wir diese Verfahren anbieten, ist genau das, was Sie sagen: Man muss dem Patienten genau diese Wahlmöglichkeit geben. Man muss ihm sagen: Du hast bei dem Verfahren die und die unerwünschte Nebenwirkung weniger wahrscheinlich; beispielsweise Inkontinenz. Dafür musst du in Kauf nehmen, dass du danach einige Wochen mit einem Katheter rumläufst. – Das ist schlichtweg andernfalls nicht richtig, wenn man das verschweigt. Das kann man nicht tun. Denn es ist Bestandteil der Behandlung. Natürlich ist es unerwünscht, aber es ist ein Teil der Behandlung, ohne den man nicht auskommt. Das gilt für thermische Verfahren; ich rede jetzt von TUMT, TUNA, VLAP oder interstitiellen Laser.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich meine, Herr Lange, Sie haben irgendwo im Gutachten geschrieben, dass die Krankenhausver-

weildauer im Vergleich zu einem ambulant durchführbaren Verfahren kein Kriterium sein kann. Ich meine, das habe ich an einer Stelle gelesen. Das ist natürlich immanent.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wenn wir das geschrieben hätten, würde das unseren Methoden widersprechen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Im Gegenteil: Lesen Sie das Fazit. Ich glaube, wir haben sogar geschrieben, dass die Krankenhausverweildauer ein Vorteil ist. Darüber müssen wir nicht weiter sprechen. Es kann nicht sein. Es wäre Unsinn, wenn es da stünde.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Einverstanden. Dann habe ich es falsch aufgenommen. Denn es wundert mich, weil Sie am Ende sagen, dass die Krankenhausverweildauer ein Kriterium ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, sicher.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Auch die Katheterverweildauer wird aufgegriffen. Es kann kein Kriterium sein, wenn man den Patienten vor die Wahl stellt, ob er ins Krankenhaus möchte. Das ist das Problem. Es ist die Gewichtung beim Aufklärungsgespräch vor dem Patienten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber in einer randomisierten Studie kann es das sein.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Schwierig. Nehmen wir an, wir stellen einen Patienten vor die Wahl, welches Verfahren er möchte. Er kann entweder ins Krankenhaus gehen oder –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: In einer randomisierten Studie hat er keine Wahl.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Da hat er keine Wahl; das ist richtig. Dann ist eine Katheterverweildauer im Vergleich zwischen einem primär ablativen und sekundären ablativen Verfahren erst recht irrelevant. Denn das ist ein Parameter, der für den Patienten nur deswegen zur Relevanz wird, weil sie ihn randomisiert haben.

In der Praxis würde nie eine Randomisierung erfolgen. Vielmehr würden Sie dem Patienten sagen: Wenn du eine Narkose möchtest, dann gehst du ins Krankenhaus. Dann kannst du nachher zwar gut Wasser lassen, warst aber fünf Tage im Krankenhaus und bekamst eine Narkose.

Die Alternative dazu ist: Du möchtest nicht ins Krankenhaus. – Also, der Patient möchte nicht in die Klinik, und er möchte auch keine Narkose. – Dann musst du aber ertragen, dass du

14 Tage einen Katheter tragen musst. – Das ist eine andere Situation. Das heißt, in dem Moment ist die Katheterverweildauer kein Kriterium. Denn der Patient hat die Wahl.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Aber die Krankenhausverweildauer.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ja, aber in den randomisierten Studien erzeuge ich eine Situation, die nicht lebensnah ist. Ich habe den Patienten randomisiert, und der durfte sich gar nicht entscheiden. Dann wird das natürlich zu einem Unterscheidskriterium, das in der Praxis allerdings keine Relevanz hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, sicher, aber Sie brauchen die Ergebnisse der randomisierten Studie für die Patientenaufklärung, damit Sie ihm sagen, wie häufig zum Beispiel eine Rekatheterisierung erforderlich ist.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, nicht nach randomisierten Studien, aber nach Studien.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, ich kann dem Patienten sagen: Ich mache 100 TUMT-Behandlungen. Ich weiß, dass nach zwei Wochen 85 % der Patienten wieder Wasser lassen – allerdings noch nicht gut; der Flow ist noch schlecht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Stimmt, dafür brauche ich keine randomisierten Daten.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Dafür brauche ich keine randomisierten Daten. In einer randomisierten Studie will ich ja dies und das und jenes herauskriegen.

Insofern ist der Parameter Katheterverweildauer irrelevant. Denn der Patient konnte gar nicht wählen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das ist ja ganz wichtig, aber das ist doch gehopst wie gesprungen. Wir können sagen: Wir brauchen keine randomisierte Studie, um zu prüfen, dass man durch die TURP ins Krankenhaus muss. Das ist uns klar.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist die andere Sache.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das haben wir auch beschrieben. Und wir haben gesagt: Das wollen wir gar nicht in Studien sehen; das ist eigentlich immanent.

Das Gleiche gilt natürlich für die Katheterisierung. Ich kann sie nicht einfach wegdiskutieren, weil es klar ist, dass der Patient einen Katheter braucht. Also, das ist exakt der gleiche Punkt.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, das ist ein Nachteil.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Und man muss es dann als Nachteil ansehen. Man kann dann höchstens sagen, dass er nicht so relevant ist. Aber trotzdem muss man es schreiben.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es ist ein Nachteil.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Zenk.

Stefan Zenk (Medtronic GmbH): Meine Wortmeldung hat sich erledigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Lange, es geht um die Relevanz des Problems. Wir haben die Hierarchisierung nun besprochen. Das sind Probleme, die man akzeptieren und der Patient kennen muss, aber sie sind unter anderen Aspekten zu sehen. Sie sind keine Komplikationen, sondern eher unerwünschte Ereignisse. Ich denke, das ist schlüssig beantwortet.

Ich habe aber noch eine Frage, deretwegen ich mich eigentlich gemeldet hatte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Entschuldigung. Bevor Sie Ihre Fragen stellen, wüsste ich gerne, ob sich die anderen Wortmeldungen auf die vorherigen Aspekte beziehen. Herr Kuntz?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Nein, das gehört auch dazu.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das gehört auch dazu; Entschuldigung.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es gibt eine Formulierung, mit der wir ganz schlecht leben können:

„Da, wie bereits beschrieben, das TUR-Syndrom fast ausschließlich nach einer Behandlung mit einem der Referenzverfahren auftritt, kann es nicht einem Vergleich zwischen diesem Referenzverfahren und den Prüfinerventionen dienen.“

Das ist eine Komplikation, an der man sterben kann.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Vielleicht kann ich das präzisieren, denn es ist relativ einfach zu beantworten – es ist der gleiche Punkt wie eben: Es hat keinen Sinn, daraus einen Vergleichsmaßstab in Studien zu machen so wie Symptomscoreveränderungen. Das ist dem Verfahren immanent und kann im Wesentlichen nur bei der Standardtherapie eintreten, wenn man einmal von Annäherungen absieht. Man muss es beschreiben als eine mögliche Komplikation, die man vielleicht heutzutage auch bei der TURP durch neuere Techniken etwas besser in den Griff bekommt, also bipolare Techniken – darüber können wir auch noch sprechen –, wodurch bestimmte Probleme nicht mehr auftauchen können. Das muss man dann diskutieren. Nur ist ganz klar, dass das ein Nachteil dieses Standardverfahrens gegenüber dem minimal invasiven Verfahren ist, weil es dabei praktisch nicht passieren kann. Das haben wir aber auch so beschrieben, und von daher brauchen wir darüber nicht weiter zu reden, es ist völlig klar.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich darf den Ball mal zurückspielen; das ist das gleiche Thema. Sie haben gerade gesagt: Wir können nicht einfach hingehen und sagen, das eine ist weniger relevant als das andere ...

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... oder das gibt es nur prozedural bedingt immanent; so heißt Ihre Formulierung.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Richtig.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Deswegen können wir das nicht vergleichen. – Hier handelt es sich um das gleiche Thema. Dann bitte ich um gleiches Recht für alle.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Natürlich.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist die schwerste Komplikation, die überhaupt existieren kann: eine lebensgefährliche Komplikation.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Völlig d'accord.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Insofern ist das als schwerer Nachteil des Standardverfahrens – wenn wir so wollen –, um das zu werten, einzustufen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Dem ist fast nichts hinzuzufügen außer, Herr Sawicki, Sie würden mich jetzt nicht mehr fragen, ob Sie inkontinent werden, sondern ob Sie am TUR-Syndrom sterben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich hätte natürlich in der Realität viele Fragen. Letztlich sagen Sie immer: Die Patientenaufklärung ist die praktische Situation. – Das ist richtig, aber auch dort gibt es etwas, was Sie abstrahieren. Sie müssen von Gruppen ausgehen. Für die Vorhersage der Zukunft gehen Sie bei der Patientenaufklärung nicht nur vom Individualfall aus; logischerweise müssen Sie berücksichtigen, ob er älter oder jünger ist. Aber im Prinzip sagen Sie etwas darüber aus, wie häufig bei 100 ähnlichen Patienten ein unerwünschtes Ereignis auftreten wird. Auch da abstrahieren Sie eigentlich vom Einzelfall. Das können Sie nur aufgrund vorheriger systematischer Forschung machen. – Herr Berges und Herr Schorn haben das letzte Wort. Dann gehen wir essen.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich muss heftigst widersprechen ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, bitte.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... weil ich eben nicht nur aufgrund systematischer Forschung vorgehe, sondern – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe nicht „nur“ gesagt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich gehe von Evidenz aus. Ein Teil davon ist die systematische Forschung, ein Teil ist die klinische Evidenz ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Richtig.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... ein Teil ist meine eigene klinische Erfahrung. Davon gehe ich aus.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Richtig. Das habe ich auch gesagt. – Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Ich finde die Antwort, die Herr Lange zum Problem des TUR-Syndroms gegeben hat, noch nicht ausreichend befriedigend. Über dem Bericht steht „Nutzenbewertung“. Das TUR-Syndrom wird in der Einleitung erwähnt. Hinten im Fazit und in den Nutzenbewertungen wird es nicht mehr in die Nutzenbewertung einbezogen. Wenn Sie zum Beispiel das inhalative Insulin, das jetzt vom Markt genommen wurde, mit dem Injektionsinsulin vergleichen, würden Sie mir doch zustimmen, dass das inhalative Insulin nur verfahrensimmanent pulmonale Nebenwirkungen hat und dass das ein elementarer Bestandteil ist, wenn Sie die beiden Insuline miteinander vergleichen, der in die Nutzenbewertung mit-

einbezogen ist. Das heißt, Sie sollten – denke ich – darauf achten, dass Sie das in Ihrem Fazit hinten, wenn Sie von – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Entschuldigung, das habe ich nicht verstanden. Was war das mit dem pulmonalen Insulin?

Dr. Kai Schorn (DKG): Wenn Sie inhalatives Insulin mit subkutan applizierbarem vergleichen, beziehen Sie in die Nutzenbewertung doch auch die pulmonalen Komplikationen des inhalativen Insulins ein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Richtig.

Dr. Kai Schorn (DKG): Das ist verfahrensimmanent.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, das ist ergebnisgesteuert.

Dr. Kai Schorn (DKG): Es ist verfahrensimmanent, weil Sie diese Nebenwirkung bei subkutan applizierbarem Insulin gar nicht haben können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Warum nicht? Es könnte doch sein, dass ein subkutan injiziertes Präparat pulmonale Nebenwirkungen hat. Es kann auch sein, dass ein Präparat, das Sie inhalieren, keine pulmonalen Nebenwirkungen hat.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Schorn – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sollen wir nicht lieber Pause machen?

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, das müssen wir eben noch machen, weil es Herr Berges auch ein bisschen auf den Punkt gebracht hat, dass man am TUR-Syndrom sterben kann. – Wenn wir den Todesfall zum Maßstab nehmen, kommen wir wieder zu den Kathetern. Sie können mich von mir aus auslachen, aber wenn Leute über mehrere Wochen einen solchen Katheter in der Harnröhre haben, können sie sich infizieren. Das kann zu ziemlichen Komplikationen führen, an denen Leute auch sterben können.

Wenn wir schon über schwerwiegende Dinge sprechen, müssen wir es bitte auch fair machen. Dann möchte ich auch gerne in Studien die Todesfälle aufgrund einer zu langen Liegedauer von Kathetern mit den Todesfällen aufgrund des TUR-Syndroms verglichen haben – gerade heutzutage, wo das TUR-Syndrom aufgrund moderner Technik auch bei der TURP nicht mehr das Riesenproblem ist, jedenfalls nicht so, wie es früher war, Herr Schorn. Dann müssen wir es bitte auch so machen und nicht einfach nur – –

Dr. Kai Schorn (DKG): Aber es geht doch um den fairen Vergleich; das meinten doch die Experten. Man muss das Gesamtbild betrachten. Natürlich sind die neuen und die modernen Verfahren besser, aber es ist nicht verständlich, wenn man in der Einleitung erwähnt, dass es

eine schwerwiegende Komplikation beim Standardverfahren gibt, die die anderen alle nicht haben, weshalb das für den Vergleich dieser beiden Verfahren nicht relevant ist und sich hinten im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung nicht wiederfindet. Da müsste zumindest stehen, dass diese Verfahren zumindest diese Komplikation nicht haben, aber Sie nicht wissen, zu welchem Prozentsatz die Standardverfahren das mittlerweile haben. In einer solchen Art müsste es abgewogen werden. Es sollen ja gar nicht die Standardverfahren besonders hervorgehoben werden. Es geht nur darum, dass man die Komplikation von der Nutzenbewertung abtrennt, nur weil sie verfahrensimmanent ist. Das ist – denke ich – auch nicht ganz gerechtfertigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es gibt jetzt noch drei Wortmeldungen. Danach lasse ich keine weiteren Wortmeldungen mehr zu, auch wenn es wirklich auf der Seele brennt. Es geht nicht mehr. Danach machen wir Pause.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Herr Schorn – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Vielleicht adressieren Sie es nicht an eine einzelne Person. Sonst ist diese Person wieder zu antworten genötigt; also bitte ganz allgemein.

Dr. Guido Skipka (IQWiG): Das TUR-Syndrom findet sich nicht nur in der Einleitung, sondern wenn man den Bericht auch vor dem Fazit liest, in allen Vergleichen und in allen Ergebnisteilen, in denen wir etwas zum TUR-Syndrom in Studien gefunden haben. Das kann man in jedem Kapitel nachlesen. In der Zusammenfassung findet es sich auch.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist ein Plädoyer dafür, auch den gesamten Bericht zu lesen, wenn man sich dazu äußert. Es ist natürlich ein Problem aller unserer Berichte, dass sie sehr umfangreich sind. Häufig wird nur auszugsweise zitiert. Aber wer kann schon 200 Seiten oder sogar noch mehr lesen? – Herr Berges, bitte.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Sawicki, das war ein Satz, der uns sehr gut getan hat. Denn wir werden natürlich mit diesen 500 Seiten konfrontiert, die wir in einer Zeit bewerten müssen, die uns neben unserem Alltag kaum bleibt, um es ordentlich zu tun. Das ist richtig.

Ich wollte noch einmal auf Herrn Lange eingehen, weil ich glaube, dass es bei aller Mühe, die dahinter steckt und die wirklich von allen hier gesehen wird, trotzdem so ist, dass man bei den Katheterverweildauern sicherlich Unterschiede machen muss. Daran ist noch nie ein Patient gestorben. Ich kenne noch nicht einmal einen solchen Fallbericht. Eine Katheterverweildauer, die zu einer Sepsis führt, bedeutet, dass es sich um einen Dauerkatheterträger handeln muss, der den Katheter über Monate oder Jahre trägt. Das ist überhaupt nicht die Klientel, die wir hier betrachten. Man muss schon davon ausgehen, dass diese Sachen sehr unterschiedlich zu betrachten sind und so, wie wir es im Vorbericht finden, eigentlich einer etwas falschen Bewertung unterliegen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gut, das werden wir berücksichtigen. – Jetzt machen wir 20 Minuten Pause. Danach kommen wir zu den beiden letzten Punkten und sind hoffentlich pünktlich fertig.

(Unterbrechung der Sitzung von 13:25 Uhr bis 13:50 Uhr)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nach der Pause machen wir jetzt mit Tagesordnungspunkt 4 weiter. Definition von Hochrisikopatienten.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Bevor Sie weitergehen, habe ich noch eine Frage zu Tagesordnungspunkt 3. Im jetzigen Bericht ist eine 5-%-Grenze zur Interpretation von Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen definiert. Das halten wir für problematisch; das ist alles dargelegt, ich will es nicht wiederholen. Wir wollen darauf hinweisen, dass wir diese willkürliche Festlegung auf 5 % in einer erneuten Entscheidung relativieren sollten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das kann ich schon verstehen. Zunächst muss man ein Missverständnis ausräumen. Es geht nicht darum, dass unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von weniger als 5 % auftreten, als irrelevant angesehen oder klassifiziert werden sollten, sondern um die Frage: Ab wann kann man bei dieser relativ schlechten Beschreibung von unerwünschten Ereignissen in den Publikationen – ich glaube, da waren wir uns alle einig – von einem Signal sprechen, dass es sich tatsächlich um einen Unterschied zwischen den Verfahren handelt? Dazu haben wir zunächst die 5-%-Grenze festgelegt.

Ich kann Ihnen auch direkt sagen, warum wir das getan haben. Wir haben oft Studien, die mit zweimal 30 Patienten oder mit zweimal 50 Patienten durchgeführt worden sind. Rechnen Sie davon mal 5 % aus, dann bleibt nicht mehr so wahnsinnig viel übrig. Das heißt, damit man in einer Studie überhaupt die Chance hat, Unterschiede zwischen solchen Patientengruppen zu entdecken, muss es prozentuale Differenzen geben, die wesentlich höher als 5 % sind. Wenn Sie 30 Patienten haben, sind 5 % 1,5 Patienten; da können Sie im Prinzip nichts entdecken. Die Studien liegen einfach in dieser Größenordnung. Wir haben versucht, damit irgendwie umzugehen. Man kann sagen, 5 % sind eine blöde Grenze. Wir können versuchen, uns eine etwas geringere Grenze zu überlegen. Aber das sind einfach die praktischen Probleme.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Vielleicht darf ich kurz darauf antworten. Das Problem ist – Sie haben das im Bericht gelesen –, dass wir doch mit niedrigeren Levels umgehen müssen. Nehmen Sie die Inkontinenz: Die reine Belastungsincontinenz als schwerwiegende Nebenwirkung – das Thema hatten wir vorher – liegt bei 1,7 % nach TURP. Oder nehmen Sie die Zahlen zur Blutung usw.; das ist in den BQS-Berichten sehr gut dargestellt: Die liegen alle unter 5 %. Ich denke nicht, dass wir mit diesem Level zurechtkommen.

Abgesehen davon muss ich sagen: Bei den kleinen Studien haben Sie recht. Es gibt aber natürlich auch viel größere Studien, wie Sie wissen, mit viel mehr Probanden. Ich denke, der statistische Ansatz ist nicht ausreichend. Wenn man sich die großen Gruppen von klinischen Daten anschaut, muss die Diskussion einfach unter einen Level von 5 % gehen, weil wir sonst keinen Unterschied finden; das ist der Punkt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Schorn.

Dr. Kai Schorn (DKG): Sie haben auch ein methodisches Problem generiert, indem Sie für die Effektivitätsbeurteilung zu Recht randomisierten Studien zurate gezogen haben. Aber die Ereignisraten bei den unerwünschten Ereignissen sind so gering, dass man bei diesen Patientenzahlen eigentlich davon ausgehen musste, bei den randomisierten Studien keine signifikanten Unterschiede herausfinden zu können. Die Frage ist, ob Sie speziell bei den unerwünschten Ereignissen auch Beobachtungsstudien mit größeren Zahlen zurate ziehen sollten.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ich glaube, Herr Schorn – das haben wir auch schon an anderen Stellen andiskutiert und erörtert – Hier sehen wir, dass die Frage nach den unerwünschten Ereignissen eher ein Nutzenaspekt ist. Das ist genau der Punkt, warum wir sagen: Das ist nützlich. Man könnte schon fast sagen, es handelt sich um einen Wirksamkeitsaspekt. Es geht ja immer um die Frage, ob ein Unterschied zwischen zwei Gruppen kausal bedingt ist oder aufgrund irgendwelcher Korrelationen, die durch bestimmte Störgrößen hervorgerufen werden.

Beim TUR-Syndrom ist uns völlig klar – das haben wir, glaube ich, jetzt aber auch ausdiskutiert –, dass es kausal mit der transurethralen Resektion zusammenhängt. Aber bei anderen Komplikationen sind diese kausalen Zusammenhänge nicht mehr so eindeutig. Dann braucht man eben entsprechende Studien, um es tatsächlich kausal zuordnen zu können. Da ist nun mal, bedauerlicherweise, die randomisierte Studie diejenige, die die fairen Voraussetzungen schafft, um es überhaupt kausal zuordnen zu können. Dabei ist relativ egal, ob das Nutzen- oder Schadensaspekte sind.

Wenn bestimmte Ereignisse sehr selten auftreten, ist das in der Tat ein Problem. Dann muss man sich über die Relevanz dieser Dinge unterhalten und braucht eventuell sogar größere Studienvergleiche; das ist gar keine Frage. Nur, man kann das in der Regel dadurch lösen, dass man das Gesetz der großen Zahl verwendet und sagt: Gut, dann gucke ich mir eine Beobachtungsstudie mit 10.000 Patienten an. Wenn ich aus dieser Beobachtungsstudie aber gar keine interpretierbaren Schlüsse ziehen kann, kann die große Zahl sogar gefährlich sein, weil sie eine Sicherheit suggeriert, die gar nicht da ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir haben mehrfach diskutiert, dass Randomisierung und Häufigkeit der beobachteten Ereignisse zwei unterschiedliche Dinge sind. Eine randomisierte Studie, die groß genug ist, kann sehr wohl über unerwünschte Ereignisse

informieren. Eine nicht randomisierte Studie kann eben schwer Kausalitäten vermitteln. Dann muss man schauen, welchen Fehler man bereit ist einzugehen. – Nun sind wir zu Tagesordnungspunkt drei zurückgekehrt. Das liegt sicher an der wenig disziplinierten Führung dieser Veranstaltung.

Tagesordnungspunkt 4

Definition von Hochrisikopatienten

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Was möchten wir wissen? – Bitte, Frau Biester.

Katharina Biester (IQWiG): Wir haben von Ihnen einen Hinweis bekommen, dass für bestimmte Patientenpopulationen die TURP oder die Standardverfahren kontraindiziert sein können und deswegen bei diesen Patienten besser Alternativverfahren eingesetzt werden sollten. Im Rahmen der Stellungnahmen haben wir zwar Arbeiten zu einem anderen Aspekt bekommen, aber in zwei Arbeiten ist uns aufgefallen, dass dort Patienten mit einem erhöhten Risiko eingeschlossen waren. Beide waren unkontrollierte Studien, zum einen Fournier et al. 1996 und Berger et al. 2003. Bei Fournier waren 22 Patienten eingeschlossen, von denen 18 % schon nicht mehr in der Analyse waren; bei Berger waren 78 Patienten eingeschlossen, von denen 23 Patienten nicht mehr in der Analyse waren – das nur kurz als Hintergrund für unsere Fragen. Sie lauten: Welche Aussagen können aufgrund solcher Daten getroffen werden? Wie genau ist ein Hochrisikopatient definiert?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Höfner, bitte.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Zunächst muss man vielleicht klarstellen, dass diese zusätzlichen Informationen nicht in Richtung der Hochrisikopatienten, sondern in Richtung der Patienten gingen – das haben wir in der letzten Anhörung sehr breit diskutiert –, die Dauerkatheterträger sind, warum auch immer. Es gibt eine Menge von Patienten, die oftmals auch aus nicht nachvollziehbaren Gründen in Pflegeheimen liegen und dort einen Katheter bekommen, die aber, wenn man es genau betrachtet, durchaus auch operabel wären. Es gibt verschiedene Gründe, warum jemand einen Katheter hat und nicht therapiert wird. Diese Patientenklintel haben wir damit gemeint – unabhängig davon, ob scharf definiert ist, ob das immer ein Hochrisikopatient im medizinischen Sinne ist. Bei diesen beiden Studien handelte es sich schon um Hochrisikopatienten.

Ein Hochrisikopatient definiert sich zunächst einmal ganz klar durch die Nichtnarkosefähigkeit. Das ist das eigentliche Kriterium des Hochrisikopatienten. Damit scheidet per se TURP aus. Das ist eine saubere Gruppe. Aber das letzte Mal haben wir über den Dauerkatheterträger diskutiert, also über einen Patienten mit einem Harnverhalt, der nicht Wasser lassen kann und damit per se eine absolute Operationsindikation besitzt – diese hat Herr Berges vorhin dargestellt –, der aber keiner Operation zugeführt wird. Die Alternative ist ein Dauerkatheter. Ob er nun transurethral oder suprapubisch benutzt wird, ist dabei uninteressant.

Alle diese verschiedenen Verfahren – das ist eine Auswahl der Studien – haben versucht, die Patienten zum Wasserlassen zu bringen, das heißt, ihnen den Katheter zu nehmen. Das ist niemals in randomisierten Studien gemacht worden ...

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das geht auch nicht.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... aber es ist eine interessante Patientengruppe, die ohne Operation zu einer Miktion gebracht wird. Das bedeutet letztlich, dass man ihnen den Katheter nehmen kann. Nach der Therapie ohne Operation, also mit einer Alternative, sind die Patienten zu einem hohen Prozentsatz katheterfrei, wie die Studien ohne Randomisierung zeigen. Sie sind sicherlich auch nach den ganz hohen wissenschaftlichen Kriterien nicht immer ganz exakt gelaufen. Aber man kann sagen, dass ein hoher Prozentsatz von Patienten – über den Daumen gepeilt drei Viertel der Patienten – hinterher durchaus eine Miktion erzeugen kann, wenn die Patienten mit Alternativen behandelt werden, ohne operiert zu werden, ohne eine TURP oder ein Standardverfahren anzuwenden. Das haben wir damit gemeint. Es geht also nicht nur um die reine Frage der Hochrisikopatienten per se, also um die Nichtnarkosefähigkeit.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ich muss nachfragen: Die Fallserien bezogen sich alle auf Patienten, die Dauerkatheterträger sind?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Richtig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das heißt, in solche Fallserien können sinnvollerweise eigentlich nur Patienten eingeschlossen werden, die Träger eines Dauerkatheters sind, mit dem Ziel, nachzuweisen, dass ich den Patienten durch ein bestimmtes Verfahren den Dauerkatheter ersparen kann?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Richtig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Dann müssten wir uns das noch einmal genauer angucken. Sie sagen: Dazu gibt es praktisch keine Alternative. – Ich meine, jetzt könnte man konstruieren. Nicht, dass Sie mich falsch verstehen, aber man könnte sich auch überlegen, den Dauerkatheter einfach so zu ziehen, weil man ja manchmal gar nicht weiß, warum die Patienten überhaupt einen Dauerkatheter haben. Vielleicht hilft das ja auch schon. Nicht, dass Sie das falsch verstehen; ich meine das wirklich ernst. Denn manchmal weiß man ja wirklich nicht, warum das so ist.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist ein richtiger Ansatz.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Herr Berges, Sie hatten eben nebenbei gesagt, man könnte gar nicht randomisieren. Vielleicht könnte man sogar doch randomisieren, aber egal. Das können wir uns ja noch einmal angucken. – Aber dann habe ich das jetzt besser verstanden: Es geht um Dauerkatheterträger ...

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Richtig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): ... und nicht um die chronische Retention. Denn mit einer chronischen Retention muss ich nicht unbedingt Dauerkatheterträger sein. Das hängt ein bisschen von der Definition ab.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Aber genau genommen ist die chronische Retention der chronische Harnverhalt, wenn Sie so wollen. Chronische Retention bedeutet nicht erhöhter Restharn; das ist eine andere Story.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Also chronische Retention ist gleich Dauerkatheterträger?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Chronische Retention ist gleich chronischer Harnverhalt. Das heißt, die Patienten können nicht miktieren. Damit sind sie katheterpflichtig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Okay, alles klar.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich kann auch aus meiner praktischen Tätigkeit berichten. Die schwierigste Frage bei der Visite auf einer internistischen Station ist: Warum hat der Patient einen Katheter?

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Korrekt.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Korrekt. Der kam so.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Die häufigste Antwort lautet: Damit ist der schon gekommen. Dann ziehen wir den doch mal und schauen, was passiert.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Sehr guter Vorschlag. Sehr urologisch gedacht.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist das Erste, was ein Urologe macht: Er zieht ihn erst einmal wieder heraus. Das ist völlig richtig.

Prof. Dr. Rainer Kuntz (Privat): Man muss gucken, was passiert.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist im Übrigen auch in randomisierten Studien abgebildet worden, Herr Lange, und zwar in Medikamentenstudien. Da ist geguckt worden, wie lang der Trial without Catheter – so ist es definiert worden – bei Patienten mit rezidivierenden Harnverhaltungen und Alphablockern gewesen ist. Man hat randomisiert geschaut, bei wie vielen Prozent der Fälle das gut geht. Das sind vielleicht nicht genau die Patienten, die hier angesprochen wurden. Denn hier ging es eher um die Patienten – so verstehe ich jedenfalls unsere Hochrisikopatienten –, die man tatsächlich keiner Narkose zuführen kann oder die man aufgrund einer durchgängigen⁷ Antikoagulationstherapie nur mit einem erheblichen Blutungsrisiko operieren kann. Das ist wahrscheinlich die größte Klientel der Patienten, über die wir hier sprechen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Darf ich da nachfragen, um zu präzisieren. Denn das ist jetzt ein ganz wichtiger Punkt: Sie sagen, die größte Klientel bilden vermutlich die Hochrisikopatienten. Die definieren Sie einerseits als nicht narkosefähig bzw. andererseits mit einem erhöhten Blutungsrisiko.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Und einem erhöhten Narkoserisiko.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ein erhöhtes Narkoserisiko? Ab wann sprechen Sie von einem erhöhten Narkoserisiko, ab welcher ASA-Gruppe? Das müssen wir definieren.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): IV.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Ab ASA-IV, okay.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Eigentlich fängt das schon bei III an.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Lange, ich darf es präzisieren. Wir müssen das von einer exakten medizinischen Definition einer Nichtoperations- oder Narkosefähigkeit unterscheiden. Das bezieht sich nicht unbedingt auf diese Studien, es ist eine Mischpopulation. Man hat gesagt: Die Patienten haben einen Katheter, und wir wollen die Patienten katheterfrei kriegen. Irgendjemand hat definiert – das sind nicht immer exakte Kriterien –, dass man den Patienten nicht operieren kann. Diese Entscheidung ist sehr variabel.

⁷ An dieser Stelle war die Aufnahme schlecht verständlich.

Ich will ein Beispiel bringen: Ich kann mich gut an einen Patienten erinnern, dem wir einen Stent gelegt haben; das habe ich selbst gemacht. Der Patient war nicht narkosiefähig. Er hat 60 Rothändle am Tag geraucht und saß von vornherein schon ganz blau in der Ecke. Der Anästhesist sagte: Das geht überhaupt nicht. Wir können keine Narkose machen. – Sie wissen, dass Stents für diese Patienten geeignet sind. Bei der Applikation des Stents rutschte der Stent in die Blase, er war also falsch platziert. Damit hatten wir hinterher das Problem, dass wir den wieder aus der Blase herauskriegen mussten. Zu dem Zeitpunkt gab es kein Instrument dafür. Wir mussten den Patienten operieren, und er hat es wunderbar überstanden. Durch die Fehllage des Stents hatten wir eine absolute Operationsindikation. Es hat sich herausgestellt, dass die Indikation, den Patienten nicht zu operieren, gar nicht gestimmt hatte. Das sind also sehr variable Kriterien. Deswegen können wir sie für dieses Problem nicht ansetzen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Wir können sie nicht ansetzen? Dann haben wir ein Problem.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sie gehen mit medizinischen Kriterien heran, die in diesen Studien im Prinzip nicht applizierbar sind. Verstehen Sie?

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, das verstehe ich nicht.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wer auch immer hat gesagt, dass es eine Definition gibt. Ein Anästhesist zum Beispiel hat zum Teil eine ganz andere Vorstellung von der Narkosiefähigkeit als wir, wenn wir sagen: Da passiert eh nicht viel. Wir können den Patienten trotzdem operieren. Es gibt nicht immer einen Konsens. Aber in den Studien ist es in der Tat so, dass es sich bei den Patienten per definitionem von irgendjemandem um Dauerkatheterträger handelte. Gegeben war natürlich, dass die Patienten eine chronische Retention im Sinne eines chronischen Harnverhalts hatten. Aber das heißt noch lange nicht, dass man zumindest einen Teil der Patienten nicht auch hätte operieren können.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Eben. Nur zur Präzisierung: Man muss zwischen der chronischen Retention, dem Harnverhalt, differenzieren, die etwas anderes als die Indikation zu stellen: Hochrisikopatient.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Korrekt.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Okay. Aber dann muss ich ganz ehrlich sagen: Ich kann Ihnen nicht folgen. Wir müssen sauber definieren können. Denn sonst können Sie letztlich gar nicht die Indikation stellen. Das haben wir nun in allen Bereichen der Medizin. Ich verstehe es als Empfehlung, zu sagen: Man kann bei bestimmten Patientenkollektiven gar nicht diese Studien durchführen, weil man es gar nicht vergleichen könnte; das ist klar. Wenn ich den

Patienten gar nicht operieren kann, hat es keinen Sinn, das mit TURP zu vergleichen; das geht gar nicht. Aber dann muss ich es auch definieren können.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Aber, Herr Lange – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das können wir jetzt so nicht machen. Jetzt ist Herr Muschter dran.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ich will es mal versuchen. In der Praxis stellen Sie einen Patienten dem Anästhesisten mit dem Wunsch vor, ihn einer transurethralen Resektion zu unterziehen. Der Anästhesist wird sagen: Unter Wertungen des ASA-Faktors und unter Wertungen des Eingriffs, der nicht vital notwendig ist, mache ich das nicht. Das ist ein zu hohes Risiko. – Das ist eine Definition von zwei Dingen, die sich zum einen am Zustand des Patienten bemisst und zum anderen am Eingriff, dem man ihn mit einer bestimmten Zielsetzung unterziehen will, in diesem Fall nämlich, eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, aber nicht, um ihm das Leben zu retten. Hätte derselbe Patient eine vitale Bedrohung, würde er die Narkose wahrscheinlich bekommen. Da liegt letztlich die Abwägung.

Da der Anästhesist in der Regel den Chirurgen kennt, wird er sich natürlich auf genau die Fähigkeiten des Chirurgen, den er vor sich hat, beziehen. Das ist dann nicht mehr abstrahierbar, weil er weiß: Der kann es so machen, dass ich hinterher keine Transfusionen geben muss. Das mit einer hinreichenden Vorhersagbarkeit; also nehme ich dieses Risiko bei dem Chirurgen in Kauf. Wenn der Oberarzt Dienst hat, mache ich das nicht. – Das sind Kriterien, die zwar reproduzierbar sind, aber nicht so exakt, dass man das hier auch in eine Zahl übersetzen könnte. Das ist leider das Problem dabei. Es ist ganz klar: Ich operiere bei mir manchmal Patienten, die in anderen Kliniken abgelehnt worden sind, weil es dort eben nicht gemacht worden ist. Das ist kein Argument dafür, wie toll wir sind, sondern soll einfach nur diese Subjektivität belegen.

Das bekommt in dem Moment ein anderes Gesicht, in dem Sie mit einem Alternativverfahren kommen, bei dem per se gewisse Risiken wie beispielsweise Einschwemmung nicht existieren. Die Flüssigkeitsbelastung muss nicht in einem TUR-Syndrom resultieren, um zu einer Gefahr für den Patienten zu werden, wenn er sich in den anästhesiologisch hohen Risiken bewegt, die wir als Urologen tatsächlich nicht besonders gut einschätzen können. Das ist letztlich auch mit der Behandlungsmethode in Einklang zu bringen. Beim Beispiel mit der Stent-Einlage war es eine mehr oder weniger vitale Bedrohung; dann geht es auf einmal. Ich habe mal ein Gutachten schreiben müssen, weil ein Patient, nachdem ein minimal invasives Verfahren nicht in seinem Sinne geklappt hatte, doch die Operation über sich ergehen ließ. Hinterher bekam er einen Herzinfarkt, den er überlebt hat. Dann argumentierte er, das würde doch zeigen, dass die Risikoeinschätzung von Anfang an falsch war. Ich will nur darauf hinweisen, welche Blüten das hervorbringen kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Klar.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das können Sie in der Argumentation hin- und herdrehen. Wir haben ein Klientel von Patienten, die in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt sind, bei denen der durchschnittliche Anästhesist sagt: Ich mache keine Narkose; um die geht es hier.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man kann nicht vom Einzelfall, wenn man bei Rot betrunken über die Straße fährt, darauf schließen, dass es immer sicher ist.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Völlig richtig.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Ein Satz noch zur Klärung, Herr Lange. Diese Studien haben zu beweisen versucht – das war der Ansatz und letztlich auch das Ergebnis –, was die Alternativen zur Auslösung einer Miktion bei einem Harnverhalt bei Patienten leisten können, die potenziell nicht operabel sind. Das heißt, Sie können das Ergebnis letztlich auch auf Hochrisikopatienten transformieren, obwohl die Studienauswahl im Sinne der Kriterien, die Sie verlangt haben, sicherlich nicht ganz exakt war.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das ist ein Missverständnis. Ich sage noch einmal: Das wollten wir trennen. Es ist klar, dass die Studien auf die Fragestellung ausgerichtet waren, die Sie gerade geschildert haben. Aber wir haben doch das zusätzliche Problem, das beim letzten Mal angeklungen und das auch in Ihren Stellungnahmen angesprochen worden ist, dass Sie sagen, die Verfahren sollen prädominant bei Hochrisikopatienten zum Einsatz kommen – so habe ich auch Herrn Berges gerade verstanden –, unabhängig von der Frage nach der chronischen Retention.

Dann wäre es aus unserer Sicht aber schon wichtig, das einigermaßen gut definieren zu können, um übrigens auch mit Äußerungen bzw. mit Indikationsstellen für die minimal invasiven Verfahren vergleichen zu können. Denn da gibt es durchaus auch Feststellungen, dass bestimmte Patienten damit auch nicht behandelt werden können. Anschließend muss man gucken: Ist das denn deckungsgleich, oder sind es vielleicht andere Hochrisikopatienten, wenn es heißt, dass man auch mit dem Verfahren Hochrisikopatienten nicht behandeln kann? Wir müssen versuchen, das einzuordnen. So etwas gibt es ja auch bei weniger invasiven Verfahren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Von jetzt an wollen wir uns immer an die Rednerliste halten. – Herr Berges, bitte.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Herr Lange, ich habe nicht gemeint, dass man diese minimal invasiven Verfahren vornehmlich bei Hochrisikopatienten einsetzen sollte. Das ist nur eine Indikation oder eine Anwendungsmöglichkeit, die dazu führt, dass Patienten, die bisher mit dem Schicksal eines Dauerkatheters oder einer suprapubischen Ableitung behaftet waren, weil man sie aufgrund des erhöhten Risikos nicht operieren konnte oder wollte, nun therapiert werden können, sodass sie katheterfrei werden. Das ist also eine Zusatzindikation.

Wenn man hier von Hochrisikopatienten spricht, sind es natürlich diejenigen, die der Anästhesist ablehnt, die selber zu große Angst vor einer solchen Narkose haben, weil sie dabei vielleicht schlechte Erfahrungen gemacht haben, etwa nicht mehr wach geworden sind etc., und denjenigen unter Antikoagulantientherapie, bei denen man durch die operative Technik das Blutungsrisiko möglichst vermeiden möchte und deswegen zu solchen, beispielsweise den sekundär ablativen Verfahren übergeht. Das sind die Indikationen, die man klassischerweise eigentlich bei Hochrisikopatienten einordnet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe eine Sache nicht verstanden, sodass ich – das ist, glaube ich, das erste Mal – eine Frage an meine Gruppe stellen möchte. Warum ist das für uns überhaupt ein Problem? Wenn ein invasiveres Verfahren, weswegen auch immer, gar nicht infrage kommt, können wir doch nicht den Zusatznutzen anschauen, weil es doch gar nicht vergleichbar ist. Nehmen wir an, man hat Kontraindikationen gegen ein bestimmtes Medikament, zum Beispiel gegen Aspirin, kann man bei dieser Untergruppe doch nicht den Vorteil von Clopidogrel testen.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Das ist völlig richtig, das sehe ich ganz genauso. Wenn es keine Alternative gibt, gibt es keine Alternative.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Der Anästhesist sagt, es gibt keine Alternative.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Aber leider finden wir Feststellungen in relativ aktueller Literatur, dass bei bestimmten minimal invasiven Verfahren Hochrisikopatienten nicht infrage kommen. Das war unser Wunsch – zu versuchen, das zu differenzieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es kommt vielleicht darauf an, für was man nicht infrage kommt. Nehmen wir mal an, ein Antikoagulant ist nicht absetzbar. Der Patient muss unter Markumar operiert werden; in Amerika war das kein Problem, aber ich habe gehört, dass die Chirurgen in Deutschland damit ein Problem haben. Mit Heparin haben Sie kein Problem, und keiner versteht, warum. Aber so ist es halt. Man kann auch nicht erklären, warum es so ist.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das ist steuerbar.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Da würde ich als Internist sagen: Es ist alles steuerbar. – Ich sage es mal andersherum: Wenn irgendjemand feststellt, dass ein bestimmtes Verfahren, also zum Beispiel eine Narkose, für einen Patienten in dem individuellen Fall nicht infrage kommt, dann ist das ein Patient, für den ein solcher Vergleich nicht infrage kommt.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Richtig.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann braucht uns das doch in diesem Bericht primär gar nicht zu interessieren.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Nein, das ist völlig richtig. Es geht nur um die Frage, wie ich den Hochrisikopatienten definiere. Wenn ich von völliger Narkoseunfähigkeit ausgehe, das ist völlig übertrieben, ist es klar. Aber wenn wir sagen, ein Hochrisikopatient ist jemand mit einem ASA-Wert von II oder III oder jemand, der ein bisschen Aspirin nimmt oder so etwas, dann haben wir wiederum ein Problem, weil es eventuell auch Aussagen zu anderen Verfahren gibt, dass man auch bei diesen Verfahren solche Patienten nicht behandeln kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich kehre wieder in meine Moderatorenrolle zurück. – Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Aus den Grunddaten, die wir von den Therapien kennen, ergibt sich eigentlich schon die Indikation. Wenn wir sagen, ein Patient darf keine Narkose kriegen, kommen nur die Verfahren in Betracht, die keine Narkose brauchen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Klar, das ist logisch.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Das sind etwa TUMT und TUNA und mit gewissen Einschränkungen auch der interstitielle Laser, mit dem man ohne Narkose behandeln kann. Bei allen anderen Patienten, die narkosefähig sind, aber andere Risiken haben – beispielsweise ein Blutungsrisiko –, können Sie das natürlich auch tun, aber Sie können auch zusätzliche alternative Verfahren hinzunehmen, die unter Narkose möglich sind, aber weniger Blutungen verursachen, zum Beispiel viele Laserverfahren. Aus der Wirkungsweise der Methoden ergeben sich eigentlich schon die Indikation bei Hochrisikopatienten und die Einteilung der Risikopatienten entsprechend der Indikation. Ich denke, das ist nicht schwierig.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): So richtig verstanden habe ich es noch nicht. Ich hätte es gerne konkret gewusst. Dann sagen Sie doch mal – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: So, wie ich es verstanden habe, gibt es absolute Kontraindikationen zum Beispiel gegen die Narkose außer bei vitalen Indikationen. Deshalb kann man für diese Patienten bestimmte Verfahren nicht anwenden. Dann gibt es relative Kontraindikationen.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wenn es zum Beispiel nur um die Blutung oder um Antikoagulanzen geht. Das ist ein anderes Thema.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Da würde man natürlich in einem Einzelfall zunächst einmal die Therapie wählen, die den Patienten vor diesem Hintergrund den wenigsten Risiken aussetzt.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Sham.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Placebo kann man geben, nur hat man dann keine Reduktion der Symptome.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG): Bei Sham schon.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Berges.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Erzählen Sie mal Ihrem Patienten, der vor Ihnen sitzt, dass Sie gar nichts machen und alles wie vorher bleibt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann wirkt es nicht.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Er ist ja zu Ihnen gekommen, damit sein Leiden behandelt wird – nicht, weil ich es so gerne behandle, sondern weil er zu mir kommt und sagt: Doktor, hilf mir! – Dann muss man sehr wohl abwägen, was man tut. Wenn Sie nach einer klaren Definition fragen, ist das nur in den Außenbereichen klar zu definieren. Dann gibt es noch ein ganz weites Feld, wo Sie als Operateur die klinische Einschätzung und viel Fingerspitzengefühl – sprich: viel klinische Erfahrung – brauchen, um das Richtige für den Patienten zu tun.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist eine sehr interessante Diskussion, die wirklich auch sehr praxisnah ist. – Es gibt für einen Operateur natürlich auch die Möglichkeit der Entscheidung für ein wachsames Abwarten.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Natürlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie haben noch nicht so viele Symptome; warten wir noch einen Moment ab.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sehr wohl. Natürlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Übrigens habe ich gehört, es sei die häufigste Tätigkeit des Chirurgen, nicht zu operieren.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Es ist mir sehr wichtig, dass unter Tagesordnungspunkt 4 eigentlich die Definition von Indikationen für diese Operation und nicht nur die Definition der Hochrisikopatienten genannt werden müsste. Ich verweise zurück auf unsere anfängliche Diskussion darüber, was denn mit all den relativen Indikationen ist. Das bildet genau das Spektrum ab, Herr Sawicki. Es gibt die Fälle, bei denen man Watchfull Waiting empfiehlt. In den Leitlinien steht ganz klar, welche Patienten das sein sollen: IPSS kleiner sieben, kein Leidensdruck und keine signifikante Obstruktion. Das sind Patienten, die unter Watchfull Waiting oder Active Surveillance, wie Sie es heute haben, fallen und ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Oder abwarten.

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): ... bei denen Sie einfach nichts machen. Ein Teil dieser Patienten wird progredient, aber mit dem Großteil wird nichts passieren.

Dann gibt es die Patienten, bei denen Sie sagen: Dabei handelt es sich um eine relative OP-Indikation. Hier gibt es ein breites Feld, auf dem lange medikamentös therapiert wird und auf dem auch operativ therapiert werden könnte. Hier wird natürlich jeder Patient das am geringsten invasive Verfahren wählen, weil er keine absolute OP-Indikation hat. Diese Übergänge sind halt fließend. Das wird man in den Studien auch nie finden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich finde die Diskussion nach der Pause sehr interessant. – Herr Muschter, Sie hatten sich gemeldet.

Prof. Dr. Rolf Muschter (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Die Meldung habe ich schon von mir gegeben. Danke.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann haben wir den Tagesordnungspunkt zu den Hochrisikopatienten abgeschlossen. Wenn wir das alles berücksichtigen, liegen wir bei über 600 Seiten.

Tagesordnungspunkt 5

Verschiedenes

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Vielleicht können wir unter diesen Tagesordnungspunkt noch einiges ansprechen, was Ihnen noch auf dem Herzen liegt. Außerdem wollten wir zum Schluss noch über das Fazit sprechen. – Herr Höfner.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Können wir schon mit dem Fazit anfangen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, bitte.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Wir hatten in der Pause schon kurz andiskutiert, dass wir den Schritt von einer reinen Analyse der Daten, das heißt von der Aufarbeitung von Studien, hin zu einer Diskussion und zum Fazit für sehr wesentlich halten. Ich denke, wir sind uns alle einig, dass der Schritt von der reinen Interpretation, bei der wir uns noch auf einem sehr sicheren Evidenzboden befinden, hin zur Interpretation der Gesamtaussage sehr problematisch ist und insofern eine ganz besondere Relevanz hat. Denn man kann nicht erwarten, dass jemand, der einen Bericht von 520 Seiten in die Hand nimmt, den ganzen Bericht im Detail liest. Er wird hingehen und das Fazit ansehen. Deswegen haben wir uns zunächst einmal gefreut, dass wir in der neuen Version zwischen Vorgehensweise A und B differenziert haben, was eine unglaubliche Relevanz für das Fazit hat.

Allerdings – das haben wir schon gesagt – finden wir die Unterschiede der differenzierten Betrachtungsweise zwischen vergleichbarer Effizienz – ich muss mich immer beim Statistiker entschuldigen – und des für uns doch bestehenden Zusatznutzens im Sinne der Morbidität im Fazit nicht wieder. Ich denke, man muss noch etwas sorgfältiger sein – das ist unser Wunsch an Sie –, das Fazit noch einmal dahin gehend zu prüfen, dass man das Feintuning, das wir nun in langer Zeit herausgearbeitet haben – jedenfalls ist das unser Eindruck –, auch im Fazit unterbringt. Aus unserer Sicht sollte man aufgrund der Morbidität einen gewissen Zusatznutzen als differenziertes Fazit definieren.

Denn am Ende ist es so, dass man sich in jeder Definition eines Fazits – auch bei der Entscheidung, die man in der Leitlinienkommission treffen muss – von einer Evidenz wegbewegt und eine Entscheidung treffen muss. Die Interpretation der Daten, wie wir sie sehen, werden für uns nicht im Fazit repräsentiert. Das möchte ich noch einmal sagen. Insofern sollte man auch bei der Interpretation der Daten etwas differenzierter vorgehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Zenk.

Stefan Zenk (Medtronic GmbH): Ich möchte gerne wissen, was die Relevanz des Unterschieds zwischen Nachweis und Hinweis auf eine mögliche Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das kann ich Ihnen beantworten. Das ist unser Ausdruck für die Möglichkeit eines Fehlers. Der Beleg eines Nutzens suggeriert eine geringere Fehlerwahrscheinlichkeit als ein Hinweis. Wir drücken damit dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber aus: Das wissen wir ziemlich sicher, und bei dem anderen ist es zwar ziemlich wahrscheinlich, dass es so ist, aber vielleicht ist es auch nicht so. Das ist eine Abstufung.

Stefan Zenk (Medtronic GmbH): Danke.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es gibt keine weiteren Wortmeldungen. Somit werde ich diese Erörterung vorzeitig schließen. Ich bedanke mich bei allen, die hierhergekommen sind, für die auch für mich sehr interessante Diskussion; ich habe einiges gelernt. Sie wird uns sicherlich helfen, diesen Bericht in einer noch besseren Qualität abzuschließen. Ich denke, dass wir damit dem Gemeinsamen Bundesausschuss eine gute wissenschaftliche Grundlage vorlegen können. Vielleicht wird sie nicht eindeutig sein, vielleicht wird die Antwort nicht aus einem Satz bestehen können, sondern differenzierter sein müssen. Aber das liegt nicht an uns, sondern an dem umfangreichen Thema, an der Schwierigkeit der Abwägung zwischen Vor- und Nachteilen der bestimmten Methoden und natürlich auch daran, dass die Studien nicht dem Anspruch genügen, den wir an sie haben. Mein Fazit der letzten drei Jahre ist: ich kann das eigentlich nicht mehr hören, dass die Studien schlecht sind – das ist immer so; und das Cochrane-Weinen „weitere Studien sind nötig“.

Prof. Dr. Klaus Höfner (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Sehr gut!

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Jeder Wissenschaftler schreibt zum Schluss seiner Arbeit: Weitere Studien sind notwendig. – Das tut er auch für seine eigene Existenzsicherung. Irgendwann muss man sagen: Wir machen hier keine abstrakte Arbeit, sondern eine Arbeit, die sich auch auf die Praxis auswirken soll. Wir müssen aus dem, was da ist, ein Fazit ziehen. Wir müssen natürlich auch sagen – das ist klar –, wie sicher ist, was wir sagen. Es kann sein, dass wir im Extremfall sagen:

Dr. Richard Berges (Arbeitskreis BPH der Akademie der Deutschen Urologen): Unsicher.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir können euch gar nichts sagen, ihr könnt auch würfeln. Aber zwischen optimalen Studien, die allen Ansprüchen genügen, und Würfeln liegt ein breiter Raum. Es ist schwierig, das genau zu beschreiben; das werden wir aber versuchen. Im Laufe der letzten Jahre ist es auch besser geworden. – Danke schön. Kommen Sie gut nach Hause.